



**T.C.**

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK AYAK YARALARINDA ETKEN  
MİKROORGANİZMALARIN VE ANTİMİKROBİYAL  
DUYARLILIK PATERNLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Aynur İSMAYIL**

**UZMANLIK TEZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Doç. Dr. Salih MAÇIN**

**Konya-2023**

**T.C.**

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK AYAK YARALARINDA ETKEN  
MİKROORGANİZMALARIN VE ANTİMİKROBİYAL  
DUYARLILIK PATERNLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Aynur İSMAYIL**

**UZMANLIK TEZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Doç. Dr. Salih MAÇIN**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinatörlüğü tarafından 22122023 proje numarası ile desteklenmiştir.

**Konya-2023**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini, deneyimlerini, ilgisini ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Salih MAÇİN'e,

Çalışmam boyunca tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Duygu FINDIK, Prof. Dr. Uğur ARSLAN, Sayın Prof. Dr. Hatice TÜRK DAĞI'na,

Hastalardan örnek akışını sağlayan Doç. Dr. Bayram Çolak ve Doç. Dr. Serdar Yormaz'a,

Her daim desteğini hissettiğim kardeşim Ramin Mammadov' a ve arkadaşım Masuma Şahbazova' ya,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve iyi kötü günlerimizi paylaştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Sevgileri tarifsiz canım aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Aynur İSMAYIL**

**2023**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                               |      |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                                  | v    |
| TABLO, GRAFİK VE ŞEKİLLER .....                                               | viii |
| 1.GİRİŞ .....                                                                 | 1    |
| 1.1. Giriş ve Amaç .....                                                      | 1    |
| 1.2. Diabetes Mellitus .....                                                  | 3    |
| 1.2.1. Tarihçesi .....                                                        | 3    |
| 1.2.2. Epidemiyolojisi .....                                                  | 4    |
| 1.2.3. Etiyolojisi .....                                                      | 5    |
| 1.2.4. Fizyopatolojisi .....                                                  | 7    |
| 1.2.5. Tanı Kriterleri.....                                                   | 7    |
| 1.2.6. Tedavisi .....                                                         | 8    |
| 1.2.7. Korunma.....                                                           | 9    |
| 1.3. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları .....                              | 9    |
| 1.3.1. Akut Komplikasyonlar .....                                             | 9    |
| 1.3.2. Kronik Komplikasyonlar .....                                           | 10   |
| 1.4. Diyabetik Ayak .....                                                     | 10   |
| 1.4.1. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları .....                                    | 13   |
| 1.4.2. Diyabetik Ayak Mikrobiyolojisi .....                                   | 18   |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                       | 31   |
| 2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması .....                                  | 31   |
| 2.2. Örneklerin Toplanması .....                                              | 31   |
| 2.3. Örneklerin Ekimi .....                                                   | 32   |
| 2.4. Kültürlerin Değerlendirilmesi .....                                      | 32   |
| 3. BULGULAR.....                                                              | 36   |
| 3.1. Demografik bulgular .....                                                | 36   |
| 3.2. Diyabetik Ayak Yarası örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ..... | 36   |

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3. Diyabetik Ayak Yarası örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık bulguları ..... | 38 |
| 4. TARTIŞMA .....                                                                                                | 45 |
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....                                                                                        | 51 |
| KAYNAKLAR .....                                                                                                  | 54 |
| ÖZET .....                                                                                                       | 68 |
| SUMMARY .....                                                                                                    | 69 |
| EKLER.....                                                                                                       | 70 |



## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**ADA:** Amerikan Diyabet Derneği

**AKŞ:** Açlık kan şekeri

**BGT:** Bozulmuş glikoz toleransı

**CFU:** koloni oluşturuu ünite

**DA:** Diyabetik ayak

**DAE:** Diyabetik ayak enfeksiyonu

**DAOM:** Diyabetik ayak osteomiyeliti

**DAY:** Diyabetik ayak yarası

**DKA:** Diyabetik ketoasidoz

**DM:** Diabetes Mellitus

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EASD:** Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği

**FEP:** İşlevsel eşdeğer patogrup

**FFA:** Serbest yağ asitleri

**GAD:** Glütamik asit dekarboksilaz

**GSBL:** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

**HbA1C:** Glikozile hemoglobin

**HHS:** Hiperglisemik hiperozmolar durum

**HLA:** İnsan Lökosit Antijeni

**IAA:** İnsülin otoantikoru

**IDDM:** İnsüline bağımlı diyabet

**IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu

**IWGDF:** Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu

**IDSA:** Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

**IGF:** Bozulmuş açlık glikozu

**kDa:** Kilo Dalton

**KPD:** Ketoza eğilimli diyabet

**KNS:** Koagülaz negatif stafilokoklar

**LA:** Laktik asidoz

**LADA:** Gizli otoimmün yetişkin başlangıçlı diyabet

**MDR:** Çoklu ilaca direnç

**MDRO:** Çoklu ilaca dirençli mikroorganizma

**Mg/dl:** Miligram/desilitre

**MHC:** Major histocompatibility complex

**MİK:** Minimum inhibitör konsantrasyon

**Mmol/l:** Milimol/ litre

**MRSA:** Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

**OGTT:** Oral glikoz tolerans testi

**OMP:** Dış membran proteinler

**PAD:** Periferik arter hastalığı

**SIRS:** Sistemik inflamatuvar cevap reaksiyonu

**TNF:** Tümör nekroz faktörü

**VRE:** Vankomisin dirençli Enterokok

**ZNT8:** Zinc transporter 8





## **ŞEKİL, GRAFİK ve TABLOLAR**

**Şekil 2. 1.** BD Phoenix M50 cihazı

**Şekil 2. 2.** Koyun kanlı agarda *S.aureus*

**Şekil 2. 3.** Koyun kanlı agarda *E.coli*

**Şekil 2. 4.** SDA'da maya mantarının saf kültürü

**Şekil 2. 5.** BD Phoenix Spec nefelometre cihazı

**Şekil 2. 6.** BD Phoenix M50 cihazı'na panellerin yüklenmesi

**Şekil 3. 1.** gradient test yöntemiyle ADT

**Grafik 3. 1.** Etken mikroorganizmaların dağılımı

**Tablo 3. 1.** Etken mikroorganizmalar ve yüzdesi

**Tablo 3. 2.** Gram-pozitif bakterilerde belirlenen antibiyotik duyarlılık oranları

**Tablo 3. 3.** Gram-negatif bakterilerde antibiyotik duyarlılık oranları

**Tablo 3. 4.** *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranları

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Giriş ve Amaç

Diabetes mellitus (DM), bireyin yaşam kalitesini düşüren, yaşam boyu süren, akut ve kronik komplikasyonları beraberinde getiren toplumsal bir hastalıktır. Çeşitli sosyoekonomik gruplardaki insanları etkileyerek pandemik boyutlara ulaşmaktadır. Dünya genelinde, yarım milyara yakın insan diyabetle yaşamakta ve önümüzdeki 25 yılda bu sayının %50'den fazla artması beklenmektedir (Saeedi ve ark., 2019). Türkiye'de 2021 yılında 100,000 kişiye düşen DM sayısı 9,020 ve diyabete bağlı ölüm sayısı 83,221 olarak gösterilmiştir. 2045 yılında ise DM'li hasta sayısının 13,386/ 100,000'e yükseleceği tahmin edilmektedir

(<https://diabetesatlas.org/data/en/country/203/tr.html>).

Hastalığa bağlı gelişen kronik komplikasyonlar, beraberinde muazzam fiziksel, zihinsel ve ekonomik yük getirir. Komplikasyonlar esas olarak vasküler olup, retina, böbrek glomerülleri ve sinirlerde mikrovasküler sekellere yol açar. Diğer sekeller makrovasküler olup, beyin, kalp ve alt ekstremitelerde harabiyete yol açar (American Diabetes Association, 2016).

Diyabetik ayak (DA), ülserasyon, enfeksiyon ve gangren gibi diyabete bağlı bir dizi alt ekstremitte komplikasyonlarını tanımlayan klinik terimdir ve kardiyovasküler hastalıktan sonra en sık görülen tipik DM komplikasyonudur (Rodrigues ve ark., 2022). Diyabetik ayak yarası (DAY) zayıf glisemik kontrol, nöropati, periferik vasküler hastalık veya kötü ayak bakımının sonucu olup, ayak osteomyelitin ve alt ekstremitte amputasyonunun en sık nedenlerinden biridir (Singer ve ark., 2018).

Yaşam boyu DAY riski %19 ila %34 arasındadır. Nüks oranı 3-5 yılda %65, yaşam boyu amputasyon insidansı %20 ve 5 yıllık mortalite oranı %50-70 olarak bildirilmiştir. DAY'nin multidisipliner bakım yoluyla önlenmesi ve erken tespiti, ilişkili morbiditeyi azaltmak için kritik öneme sahiptir (Mcdermott ve ark., 2023).

Enfeksiyon, diyabet nedenli hastaneye yatışların ve alt ekstremitte amputasyonlarının en yaygın sebebidir. Diyabetik ayak enfeksiyonunun (DAE) yaygınlığı ve tedavisinin zorluğu dikkate alındığında, dünya genelinde aşırı

antibiyotik kullanımına yol açan en yaygın patolojiler arasında olması muhtemeldir. Antibiyotikle ilişkili yan etkiler arasında, yüksek oranda böbrek hasarı gelişimi, metisiline dirençli stafilokoklar (MRSA) veya vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) gibi dirençli patojenlerin ortaya çıkması sayılabilir (Van Asten ve ark., 2018).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) DA hastalığı tedavisi için harcanan maliyet, tek başına DM tedavisi maliyetine ek olarak 9 ila 13 milyar ABD Doları arasında değişmektedir (Rice ve ark., 2014).

2010-2019 yılları arasında yapılan çalışmaların derlemesine göre DAE etiyolojisinde hem tek başına, hem de polimikrobiyal olarak en sık izole edilen Gram-pozitif etken *S. aureus*'tur. DAE'de *S. aureus* metisilin direnci oranları %16 ila %44 arasında değişmektedir. Gram-negatif patojenlerden en sık izole edilen *P. aeruginosa*'dır ve *S. aureus*'un ardından ikinci en yaygın patojen haline gelmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki artış nedeniyle monomikrobiyal enfeksiyonlardaki prevalansı artmaktadır. DAE'deki birçok *P. aeruginosa* izolatu çoklu ilaca dirençli (MDR) olma eğilimindedir ve spesifik direnç paternleri dünya çapında farklılık gösterir. Türkiye'deki hastaların geniş bir analizi sonucu, *E. coli* ve *Klebsiella* izolatlarının %38'inde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi de dahil olmak üzere yüksek düzeyde ilaç direnci bulunmuştur (Hawkins ve ark., 2022).

DAE etkenlerini yeni nesil dizileme metoduyla araştıran bir çalışmada yeni ülserlerde en sık saptanan anaeroplara, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Porphyromonas* ve *Prevotella*, tekrarlayan ülserlerde ise *Finegoldia*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Porphyromonas* ve *Actinomyces* olmuştur (Smith ve ark., 2016).

DAE'de en sık saptanan mantar patojenler ise sırasıyla *C. parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis*'tir (Saeed ve ark., 2020).

Bu çalışmadaki amaç ayak yarası örneklerinde etken aerobik bakterilerin yanı sıra, DAE'de önemli yer tuttuğu düşünülen anaerobik bakteriler ve mantarların bütüncül bir yaklaşımla prospektif olarak araştırılmasıdır. Aynı zamanda DAY örneklerinden kültür yöntemiyle elde edilen etken mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması hedeflenmiş olup, bununla da tedaviye

katkı sağlanması, hasta bakım masraflarının azaltılması ve amputasyon gibi ciddi komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır.

## **1.2. Diabetes Mellitus**

Hastalığın ismi yunanca sifon (içinden sıvı akan ikiye bükülü bir tüp) anlamına gelen “diabetes” sözcüğü ile latince “bal gibi tatlı” anlamına gelen “mellitus” sözcüklerinin bileşiminden oluşmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ye göre DM, zamanla kalbe, damarlara, gözlere, böbreklere ve sinirlere zarar veren hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır ve otoimmün, metabolik ve genetik bozuklukların toplamıdır (Egan ve Dinneen, 2014). Metabolik bozukluklar karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını içerir. İnsülin sekresyonu ve etkisi veya bunların kombinasyonundaki kusurların sonucu ise kalıcı hiperglisemidir. Şiddetli hiperglisemi, poliüri, polidipsi, yorgunluk, performans ve kilo kaybı, görme bozuklukları ve ketoasidoz veya non-ketoasidotik enfeksiyonlara yatkınlığın yanı sıra, komaya kadar ilerleyebilen hiperozmolar sendroma yol açar (Harreiter ve Roden, 2019).

Hasta bakış açısına göre ise diyabet, sık ilaç kullanılmasını, diyet ve yaşam tarzına dikkat ve her gün kan şekerinin izlenmesini gerektiren, yaşam boyu süren bir durumdur. Farklı derecelerde anksiyete, depresyon ve sağlık kuruluşlarına çok sayıda ziyaret ile de ilişkilendirilebilir (Egan ve Dinneen, 2022).

### **1.2.1. Tarihçe**

Diyabet antik çağlardan beri bilinmektedir. Mısır papirüslerinde, eski Hint ve Çin tıp literatüründe ve ayrıca eski Yunan ve Arap doktorların çalışmalarında bu hastalığa dair açıklamalar bulunmuştur. İlk doğru tanımını Milattan sonra ikinci yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus yapmış ve diyabet terimini üretmiştir (Karamanou Marianna ve ark., 2016). Bu hastalarda sürekli susuzluk hissi ve idrar akışı olduğunu, onların kendilerini ne su içmekten, ne de idrar yapmaktan alıkoyamadıklarını ve bir süre su içmeyince ağız ve vücutlarının kuruduğunu, mide bulantısı, huzursuzluktan etkilendiklerini ve kısa sürede öldüklerini söylemiştir (March ve ark., 2022). 1674 yılında Thomas Willis idrarın aşırı tatlı olması nedeniyle hastalığa “mellitus” terimini eklemiştir. İdrar ve serumun tatlılığının şekerin varlığından kaynaklandığını 1775 yılında Matthew Dobson göstermiştir.

Thomas Cawley, 1778 yılında pankreas taşlarına bağlı bir diyabet vakası bildirmiş, bununla da “*diyabetin pankreas hasarına bağlı oluşabileceğini*” öne sürmüştür. Bouchardat, 1870 Fransa-Prusya savaşında 4 ay açlık çeken hastaların idrarında glikozun azaldığını fark ederek, periyodik oruç tutmayı önermiş ve egzersizin diyabetli hastalarda karbonhidrat toleransını arttırdığını gözlemlemiş, ayrıca hastalara diyet uygulayan ilk kişi olmuş ve böylelikle diyabet tedavisine ilişkin klinik bilgi birikimini başlatmıştır (Karamanou M. ve ark., 2014).

Hastalığın araştırılmasında daha fazla ilerleme 19. yüzyıl Fransız fizyolog Claude Bernard’ın karaciğerin glikojenik etkisi üzerine yaptığı önemli çalışma ile kaydedilmiştir. 1889 yılında Oskar Minkowski ve Joseph von Mering bir köpeğin pankreasını çıkarmış ve şiddetli ve ölümcül diyabet oluşturma deneylerini gerçekleştirmişler. 1921 yılında Frederick Banting ve Charles Best pankreas adacıklarından insülin izole edip tip 1 diyabet hastalarına vererek milyonlarca insanın hayatını kurtarmış ve bununla diyabet tedavisinde yeni bir çağı başlatmışlardır (Karamanou Marianna ve ark., 2016).

Langerhansın pankreas adacıklarının mikroskopik anatomisinin ilk tanımlaması, 19. yüzyılın sonlarından başlayarak, pankreasın endokrin fonksiyonunun öğrenilmesine yol açmıştır. Sonraki yüzyılda hızlı bilimsel ilerleme sayesinde, insülin sentezi, yapısı ve işlevi anlaşılmış olup, diyabet fizyopatolojisinin anlaşılmasına ve modifiye sentetik insülinlerin üretimine yol açmıştır. Bu sayede diyabet ve tiplerini sınıflandırmak mümkün olmuştur. Diyabetin kontrolündeki gelişmeler komplikasyon risklerini azaltmıştır (March ve ark., 2022). İnsülinin kimyasal yapısı 1955 yılında Fred Sanger tarafından açıklanmıştır. 1967 yılında Donald Steiner proinsülini keşfetmiş ve C-peptid (endojen insülin üretimini ölçen) için radioimmunoassay metodunu bulmuştur. Aynı yıl, Minnesota Üniversitesi’nden William Kelly, Richard Lillehei ve meslektaşları tarafından insanda ilk pankreas nakli gerçekleştirilmiştir. 1972 yılında U100 insülin, on yıl sonra ise rekombinant insan insülini piyasaya sürülmüştür. 1990’ların başlarında kısa (1996) ve uzun (2001) etkili insülin analoglarının keşfinin ardından insülin kalemleri popüler hale gelmiştir (Karamanou Marianna ve ark., 2016).

### 1.2.2. Epidemiyoloji

Diyabetin küresel prevalansı 50 yılı aşkın bir süredir artmaktadır ve halihazırda pandemik oranlara ulaşmıştır. DM prevalansının 2030 yılında 578 milyona ve 2045 yılında 700 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (Saeedi ve ark., 2019). DM'si olan hastaların neredeyse yarısının (%49,7) tanısının olmadığı, bununla birlikte 374 milyon insanda bozulmuş glikoz toleransı (BGT) olduğu ve yaklaşık 21,3 milyon canlı doğumun gebelik hiperglisemisinden etkilendiği tahmin edilmektedir. 2017 yılında dünyada 20-99 yaş aralığında görülen yaklaşık 5 milyon ölümün diyabete bağlı olduğu gösterilmiştir (Cho N. H. ve ark., 2018).

Dünya çapında yaklaşık 537 milyon diyabet vakasının %90'ını tip 2 DM oluşturmaktadır (Ahmad ve ark., 2022). Erken başlangıçlı ( $\leq 40$  yaş) tip 2 DM oranları giderek artmaktadır (Lascar ve ark., 2018). Hastalığın dağılımı genetik ve epigenetik değişiklikler nedeniyle eşit değildir. Çevresel faktörler, bu açığın daha da genişlemesine katkı sağlar (Alessi ve Yankiv, 2022, The Lancet Diabetes, 2022).

**Risk faktörleri:** Tip 2 DM için risk faktörleri, genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin kombinasyonunu içerir. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında etnik köken ve genetik yatkınlık bulunmaktadır. Epidemiyolojik kanıtlar, birçok vakanın değiştirilebilir ana risk faktörlerine (obezite, düşük fiziksel aktivite ve sağlıksız beslenme) bağlı olduğu için önleyebileceğini göstermiştir (Galicia-Garcia ve ark., 2020).

**Tarama:** Diyabet için evrensel tarama, maliyet etkin olmaması ve sağlık sonuçlarını iyileştirdiğine dair çok az kanıt olması nedeniyle önerilmemektedir. Obez kişiler, genç yaşta tip 2 diyabete duyarlı etnik gruplar veya ailede tip 2 diyabet öyküsü ve önceki gebelik diyabeti olan kişiler dahil olmak üzere yüksek riskli kişilerin taranması önerilir (Jonas ve ark., 2021, Peer ve ark., 2020).

### 1.2.3. Etiyoloji

#### Tip 1 Diabetes Mellitus

Çocukluk çağıının en sık görülen endokrin ve metabolik hastalıklarından biridir. Hastaların büyük çoğunluğunda (%70-90),  $\beta$ -hücrelerinin kaybı, otoimmünite ile ilişkilidir. Bu hastalarda otoimmün tip 1 DM (tip 1a DM olarak da

bilinir) vardır. Diğer bir hasta alt grubunda hiçbir immün yanıt veya otoantikor saptanmaz ve  $\beta$ -hücre yıkımının nedeni bilinmemektedir (idiyopatik tip 1 DM veya tip 1b DM) (Association, 2015).

LADA (gizli otoimmün yetişkin başlangıçlı diyabet), erişkin başlangıçlı tip 1 diyabetle ilişkili bir otoimmün diyabet olup, insülin sekresyonunun daha yavaş kaybı ile karakterizedir (Association, 2017, Harreiter ve Roden, 2019).

Tip 1 DM ile ilişkili karakteristik otoantikorlar, insüline karşı adacık antikorları (IAA), 65 kDa glutamik asit dekarboksilaz (GAD65; ayrıca glutamat dekarboksilaz 2 olarak da bilinir), insülinoma ile ilişkili protein 2 (IA-2) veya çinko taşıyıcı 8'i (ZNT8) hedefleyen antikorlardır (Krischer ve ark., 2015, Ziegler ve ark., 1999).

## **Tip 2 Diabetes Mellitus**

Pankreas adacık  $\beta$ -hücreleri tarafından yetersiz insülin sentezlenmesi, doku insülin direnci ve yetersiz insülin salgılama ile kendini gösterir (Stumvoll ve ark., 2005, Weyer ve ark., 1999). Hastalık ilerledikçe, insülin sekresyonu glikoz homeostazını korumada yetersiz kalır ve hiperglisemi gelişir (Galicia-Garcia ve ark., 2020).

Genom araştırmaları ile tip 2 DM ile ilişkilendirilen genlerin çoğu, hücre döngüsü veya rejenerasyon düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır (Mccarthy ve Hattersley, 2008).

## **Gestasyonel Diabetes Mellitus**

İlk kez hamilelik sırasında teşhis edilen bir glikoz tolerans bozukluğudur. Gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkması, gebe kalmadan önce kadında diyabetin var olduğunu gösterir (Harreiter ve Roden, 2019).

Maternal obezite ve aşırı gestasyonel kilo alımından kaçınmanın GDM'yi saptamaktan ve tedavi etmekten daha önemli olabileceğini öne süren çalışmalar vardır. Annenin vücut ağırlığının, fetal aşırı büyüme gibi olumsuz sonuçlarla daha yakından ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (Poprzeczny ve ark., 2018).

## Diabetes Mellitus'un Diğer Spesifik Tipleri

Ekzokrin pankreas hastalıkları (travma, cerrahi, tümörler, hemokromatoz), endokrin organ hastalıkları (Cushing sendromu, akromegali) ve insülin etkisi (lipoatrofik diyabet), diğer genetik sendromlar (Down, Klinefelter ve Turner sendromları), enfeksiyonlar (konjenital kızamıkçık) ve otoimmün aracılı diyabetin nadir formları ("Stiff-man Syndrom") gösterilebilir (Harreiter ve Roden, 2019).

### 1.2.4. Patofizyoloji

Sürekli glukoneogenez tip 2 DM'nin ayırt edici özelliklerinden biridir. Glukoneogenez, aminoasitler, piruvat, laktat, gliserol ve Krebs döngüsünün ara maddeleri dahil olmak üzere karbonhidrat olmayan öncüllerden de novo glikoz sentezidir. İnsülin direnci ve kandaki yüksek glikoz seviyelerine rağmen glukoneojenik aktivite devam ettiği için hiperglisemik durum şiddetlenir. Sağlıklı bireylerde insülin, kandaki glikoz seviyesini düşürmek için, lipogenezi teşvik ederken glukoneogenezi baskılar. Tip 2 diyabetteyse, insülin glukoneogenezi baskılamakta başarısız olur, ancak lipogenezi aktive etmeye devam eder. Metabolik sendromun iki unsuru ortaya çıkar: "hiperglisemi" ve "hiperlipidemi". Bu patojenik paradoks, seçici insülin direnci olarak bilinir (Demir ve ark., 2021).

Hiperglisemi ve hiperlipidemi, insülin direncini ve kronik inflamasyonu destekler. Bu koşullar altında,  $\beta$ -hücreleri, enflamasyon, inflamatuvar stres, metabolik/oksidatif stres, amiloid stresi gibi toksik baskılara tabidir. Bütün bunlar sonuçta adacık bütünlüğünün kaybına yol açabilir (Christensen ve Gannon, 2019). Tip 2 DM gelişiminde rol alan organlar arasında pankreas ( $\beta$ -hücreleri ve  $\alpha$ -hücreleri), karaciğer, iskelet kası, böbrekler, beyin, ince bağırsak ve yağ dokusu gösterilmiştir. Önemli patofizyolojik faktörler olarak adipokin düzensizliği, inflamasyon ve bağırsak mikrobiyotasındaki anormallikler, immün düzensizlik ve inflamasyon gösterilebilir (Galicía-García ve ark., 2020).

Tip 2 DM, yıllar içinde çok yavaş ve asemptomatik olarak ilerleyebilir ve yıllarca hafif hiperglisemi ile seyrettiği için hastalık teşhis edilmeden kalır ve yalnız ileri evrelerde kilo kaybı, bulanık görme, poliüri ve polidipsi gibi ciddi hiperglisemi ile ilişkili klasik belirtilerle ortaya çıkar (Banday ve ark., 2020).



### 1.2.5. Tanı Kriterleri

Ölçülen değişken venöz plazma glikozu:

Tesadüfen ölçülen plazma glikoz değeri  $\geq 200\text{mg/dl}$  ( $\geq 11,1\text{ mmol/l}$ ),

Açlık plazma glikozu  $\geq 126\text{mg/dl}$  ( $7,0\text{mmol/l}$ ) (açlık süresi 8–12 saat),

Venöz plazmada 2 saatlik oral glikoz tolerans testi (OGTT) değeri  $\geq 200\text{mg/dl}$  ( $\geq 11,1\text{ mmol/l}$ )

Ölçülen değişken HbA1C:

HbA1C  $\geq \%6,5$  ( $\geq 48\text{ mmol/ mol Hb}$ ) (Petersmann ve ark., 2019).

### 1.2. 6. Tedavi

Tip 2 DM'nin başlangıç tedavisi diyeti, yaşam tarzı değişikliklerini, artan fiziksel aktiviteyi, egzersizi ve mümkünse kilo vermeyi içerir (Elsayed ve ark., 2023).

Tip 2 DM hastalarında HbA1C hedefleri, ek tedavilerin yan etkileri ve maliyeti dengelenerek bireye göre ayarlanmalıdır. Yerleşik komplikasyonları olmayan genç hastaların çoğunda HbA1C  $<\% 7$  ( $53\text{ mmol/mol}$ ) olmalıdır (eğer bu önemli hipoglisemiye, diğer yan etkilere veya aşırı ilaç yüküne neden olmayacaksa). Yaşlı hastalar, komorbid durumları veya sınırlı yaşam beklentisi olan kişiler,  $\% 8$ 'e,  $\% 8,5$ 'e ( $69\text{ mmol/mol}$ ) ve hatta daha yüksek HbA1C hedeflerine sahip olabilir (Kirkman ve ark., 2012).

Farmakolojik tedavi, komorbiditeler ve tedavi hedefleri dahil olmak üzere hasta bazlı yönetilmelidir. Kontrendikasyon yoksa tip 2 DM tanısı konduğu anda metformin ile monoterapiye başlanmalıdır. Katabolik özellikleri (poliüri, polidipsi, kilo kaybı, HbA1C  $> \%9$ ) olan hastalarda başlangıçta insülin verilebilir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD) hipergliseminin tıbbi yönetim kılavuzunun yönergelerine göre metformin kullanımıyla glisemik tedavi hedefine üç ay içinde ulaşamıyorsa ikinci bir ilaç eklenmeli ve tedaviye başlamada gecikmemek gerekmektedir (Davies ve ark., 2022, Elsayed ve ark., 2023).

Tip 2 DM'nin tedavi yönetiminde sağlıklı yaşam tarzı, diyabet öz yönetimi, eğitim, destek ve sağlığın sosyal belirleyicileri dikkate alınmalıdır (Elsayed ve ark., 2023).

### **1.2.7. Korunma**

Tip 1 DM için bilinen koruyucu önlem yoktur.

Normal vücut ağırlığını koruyan, fiziksel egzersiz yapan ve sağlıklı bir diyet uygulayan kişi tip 2 DM'yi önleyebilir. Tam tahıllar ve lif açısından zengin diyet ve fındık, bitkisel yağlar ve balıkta bulunan çoklu doymamış yağlar gibi iyi yağlar tüketilmelidir. Şekerli içecekleri sınırlamanın yanı sıra, daha az kırmızı et tüketimi önerilir. Sigarayı bırakmak da önemli bir önleyici olabilir (Risérus ve ark., 2009).

### **1.3. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları**

Diyabet, sadece hiperglisemiyle oluşan bir hastalık değildir. Böbrekler, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, retina ve karaciğerde birçok komplikasyona neden olur. Altta yatan moleküler mekanizmalar hala belirsizdir. Bu nedenle, mevcut tedaviler her zaman yeteri kadar etkili değildir. Bu komplikasyonlara yol açan olağan şüpheli hiperglisemidir, ancak çalışmalar, sıkı kan şekeri kontrolünün bu patolojilerin ilerlemesini her zaman engellemediğini göstermektedir (Schatz, 2009). Bir birey ne kadar çok risk faktörlerine sahipse, tip 2 DM ve buna bağlı komplikasyonların oluşma ihtimali de o kadar fazladır (Fletcher ve ark., 2002). Hiperglisemi bir kez ortaya çıktığında, ilerleme oranları farklı olsa da, tüm diyabet formlarında aynı kronik komplikasyonları geliştirme riski taşır (Skyler ve ark., 2017).

#### **1.3. 1. Akut Komplikasyonlar**

Diyabetin akut komplikasyonları: diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperosmolar durum (HHS), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemidir ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilirler. DKA ve şiddetli hipoglisemi, tip 1 DM'de daha sık görülürken, ketoasidoz olmaksızın HHS, tip 2 DM ile daha sık ilişkilidir (Rewers, 2018).

### 1.3. 2. Kronik Komplikasyonlar

Tip 2 DM’de, hem mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati), hem de makrovasküler (iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık) komplikasyonlar görülür. Uzun süreli diyabet, yetersiz glisemik kontrol, artan glisemik değişkenlik, komorbiditeler, albüminüri veya subklinik ateroskleroz tip 2 DM’li kişilerde artan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riski ile ilişkilidir (Kosiborod ve ark., 2018, Scott ve ark., 2020, Teliti ve ark., 2018).

Hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer değiştirilebilir risk faktörleri varlığında, uzun vadeli komplikasyon riskini azaltmak için bütüncül bir yaklaşım ele alınmalıdır. Önceden mikroalbüminürisi olan hastalarda kan basıncı, lipid ve glisemik kontrolü hedefleyen çok faktörlü risk yönetiminin hem mikrovasküler, hem de makrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (Gaede ve ark., 2003).

Hastaların yaklaşık yarısında, otonom ve periferik sinir sisteminde diyabetik nöropati görülür, ellerde ve ayaklarda periferik duyuşal sinir uçlarını etkileyerek ağrı, yanma, karıncalanma ve uyuşmaya neden olur. Hastalık ilerledikçe alt ekstremitelerdeki motor sinir uçları da hasarlanır ve bu da denge kaybına, ayaklarda his kaybına ve uyuşmaya neden olur (Schwarz ve ark., 2020).

Diyabetik periferik nöropatilerin %50 kadarı asemptomatik olabilir. Nöropati fark edilmediğinde ve koruyucu ayak bakımı uygulanmadığında, hastalarda DAY riski artmaktadır. Otonomik nöropatinin tanınması ve tedavisi belirtileri iyileştirip, sekelleri azaltabilir ve yaşam kalitesini arttırabilir (Pop-Busui ve ark., 2016).

### 1.4. Diyabetik Ayak Yarası

Diyabetik ayak yarası (DAY) diyabetli hastalarda, genellikle nöropati ve/veya periferik arter hastalığının (PAD) eşlik ettiği ayak derisi ve dokularının tahribatıdır. Epidermisin ve dermisin en azından bir kısmının bütünlüğü bozulur. Dermise nüfuz etmeyen daha yüzeysel veya kapalı lezyonlar (örneğin, nasır, kabarcık veya eritem) preülseratif olarak tanımlanırlar, ancak bunların ülserle ilerleme riski yüksektir (Van Netten ve ark., 2020).

Diyabetik ayak yarası, parmak eklemlerinin dorsal yüzeyleri gibi iskemi ve sürtünme noktalarında oluşur. İskemik ve nöroiskemik ülserler, nöropatik ülserlerden daha büyüktürler ve selülit, apse veya osteomyelit ile birlikte görülme olasılıkları daha yüksektir (Yotsu ve ark., 2014). Ülserasyona giden yol duyu kaybı, iskemi ve minör travmadan geçer (Mcdermott ve ark., 2023).

Demografik, sosyoekonomik faktörler ve ayak bakımı, DAY ve komplikasyonları ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Canedo ve ark., 2018, Tatulashvili ve ark., 2020, Zhang G. Q. ve ark., 2021a). Küresel yaygınlığı 2017 yılı verilerine göre, % 6,3'tür ve erkeklerde kadınlara ve tip 2 diyabetiklerde tip 1 diyabetiklere göre daha yüksek olup, farklı ülkeler arasında büyük çeşitlilik göstermektedir. En düşük prevalans Avustralya'da, en yüksek Belçika'da, ardından Kanada'da görülmektedir. Diyabetik ayak hastalığı, daha düşük vücut kitle indeksine, daha uzun diyabet süresi, hipertansiyon, retinopati ve sigara içme öyküsüne sahip hastalarda görülür (Zhang P. ve ark., 2017).

Hem periferik nöropati, hem de PAD prevalansı yaş, var olan diyabet süresi ve daha yüksek HbA1C seviyesi ile pozitif koreledir (Yotsu ve ark., 2014). Hem tip 1, hem de tip 2 diyabetli yetişkinlerde DAY için risk faktörleri benzerdir (Chamberlain ve ark., 2022). Diyabetli hasta popülasyonu artmaya devam ettikçe, DAY sayısının da artması beklenmektedir (Armstrong ve ark., 2020). Duyusal sinir liflerinde zamanla biriken hasar, periferik nöropati ile sonuçlanır ve glikozun metabolik ürünlerinin alt ekstremitelerde damarlarında birikmesi, cilt yüzeyinde ülser oluşumuna sebep olur. Aynı zamanda diyabetik hastanın ayak yapısı ve vücut yapısı ile kilo dağılımı da, DAY gelişimine katkı sağlar (Rodrigues ve ark., 2022).

Yaşam boyu DAY oluşma riski %19 ila %34 arasındadır ve diyabetli kişilerin yaşam süresinin artması ile oran artmaktadır. Yeni veriler, genel amputasyon insidansının, özellikle genç, ırksal ve etnik azınlık popülasyonlarda son birkaç yılda %50'ye kadar arttığını göstermektedir. DAY'nin geç dönem en önemli komplikasyonu amputasyondur ve diyabetin zayıf yönetimi ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (Mcdermott ve ark., 2023).

Diyabetik ayak yarası olan kişilerde sağkalım, ayak komplikasyonları olmayan hastalara göre daha kötüdür (Armstrong ve ark., 2017, Chen Lihong ve ark., 2023). DAY kötü sağlık durumunun bir belirteci olmasına rağmen, hem DAY,

hem de herhangi bir alt ekstremite amputasyonu, mortalitenin bağımsız belirleyicileridir (Chen Lihong ve ark., 2023). Toplam 16 ülkede yaklaşık 125,000 hastayı kapsayan yakın tarihli bir meta-analiz, bir yılda %13,1, beş yılda %49,1 ve on yılda %76,9 ölüm oranları bildirmiştir ve önde gelen ölüm nedenlerini kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyon oluşturmuştur (Chen Lihong ve ark., 2023). Diyabetle ilişkili amputasyonun ardından ölüm oranı daha da yüksektir: beş yıllık ölüm oranı minör amputasyonun ardından %54 ila %79 iken (Harris ve Fang, 2021, Yammine ve ark., 2020), majör amputasyonun ardından %53 ila %91,7'dir (özellikle yaşlı erişkinlerde ve kronik böbrek hastalığı ve PAD olanlarda) (Armstrong ve ark., 2020, Prompers ve ark., 2008, Vuorlaakso ve ark., 2021).

### **Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler**

Yara iyileşmesi, daha önce yara olmuş bir bölgenin tam epitelizeasyonu olarak tanımlanır (Monteiro-Soares ve ark., 2020). Tanıdan yara iyileşmesine kadar geçen süre yara etiyojisine, boyutuna, enfeksiyonun varlığına ve hasta özelliklerine göre büyük farklılıklar gösterir ve ortalama 3- 12 ay arasında değişir (Yotsu ve ark., 2014, Zhang Y. ve ark., 2022). İskemik, plantar, büyük, derin ve enfeksiyonun eşlik ettiği ülserler zayıf veya geç iyileşirler (Ghanassia ve ark., 2008, Hicks ve ark., 2018, Yotsu ve ark., 2014, Zhang Y. ve ark., 2021b). DAY için en güçlü klinik belirleyici, önceki DAY veya amputasyondur (Armstrong ve ark., 2017). Tam iyileşmeden sonra önceki veya başka bir bölgede ülserin ortaya çıkması nüks adlandırılır (Van Netten ve ark., 2020). Prospektif kohort çalışmaları, üç yıllık nüks oranlarının %25 ila %44 ve beş yıllık nüks oranlarının %50 ila %65 arasında olduğunu göstermektedir (Armstrong ve ark., 2017, Hicks ve ark., 2020, Petersen ve ark., 2020). Kontralateral alt ekstremite amputasyonu yara rekürrensini 2-3 kat artırır ve muhtemelen yürüme değişiklikleri nedeniyle ortalama yara rekürrensi aralığını kısaltır. Nüks ile sürekli ilişkili olan faktörler iyileşmeme ile ilgili olanlara benzerdir. Ancak PAD'nin primer iyileşme üzerindeki etkilerine rağmen, DAY rekürrensi üzerinde güçlü bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Huang ve ark., 2019).

Düşük büyüme faktörü aktivitesi, azalmış hücrel proliferasyon, yüksek enflamatuvar belirteçler ve yüksek proteaz seviyeleri DAE'de yara iyileşmesini engeller (Lazaro ve ark., 2016).

**Tedavi:** Diyabetik ayak yarası tedavisindeki standart uygulamalar; cerrahi debridman, nemli bir yara ortamının oluşturulması, eksüda kontrolü (pansuman, vasküler değerlendirme) ve glisemik kontrolü içerir. Bu uygulamalar için multidisipliner yaklaşım gerektiğinden DA kliniği tarafından koordine edilmelidir (Everett ve Mathioudakis, 2018).

Kan şekerinin yeniden optimize edilmesi, yara iyileşmesini hızlandırmak ve hücrel bağışıklık ve enfeksiyon üzerindeki olumsuz etkileri sınırlamak için çok önemlidir (Braun ve ark., 2014). Birkaç gözlemsel çalışma, glisemik kontrol ve yara iyileşmesi arasında pozitif korelasyon bulmuştur (Christman ve ark., 2011, Fernando ve ark., 2016, Markuson ve ark., 2009). Başka bir derlemede, yoğun glisemik kontrole sahip olanların amputasyon riskinde %35'lik bir azalma olduğu bulunmuştur (Hemmingsen ve ark., 2013).

#### **1.4.1. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları**

Yaranın enfekte sayılması için enfeksiyonun sistemik veya yerel bulgu ve belirtilerinin olması gerekmektedir:

- Lokal şişlik veya sertleşme
- Yara çevresinde  $\geq 0,5$  cm eritem
- Lokal hassasiyet veya ağrı
- Yerel artan sıcaklık
- Pürülan akıntı

Bu bulgu veya belirtilerden en az ikisinin olması ve bu durumu açıklayan başka nedenlerin (travma, gut, akut Charcot nöro-osteartropatisi, kırık, tromboz veya venöz staz) olmaması enfeksiyon tanısını koydurur (Lipsky ve ark., 2020).

DAY'nin yaklaşık %60'ı enfeksiyöz bir komplikasyon geliştirir ve özellikle daha şiddetli vakalarda en sık görülenlerden biri osteomiyelittir (Lavery ve ark., 2007, Prompers ve ark., 2007). Osteomiyelit, orta derecede enfeksiyonu olan hastaların %10-15'inde ve ciddi enfeksiyonu olanların %50-60'ında yüksek amputasyon oranları ile ilişkilidir (Lipsky, 2008, Lipsky ve ark., 2006).

Travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının %50'den fazlası DAE ile ilişkilidir ve diyabetli hastalarda tüm alt ekstremitte amputasyonlarının %85'inden önce bir ülser gelişir (Mavrogenis ve ark., 2018).

Morisky testinden alınan sonuçlar, hastaların %42'sinin daha önceki mikrobiyal maruziyeti nedeniyle ampütasyona ilerleme riski taşıdığını göstermiştir. Aynı zamanda, diyabet tedavisine uymayan hastalarda %26 oranında daha fazla ampütasyon riskinin olduğunu ortaya koymuştur. Morisky testi, ayakta diyabet tedavisine uyumu değerlendiren 4 sorudan oluşmaktadır. Hastaya ilacını almayı unutup-unutmadığı, ilaç almayı hatırlamakta sorun yaşıyıp-yaşamadığı, kendini iyi hissettiğinde ilacı almaya devam edip-etmediği ve ilaç kullanımına bağlı kendini kötü hissettiğinde ilaç almayı bırakıp-bırakmadığı sorulmaktadır. Her olumsuz cevaba bir puan verilir. Puan ne kadar yüksekse, hasta o kadar tedaviye uyumludur. Bu risk faktörlerinin bilinmesinin, pratisyenlerin DM hastalarında ampütasyon riskini azaltabilecek etkili tedavi planları geliştirmelerine yardımcı olacağı düşünülmektedir (Verrone Quilici ve ark., 2016).

Birçok DAE yüzeyseldir, ancak bakteriler tendon, eklem, fasya, kas ve kemiklere kadar yayılabilir. DAE şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır (Lipsky ve ark., 2016). DAE'nin belirteçleri arasında ufalanabilir veya rengi bozulmuş granülasyon dokusu, nekroz, kötü koku, pürülan olmayan sekresyonlar, yeterli ülser tedavisine rağmen iyileşmede gecikme ve açıklanamayan hiperglisemi yer alır (Lipsky ve ark., 2016, Richard ve ark., 2011).

Kemik enfeksiyonu, enflamatuvar yıkım, kemik nekrozu ve yeni kemik oluşumu ile sonuçlanır. Tipik olarak ön ayağı tutar ve üstteki yumuşak dokudan yayılarak, kortikal kemik içinden medüller boşluğa penetre olur. Diyabetik ayak osteomiyelitinin (DAOM) kliniği bölgeye bağlıdır ve yumuşak doku tutulumu veya apse sıklıkla damar yetmezliği ile ilişkilidir (Lipsky, 1997, Markanday, 2014, Tong ve ark., 2015).

DAE, bakterilerin virülansını ve konak yanıtlarını içeren karmaşık bir patolojidir. Ana özelliği, kronik yara üzerinde birden fazla bakteri türünün patogruplar halinde organize olması ve bakteriyel patojeniteyi modifiye eden konakla ilgili tepkilerdir (Dunyach-Remy ve ark., 2016).

Diyabetik ayak enfeksiyonu yönetimi yara bakımı, uzun süreli antibiyotik rejimleri ve ampütasyon ile sınırlıdır (Schaper ve ark., 2020). Geniş spektrumlu antibiyotiklere uzun süreli, tekrarlanan maruz kalma, tedavi seçeneklerini sınırlayabilen ve küresel dirence katkıda bulunabilen antimikrobiyal direncin

gelişimini teşvik edebilir (Wukich ve ark., 2018). Bu enfeksiyonlarda birden fazla antibiyotik kürü uygulanmasına rağmen, klinik düzelme olasılığı zayıf olabilir. Birleşik Krallık'ta yakın zamanda yapılan bir çalışma, tanıdan bir yıl sonra, DAE hastalarının %55'nin enfekte olarak kaldığını ve neredeyse %15'nin amputasyon geçirdiğini göstermiştir (Ndosi ve ark., 2018). DAE'li hastaların hastaneye yatırılması ve bakımı ile ilgili maliyetler ve sonuçlar artmaya devam etmiştir. Johns Hopkins'in 2016 yılında yaptığı bir analiz, DM'nin ayak ülserleriyle ilgili tüm büyük amputasyonların >%80'inden ve tüm küçük amputasyonların >%95'inden sorumlu olduğunu buldu. Diyabetik olmayan ayak ülserleri ile karşılaştırıldığında diyabetik olanlarda bakım maliyetlerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulundu (0.13 milyar dolara karşı 1.38 milyar dolar), hastane maliyetleri DM olmayan hastaların maliyetinin yaklaşık 1,5 katına yaklaşmaktadır (Hicks ve ark., 2016).

Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF) DAE'nin ciddiyetine göre sınıflandırılmasını önermektedir. Enfeksiyonun ciddiyetine bağlı olarak hastaneye yatış gerekebilir, ayak cerrahisi tarafından acil değerlendirme gerekebilir veya antibiyotik tedavisi uygulanabilir (Lipsky ve ark., 2020). Sınıflandırmanın prognostik değeri de vardır (Lavery ve ark., 2007).

Hastaların optimal yönetimi, klinik farkındalık, yeterli kan şekeri kontrolü, periyodik ayak muayenesi, özel terapötik ayakkabılar, lokal yara bakımı, osteomyelit ve iskeminin tanı ve kontrolünü içermelidir (Mavrogenis ve ark., 2018).

Tedavideki klinik zorluğun üstesinden gelmenin anahtarı DAE'nin mikrobiyolojisinin anlaşılmasıdır (Shettigar Sanyuktha ve ark., 2018).

**Etyoloji ve Patogenez:** DAY cilt kommensal bakterilerinin çok katmanlı kolonizasyonuna maruz kalır. Bu bakteriler koruyucu bir hücre dışı biyofilm üretirler ve onunla çevrilirler (James ve ark., 2008). Biyofilm, konakçının bağışıklık sistemini ve antimikrobiyal ajanların yaraya erişimini engellediği için yara iyileşmesini çok zorlaştırır (Mah ve O'toole, 2001). Kolonizasyon, bariz konak immünolojik reaksiyonu olmaksızın bakterilerin çoğalmasındır (Williams ve ark., 2004). İstilacı mikroorganizmalar konağın savunmasını aştığında enfeksiyon oluşur. Yara içindeki bakteri yükü de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin burada rolü vardır



(Pierpont ve ark., 2011). Kritik bir kolonizasyon derecesi doku gramı başına  $10^5$  koloni oluşturan birimden (CFU) daha yüksek bakteri konsantrasyonudur (Dow ve ark., 1999, Williams ve ark., 2004). DM hastasında inflamatuvar yanıt bozulduğu için yüksek bakteri yükü olan yarada enfeksiyonun klasik belirtilerini her zaman göstermeyebilirler (Bjarnsholt ve ark., 2008).

Polimikrobiyal flora izole edildince, mikroorganizmaların hangisinin patojen olduğunu bilmek zordur. Polimikrobiyal etkileşimlerde, biri diğerinin patojenik potansiyelini modüle edebildiği için spesifik bakterilerin rolünü belirlemek daha da zordur (Ngba Essebe ve ark., 2017, Stacy ve ark., 2014). Konakçı mikroorganizmaya patojenik organizmaların üremesini engellemekle fayda sağlayan bakteriler (koagülaz-negatif Stafilokoklar (KNS), *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* gibi kommensaller), belirli koşullar altında kronik enfeksiyonlara neden olabilirler (Lai ve ark., 2009). Normalde patojenik kabul edilmeyen türlerin, patojenik biyofilmin korunmasından sorumlu bir "işlevsel olarak eşdeğer patogrup" (FEP) oluşturdukları gösterilmiştir (Dowd ve ark., 2008). Bu bakteriler, kendi başlarına kronik bir enfeksiyonu sürdüremediklerinde, patojenik bir biyofilmde simbiyotik olarak birlikte toplanabilir ve sinerjistik hareket ederek kronik enfeksiyona neden olabilirler (Ngba Essebe ve ark., 2017, Ramsey ve ark., 2016).

Kolonize eden mikroorganizmanın virülansı da enfeksiyon için bir diğer önemli faktördür (Dow ve ark., 1999). Son çalışmalar, toksijenik *S. aureus* suşlarının (eksfoliatin, EDIN, PVL veya TSST-kodlayan genleri barındıran) DAY'den nadiren izole edildiğini, ancak genellikle daha ciddi ve sistemik enfeksiyonlarda görüldüğünü, toksijenik olmayan suşların ise DAOM'de derin dokularda ve kemikte lokalize kaldığını bildirmiştir (Dunyach-Remy ve ark., 2016). Son çalışmalar *Corynebacterium striatum* veya *Helcococcus kunzii*'ye maruz kalan *S. aureus*'un, virülans özelliklerinin zayıfladığını ve kommensalizme kaydığını göstermiştir (Ngba Essebe ve ark., 2017, Ramsey ve ark., 2016). Anaerobların çoğu FEP'de bulunur ve daha derinde yerleşirler. Biyofilm ve FEP konsepti, kronik yaraların iyileşmesinin gecikmesini, kronik enfekte DAY'den alınan kültürlerin genelde polimikrobiyal olmasını ve anaerobların ideal örnekleme, taşıma ve kültür yöntemlerinde sıklıkla izolasyonunu açıklayabilir (Percival ve ark., 2015). Aynı zamanda DAE'nin tek bir antibiyotik ajana karşı direncini de açıklayabilir. Biyofilm

bakterilerini uzaklaştırmak ve bakteriyolojik kültür için derinlemesine örnekler elde etmek amacıyla keskin debridman gerekebilir (Jneid ve ark., 2017).

**Enfeksiyonu doğrulama sorunu:** DAY’de kolonizasyon, klinik enfeksiyondan ayırt edilmelidir. DAE teşhisi için öncelikle klinik bulgular dikkate alınmalıdır. IWGDF ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), DAE’nin ciddiyetini tanımak ve sınıflandırmak için klinik kriterler geliştirmiştir (Lipsky ve ark., 2016, Lipsky ve ark., 2012). Ancak diyabetli hastalarda DAE klinik belirti veya bulgu göstermeden ilerleyebilir. Bu da bazı enfeksiyonların ilk ortaya çıktığında tespit edilememesine neden olabilir. Tedaviye başlamada gecikme, enfeksiyonun şiddetlenmesine ve uzuvlar için tehdit oluşturmaya yol açabilir. Bu ilerleme, iskemi, bozulmuş bağışıklık ve ayağın belirli anatomik özellikleri nedeniyle genellikle hızlıdır. Yara kültürünün sonuçları, yalnızca örnekler uygun şekilde toplanırsa yararlıdır (Lipsky ve ark., 2015). Yara temizlendikten, debride edildikten ve doku kazındıktan sonra punch biyopsi, iğne aspirasyonu veya dermal küret ile elde edilen derin doku örnekleri bunun için yararlıdır (Lipsky ve ark., 2012). Hem DAOM’i teşhis etmek, hem de etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık profilleri hakkında güvenilir veriler sağlamak için kemik örneği alınması mevcut en iyi tanısal tekniktir (Elamurugan ve ark., 2011). Eğer cerrahi müdahale yapılmayacaksa, sağlam, enfekte olmayan deriden perkütan biyopsi ile kemik kültürleri elde edilebilir (Lipsky, 2004).

**Tedavi:** DAE’de enfeksiyonun tanınması ve uygun antibiyotiklerle tedavi edilmesi, sonuçları iyileştirmek için zorunludur. Antibiyotiklerle uygun olmayan tedavi, antibakteriyel direnç de dahil olmak üzere birçok olumsuz etkiyle ilişkilidir (Abbas ve ark., 2015). Antibiyotik tedavisinden önce biyopsi veya debridman sonrası küretaj yoluyla derin doku kültürü alınması önerilir. Özellikle yeterince debride edilmemiş yaralarda sürüntü örneklerinden kaçınılmalıdır (Lipsky ve ark., 2012). Hafif ila orta dereceli enfeksiyonlarda aerobik Gram-pozitif koklara uygun antibiyotik verilmelidir. Şiddetli enfeksiyonlar, kültür sonuçlanana kadar geniş spektrumlu ampirik antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. IDSA, hafif enfeksiyonlar için 1-2 haftalık ve orta-şiddetli enfeksiyonlar için 2-3 haftalık antibiyotik kürü önerir. Enfeksiyonların klinik belirti ve bulguları ortadan kalktıktan sonra antibiyotikler kesilebilir (Lipsky ve ark., 2012). Antibakteriyel direnci ve tedavinin diğer olumsuz sonuçlarını önlemek için klinik DAE tedavisinin mümkün olan en

kısa süre için dar spektrumlu antibiyotiklerle tamamlanması önerilmektedir (Barwell ve ark., 2017).

#### 1.4.2. Diyabetik Ayak Mikrobiyolojisi

Nöropati, duyuusal fonksiyonları ve ağrı algısını büyük ölçüde azaltarak ülserasyona neden olur ve bu da bu yaraları ciddi bakteriyel enfeksiyonlara yatkın hale getirir. Ayrıca, azalmış immünolojik fonksiyonlar nedeniyle enfeksiyonun erken belirtileri saptanamaz ve tedavi edilmezse, enfeksiyon derin dokulara, hatta kemiklere kadar yayılabilir. Diyabetiklerde, akut enflamatuvar hücrelerde artış, yara iyileşmesinin bozulmasına ve epidermal hücre göçünün azalmasına neden olur. Aynı zamanda, bozulmuş konak tepkileri, dengeyi kolonizörlerden patojenik türlere kaydırarak kronik yaralara yol açabilir (Shettigar K. ve Murali, 2020).

DAE'nin mikrobiyolojisi hem prospektif, hem de retrospektif çalışmalarla derinlemesine incelenmiştir (Shettigar Sanyuktha ve ark., 2018). DAE mono- veya polimikrobiyal olabilir; polimikrobiyal etkenler daha önce antibiyotik tedavisi görmüş kronik enfeksiyonlarda daha yaygındır (Kwon ve Armstrong, 2018). Gram-pozitif koklardan Stafilokoklar sıklıkla izole edilir (Jneid ve ark., 2017). Bununla birlikte, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* gibi Gram-negatif mikroorganizmalar da dikkate değer sıklıklarda izole edilmiştir (Shanmugam ve ark., 2013). Bazı çalışmalarda derin DAE'nin anaerobik mikroorganizmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Charles ve ark., 2015). Akut DAE'li hastalarda *S. aureus* sık görülürken, kronik enfeksiyonlarda Gram-negatif ve zorunlu anaerobik bakteriler daha fazla bulunur (Lipsky ve ark., 2012). DAE'de antibiyotik direnci hastanın sağlık hizmeti ortamlarıyla etkileşiminin sık olmasına veya tekrarlanan antibiyotik maruziyetine bağlıdır (Stacey ve ark., 2019). Ayrıca, bakteriler sıklıkla biyofilmler oluşturur (Pereira ve ark., 2017). Bununla ilgili yapılan bir çalışma kronik yaraların %78,2'sinin biyofilm üretimine dair kanıtlar göstermiştir (Malone ve ark., 2017a).

Osteomiyelit, kemik enfeksiyonudur ve hastada altta yatan DAY komplikasyonları varsa, genellikle atlanır veya eksik teşhis edilir. DAY'nin %60'ı enfekte olur ve bu enfekte yaraların da %10-15'i genellikle osteomiyelitle sonuçlanır. *S. aureus*, DAOM ile ilişkili birincil patojendir ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olur (Shettigar K. ve Murali, 2020). MRSA gibi patojenik ve

çoklu ilaca dirençli suşların yaygınlaşması tedavi sonuçlarını olumsuz etkiler ve ülserin kronikleşmesine yol açar (Shettigar K. ve Murali, 2020).

### **Diyabetik ayak enfeksiyonu ve *Staphylococcus aureus***

*Staphylococcus aureus*, Gram-pozitif, hareketsiz, koagülaz-pozitif, kok şeklinde bakteridir (Lee Andie S. ve ark., 2018). DAE'de cilt ve yumuşak doku enfeksiyonuna neden olabilir (Foster T. J., 2005, Tong ve ark., 2015). *S. aureus* yaralı cilde girdiğinde, ilk savunma yanıtı olarak nötrofiller ve makrofajlar enfeksiyon bölgesine göç eder. Bu bakteri, farklı yöntemler (konakçı antikorları tecrit etme, lökositlerin kemotaksisini bloke etme, kapsül veya biyofilm oluşumu yoluyla fagositler tarafından yıkıma direnme) kullanarak bu yanıttan kaçınır. Enfeksiyonların çoğu ayaklarda lokalize kalır. Sekonder sistemik enfeksiyon daha az (yaklaşık %10) görülür (Ambrosch ve ark., 2011).

DAE başlangıcındaki ilk olay, yüzey bileşenlerine (fibrinojen, fibronectin ve epidermal keratinositler) yapışmadır. Bu durum, çok sayıda yüzey proteininin bakteriyel ekspresyonuna bağlıdır (Cunningham ve ark., 1996). Bakteriyel hücre yüzeyi reseptörleri arasında, adezinler ve mikrobiyal yüzey bileşenleri bulunur (Burian ve ark., 2010, Cho S. H. ve ark., 2001, Clarke ve ark., 2006, Weidenmaier ve ark., 2004). Adezinler kemik hücresi invazyonunda önemlidir. *S. aureus* osteoblastları (Shi ve Zhang, 2012), fibroblastları ve endotelial hücreleri istila edebilir. Hücre içinde bu bakteri küçük koloni varyantları oluşturur (Proctor ve ark., 2006). Böylece metabolik olarak aktif olmayan bir durumda hayatta kalabilirler (Proctor ve ark., 2006, Tuchscher ve ark., 2010, Von Eiff ve ark., 2001).

*S. aureus*'un virülansında, glikokaliksin sentezi ve salgılanması da rol oynar (Podbielska ve ark., 2010). Salgıladığı toksinler (gözenek oluşturucu toksinler, eksfoliatinler, süperantijen ekzotoksinler (SAG) ve epidermal hücre farklılaşma inhibitörleri (EDIN) toksinleri) kolonizasyona katılım, kalıcılık, bağışıklık sisteminden kaçma ve yayılma yoluyla DAE oluşturmaya katkı sağlar. (Vandenesch ve ark., 2012). Bu sitolitik toksinler, konakçı hücrelerin zarlarına zarar verebilir. Hemolizinler kırmızı kan hücrelerini, lökotoksinler beyaz kan hücrelerini parçalar (Grumann ve ark., 2014).

*S. aureus*'un gözenek oluşturuvcu toksinleri konakçı hücreleri parçalar. Bu toksinler arasında tek bileşenli  $\alpha$ -toksin (veya  $\alpha$ -hemolizin), fenolde çözünen modüller (PSM) ve Panton-Valentine lökositidin (PVL),  $\gamma$ -hemolizin ve lökositidin D/E dahil olmak üzere iki bileşenli lökotoxinler bulunmaktadır (Foster T. J., 2005).

$\alpha$ -toksin'in hedefleri, eritrositler ve nötrofiller dışında lökositlerdir (Valeva ve ark., 1997).  $\alpha$ -hemolizin geni, MRSA'da (%16,4) MSSA suşlarına (%100) göre önemli ölçüde daha az bulunmuştur (Djahmi ve ark., 2013). MSSA'nın patojenitesinde  $\alpha$ -toksinin rolü artar. Bunun haricinde MSSA'nın neden olduğu DAE'deki enfeksiyonun şiddeti MRSA'dakine benzerdir (Dunyach-Remy ve ark., 2016). PSM, hücre zarına zarar veren toksinlerdir (Li M. ve ark., 2009).

**Lökotoxinler:** Hedef hücrelerin aktivasyonunu ve geçirgenliğini indüklerler, fagositleri (monosit-makrofajlar ve nötrofiller) parçalayabilirler (Dumont ve ark., 2011, Ventura ve ark., 2010).

PVL pozitif suşlar, pürülan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (apse, fronkül, karbonkül veya nekrotizan fasiit), şiddetli kemik ve eklem enfeksiyonları yaparlar (Djahmi ve ark., 2013, Gillet ve ark., 2002, Shallcross ve ark., 2013, Vandenesch ve ark., 2012).

Eksfoliyatinler, *S. aureus* tarafından salgılanan serin proteazlardır ve bakteriyel cilt invazyonunu kolaylaştırırlar (Nhan ve ark., 2011).

**Epidermal hücre farklılaşma faktörü:** EDIN bir ekzotoksin ailesidir ve bakteri yayılmasını destekler ve kompleman aracılı fagositozu engeller (Shettigar K. ve Murali, 2020).

### ***S.aureus* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve antibiyotik direnç mekanizmaları**

Bazı *S. aureus* klonları, metisiline ve dolayısıyla çoğu  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direnç sağlayan mecA veya mecC genlerini kazanması yoluyla MRSA'ya dönüşmüştür (Lee Andie S. ve ark., 2018).

Vankomisin, şiddetli MRSA enfeksiyonunun (hastane ve toplum kaynaklı) tedavisi için en iyi ilaç olarak kabul edilmektedir (Holmes ve ark., 2015). Aynı

zamanda, Gram-pozitif kok enfeksiyonuna karşı son savunma hattı olarak bilinmektedir (Micek, 2007). Etki mekanizması, D-alanil-D-alanin ile sonlanan peptidoglikan öncüsü küçük peptidlerle bakteri hücre duvarına bağlanmasıdır. Bu bağlanma, bakteriyel hücre duvarı peptidoglikanlarının uzamasını ve çapraz bağlanmasını engeller, böylece hücre duvarı sentezini baskılar ve bakteri ölümüyle sonuçlanır (Haseeb ve ark., 2019, Micek, 2007).

Daptomisin, *Streptomyces roseosporus*'un fermantasyon sıvısından ekstrakte edilen siklize bir lipopeptit ilaçtır (Heidary ve ark., 2018). Kalsiyum iyonlarının varlığında plazma zarlarının elektrik potansiyelini yok eder, ancak lipoteikoik asiti inhibe etmez (Taylor ve Palmer, 2016). Eşsiz etki mekanizması nedeniyle, diğer antibiyotiklerle çapraz direnci yoktur ve MRSA'nın neden olduğu cilt ve yumuşak doku ve kan dolaşımı enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılabilir (Gómez Casanova ve ark., 2017). Daptomisinin vankomisin, linezolid veya kinupristin/dalofopristinden daha hızlı bakterisidal etkiye sahip olduğunu bildiren çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Gómez Casanova ve ark., 2017, Stefani ve ark., 2015). Esas olarak VRE, MRSA, glikopeptide duyarlı *S. aureus*, KNS ve penisiline dirençli *S. pneumoniae* gibi birçok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonlarını tedavi etmek için uygulanır (Chuang ve ark., 2016).

Linezolid sentetik, oksazolidinon sınıfından antibiyotiktir (Sazdanovic ve ark., 2016). Bakterilerde 50S alt birimi üzerindeki ribozomal RNA'nın 23S bölgesine bağlanarak 50S ve 30S ribozomal alt birimlerini inhibe eder ve 70S başlatma kompleksinin oluşumunu engelleyerek protein sentezini bozabilir. Diğer antibiyotiklerle arasında çapraz direnç yoktur (Livermore, 2003).

### **İntrinsik direnç mekanizmaları**

a) Dış Membran Geçirgenliği- Geçirgenliğin azalmasıyla ilaç Emilimi azalır, bu da ilaç direncine yol açar (Anuj ve ark., 2019). Aminoglikozitlere karşı direnç, bu mekanizmayla olur (Andrade ve ark., 2014).

b) Efluks Sistemleri- Ortamdaki substratlar tarafından uzun süre indüklendiğinde, akış sistemini kodlayan genler ekprese edilir ve ilaçları dışarı atar (Guo ve ark., 2020). Aktif ilaç akış sistemleri, MDR'de rol oynar (Costa ve ark.,

2018). *S. aureus* hücre zarında üç tip çoklu ilaç pompalama proteini vardır: QacA, NorA ve Smr (Foster T. J., 2016, Jang, 2016).

c) Aşırı  $\beta$ -Laktamaz Üretimi-  $\beta$ -laktamaz, çeşitli  $\beta$ -laktam antibiyotiklerini hidroliz eden, bakteriyel kromozomal genler tarafından kodlanan ve aktarılabilen bir enzimdir (Lee Y. D. ve Park, 2016).  $\beta$ -laktam antibiyotikler iki mekanizmayla etki göstermektedir: birincisi, penisilin bağlayıcı proteine (PBP) bağlanarak, hücre duvarı ve bakteri genişlemesine ve parçalanmasına yol açar; ikincisi, bakterilerin otoliz ve ölümle sonuçlanan otolitik enzim aktivitesini tetikler (Matono ve ark., 2018).

### **Kazanılmış antibiyotik direnci**

a) Mutasyonlarla direnç: Bu mutasyonlar hedef DNA girazı değiştirir veya dış zar proteinlerini azaltır ve böylece ilaç birikimini azaltır (Kime ve ark., 2019). Örneğin, klindamisine ve eritromisine direnç, ribozomal RNA metilazdaki bir modifikasyondan kaynaklanır (Heelan ve ark., 2004, Martínez ve ark., 2018).

b) Direnç Genlerinin Kazanılması: plazmit aracılı dirençtir (Foster Timothy J., 2017). İlaça dirençli genlerin plazmid aracılı transdüksiyonu, transformasyonu ve eklenmesi yoluyla aşırı  $\beta$ -laktamaz üretilebilir (Foster T. J., 2005, Haaber ve ark., 2017). MRSA direncinin mekanizması, genomu genişletebilen plazmitler veya plazmitlerin aracılık ettiği ilaca dirençli gen iletimi ve bu genlerin *S. aureus* ile diğer bakteriler arasında aktarılabilmesidir (Vestergaard ve ark., 2019). Örneğin MRSA, *Enterococcus*'tan ilaca dirençli plazmitler elde ederek direncini daha da genişletebilir ve arttırabilir (Lazaris ve ark., 2017).

c) Biyofilm aracılı direnç: Biyofilm, substratın yüzeyine bağlı mikrobiyal popülasyondan oluşan hücre dışı karmaşık bir yapı olup, substrat yüzeyine yapışır. İç kısmında mikroorganizmalar kendi ürettiği yüksek oranda hidratlı bir hücre dışı polimer matrisi ile çevrilidir, bu da onları çevrenin olumsuz şartlarına uyum sağlayarak hayatta kalmalarına yardımcı olur (Craft ve ark., 2019, Saxena ve ark., 2019).

## ***Pseudomonas aeruginosa***

Su, toprak, bitkiler ve hayvanlar gibi çeşitli ortamlarda geniş dağılım gösterir. Gram-negatif, basil şeklinde bir bakteri olup, insanlar için fırsatçı bir patojendir. Bununla beraber morbidite ve mortalite oranları yüksektir (Spernovasilis ve ark., 2021).

*P. aeruginosa*'nın kutanöz enfeksiyonu, kutanöz inokülasyonla veya bakteriyemiye sekonder olarak gelişir. *P. aeruginosa*, nekrotizan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının (DYDE) monomikrobiyal nedeni olarak çok nadirdir. Genelde diğer Gram-negatif basillerle birlikte ve kötü sonuçlara zemin hazırlar. Psödomonal nekrotizan DYDE alkoliklerde, diyabetiklerde ve diğer bağışıklığı baskılanmış hastalarda ortaya çıkar ve toplum veya hastaneden edinilebilir. Her durumda mortaliteyi etkileyen en kritik faktör tanı ve tedavi süresidir (Spernovasilis ve ark., 2021).

*P. aeruginosa* biyofilm oluşturma ve hücre içi yaşam arasında geçiş yapmakla antibiyotiklerden ve konağın bağışıklık sisteminden kaçabilir (Spernovasilis ve ark., 2021).

### ***P. aeruginosa*'nın virülans faktörleri**

Lipopolisakkarit (LPS)'deki lipid A'nın endotoksitesisi, doku hasarına, tutunmaya ve konakçı reseptörler tarafından tanınmaya olanak tanır. LPS antibiyotik toleransı ve biyofilm oluşumu ile ilişkili olabilir. Dış zar proteinleri (OMP), besin değişimine, yapışmaya ve antibiyotik direncine katkı sağlarlar. Ek olarak, biyofilm oluşumunun neden olduğu ilaç direnci flagellum, pili ve diğer adezinler ile ilişkilidir. Multi-toksin bileşenleri tip 3 salgılama sistemi (T3SS), pili (T4SS) ve flagella (T6SS) gibi konağın kolonizasyonunda, adezyonda, yüzmede ve kemotaktik sinyallere yanıtta işlev gören altı tip salgı sistemi vardır. Aljinat, Psl ve Pel gibi ekzopolisakkaritler, bakteriyel klirensi bozarken biyofilm oluşumunu kolaylaştırmaya yardımcı olabilir. Hücre içi ortamı etkileyen ExoT, ExoS ve ExoY, özellikle fagositozu ve bakteriyel klirensi bloke eder. Ekzotoksin A (ETA) konakçı protein sentezini inhibe edebilir. Piyosiyanin ayrıca, konakçılar için toksiktir. Ek olarak, LasA ve LasB elastazları, alkalın proteaz (AprA), lipazlar (LipC), fosfolipaz



C ve esteraz A enzimleri bir diğer virölans faktörlerini modüle eden litik enzimler grubuna sahiptir (Qin ve ark., 2022).

OMV'ler ilaç direncinin kazanılması, bakteri yoğunluğunun düzenlenmesi ve konakçı immün kaçış dahil olmak üzere, virölansla ilişkili birçok davranışta rol oynamaktadır (Qin ve ark., 2022). Ayrıca, demir alım sistemleri olarak sideroforlar (pioverdin ve pyochelin), virölans gücünü arttırmak için demirin tüketildiği ortamlarda bakterinin hayatta kalmasına yardımcı olur (Qin ve ark., 2022).

Çoğu durumda, psödomonal DYDE'leri diğer DYDE'lerden ayıran belirgin klinik özellikler yoktur. Tipik bulgular arasında nekrotik alanları olan deri döküntüsü, döküntünün ötesinde ödem ve fiziksel bulgularla orantısız ağrı yer alır. Genellikle ateş ve sistemik toksisite görülür. Etken ne olursa olsun, DYDE'lerin başarılı yönetimi yüksek düzeyde multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Teyit edilmiş veya şüphelenilen vakalarda hızlı cerrahi müdahale büyük önem taşırken, ağır hasta veya yüksek riskli hastaların ampirik antimikrobiyal tedavisi antipsödomonal ajanları içermelidir (Spernovasilis ve ark., 2021).

#### ***P. aeruginosa* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve antibiyotik direnç mekanizmaları**

*P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde; aminoglikozitler (gentamisin, amikasin, netilmisin, tobramisin), karbapenemler (imipenem, meropenem, doripenem), sefalosporinler (seftazidim, sefepim), florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin), penisilin ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri (tikarsilin-klavulanik asit, piperasilin-tazobaktam), monobaktamlar (aztreonam), fosfonik asitler (fosfomisin) ve polimiksinler (kolistin ve polimiksin B) kullanılabilir. Seftazidim/avibaktam ve seftolozan/tazobaktam, sefiderokol ve imipenem-silastatin/relebaktam kullanımı Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Barnes ve ark., 2018, Bassetti ve ark., 2018, Giani ve ark., 2017, Nguyen ve ark., 2018).

$\beta$ -laktamaz aracılı direncin üstesinden gelmek için klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam gibi  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri geliştirilmiş ve klinik pratikte uygulanmıştır ve  $\beta$ -laktamların kombinasyon terapilerindeki etkinliğini büyük ölçüde arttırdığı bulunmuştur (Drawz ve Bonomo, 2010).

*P. aeruginosa*, DSÖ'nün yeni antibiyotiklerin araştırılması ve geliştirilmesi için öncelikli patojenler listesinde "kritik" kategorisinde yer alıyor ve birkaç antibiyotiğe karşı intrinsik direnç ek olarak, kromozomal mutasyonlar ve antibiyotik direnç genlerinin edinilmesi yoluyla direnç kazanabilir. *P. aeruginosa* en büyük bakteri genomlarından birine sahiptir ve sıklıkla integronlar ve transpozonlar, ekleme dizileri, genomik adalar, fajlar, plazmitlerle elde edilir (Botelho ve ark., 2019).

1. Amp-c  $\beta$ -laktamaz: Diğer Gram-negatif bakteriler gibi *P. aeruginosa* da hidrolitik enzim  $\beta$ -laktamaz'ı kodlayan indükelenen bir AmpC genine sahiptir. Bu enzim,  $\beta$ -laktam halkasının amid bağını kırarak  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin inaktivasyonuna yol açabilmektedir (Wright, 2005). Ayrıca  $\beta$ -laktamazlar, aminoasit dizilerine göre A, B, C ve D olmak üzere dört sınıfa ayrılabilir. A, C ve D enzim sınıfları,  $\beta$ -laktamları bir aktif bölge serin yoluyla hidroliz eder. B sınıfı  $\beta$ -laktamazlar,  $\beta$ -laktam hidrolizi için iki değerlikli çinko iyonları gerektiren metaloenzimlerdir (Bush ve Jacoby, 2010). *P. aeruginosa* tarafından üretilen C sınıfı  $\beta$ -laktamazın, bir  $\beta$ -laktam sınıfı olan antipsödomonal sefalosporinleri inhibe ettiği gösterilmiştir (Berrazeg ve ark., 2015).

2. *P. aeruginosa*'da kazanılmış  $\beta$ -laktamazlar üç farklı grupta sınıflandırılabilir:

- a) Penisilinleri ve sefoperazonları parçalayan dar spektrumlular (PSE-1/4)
- b) Sefemleri ve monobaktamları da parçalayan GSBL'ler (PER-1, VEB-1, GES-1/2)
- c) Metallo- $\beta$ -laktamazlar (MBL: IMP, VIM), monobaktamlar hariç tüm anti-  
psödomonal  $\beta$ -laktamları etkili bir şekilde parçalayanlar (Navon-Venezia S. ve ark., 2005, Rossolini ve Mantengoli, 2005).

En sık edinilen  $\beta$ -laktamazlar TEM, OXA, PSE, PER, IMP ve VIM'dir. TEM, OXA ve PSE enzimleri, karbapenemler, oksiiimino-aminotiyazolil sefalosporinler (seftazidim, sefepim, orsefpirom) ve aztreonama direnç sağlar. Dar transmembran kanalları oluşturan bir porin olan OprD'nin kaybı, imipenem direnci ve meropenem duyarlılığının azalması ile ilişkilidir. MexEF-OprN'yi up regüle eden ve azalmış OprD ekspresyonu sergileyen *P. aeruginosa* suşları, hem

florokinolonlara, hem de imipeneme direnç ve meropeneme azalmış duyarlılık gösterir (Morita ve ark., 2015).

3. Karbapenemlere direnç çoğunlukla, OprD kaybına bağlıdır (Köhler Thilo ve ark., 1999, Livermore, 1992). Kinolon, kloramfenikol ve diğer birçok antibiyotikçe karşı dirence aracılık eden çoklu ilaç akış sistemleri de karbapenem direncine katkıda bulunur. MexAB-OprM sisteminin aşırı ekspresyonu ilacı dışarı pompalayarak, MexEFOprN sisteminin ekspresyonu oprD transkripsiyonunu baskılayarak karbapenem direncine yol açar (Köhler T. ve ark., 1997, Maseda ve ark., 2000, Ochs ve ark., 1999). OprD kaybı veya ilaç akış pompalarına ek olarak, *P. aeruginosa*'da karbapenem direncinde kromozomal AmpC  $\beta$ -laktamaz önemli bir rol oynar (Livermore, 1992, Masuda ve ark., 1999). Karbapenem duyarlılık paternlerine göre, *P. aeruginosa* izolatları, üç gruba ayrılabilir. Bunlar, imipenem dirençli, meropenem duyarlı; imipenem duyarlı, meropenem dirençli ve imipenem dirençli, meropenem dirençli gruptur (Bonfiglio ve ark., 1998, Chen H. Y. ve ark., 1995, Livermore, 1996).

4. Eflüks pompaları: MexAB-OprM, MexEF-OprN ve MexCD-OprJ  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direnç sağlar. Ek olarak, MexEF-OprN ve MexCD-OprJ'nin up regülasyonu, florokinolonlara direnç sağlar ve MexXY-OprM'nin up regülasyonu aminoglikozit direncini de etkiler (Livermore, 2002).

### ***Escherichia coli***

*Enterobacteriaceae* familyasına ait, Gram-negatif basil olan *E. coli*, ilk olarak 1885 yılında Theodor Escherich tarafından bebek dışkılarından izole edilmiş ve karakterize edilmiştir (Escobar-Páramo ve ark., 2003).

Çapı 0,4  $\mu$ m ve uzunluğu 2–3  $\mu$ m'dir. Kapsüllü veya kapsülsüz olabilir ve genellikle peritriş flagella nedeniyle hareketlidir. Geniş bir sıcaklık aralığında (15–45 °C) ürer ve çevrede uzun süre canlı kalabilir (Sora ve ark., 2021).

Ekstraintestinal patojenik *E. coli*, (ExPEC) virülans faktörleri beş kategoriye ayrılabilir: adezinler, invazinler, demir alım faktörleri, koruyucular ve toksinler (Sora ve ark., 2021).

Adezinler (P-fimbriae, S-fimbriae), ExPEC'in spesifik reseptörlere bağlanmasına izin verir, bu da patojenin farklı konakçı dokulara uyum sağlamasına olanak tanır. Sideroforlar (aerobaktin), bakterilerin hayatta kalmasına ve bağırsak dışında üremesine katkıda bulunur. Toksinler (hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör) insan hücrelerine ve dokularına zarar verir. Kapsül sentez proteinleri ve koruyucular, ExPEC'in fagositozunun ve kompleman aracılı öldürülmesinin önlenmesinde önemlidir (Čurová ve ark., 2020).

GSBL'ler, Ambler moleküler ve yapısal sınıflandırmasında A sınıfına ait serin  $\beta$ -laktamazlardır. Biyokimyasal olarak genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktam antibiyotikleri hidrolize etme yetenekleri ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri, özellikle klavulanat tarafından inhibisyon ile karakterize edilirler (Bush ve Jacoby, 2010). GSBL pozitif bakteriler  $\beta$ -laktamlara, genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamlara ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç göstermektedir (Wilson ve Török, 2018). GSBL'ler, *P. aeruginosa*'nın yanı sıra birçok Enterobacteriaceae cinsinde bulunmuştur. Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve monobaktamlar dahil olmak üzere çoğu  $\beta$ -laktam antibiyotiğe direnç sağlarlar, ancak karbapenemler ve sefamisinlere karşı direnç göstermezler. Geleneksel GSBL'ler, klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam dahil olmak üzere tüm eski  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri tarafından ve avibaktam, relebaktam ve vaborbaktam gibi daha yeni inhibitörler tarafından inhibe edilir (Castanheira ve ark., 2021).

AmpC  $\beta$ -laktamazlar, Enterobakterler ve glikozu fermente etmeyen Gram-negatif organizmalar tarafından üretilen C sınıfı serin  $\beta$ -laktamaz enzimleridir. Enterobakterlerde AmpC üretimi genellikle 3 mekanizmadan biri ile gerçekleşir: indüklenebilir kromozomal direnç, stabil kromozomal derepresyon veya plazmit aracılı AmpC genleri yoluyla (Tamma ve ark., 2022).

### ***Proteus* cinsi bakteriler**

İnsan fırsatçı patojenleri olup, Gram-negatif, fakültatif anaerobik, heterotrofik ve proteolitik basillerdir. Bunlar ilk kez 1885 yılında Alman mikrobiyolog Gustav Hauser tarafından tanımlanmıştır. O, bakterilerin katı yüzeylerde kümelenmesini ortaya koymuştur. *Proteus* adı, Homeros'un "Odyssea"

adlı eserinin şeklini değiştirebilen ve sonsuz dönüşüm yeteneğine sahip olan karakteri “Proteus” tan gelmektedir (Drzewiecka, 2016).

*Proteus* cinsi bakteriler, *Enterobacteriaceae* familyasına ait dimorfik bakterilerdir. Sıvı ortamda, hareketli, peritrik kamçılı (hücre başına 6 ila 10 flagella) basillerdir ve yüzerler, katı ortamda ise, daha çok hücreye dönüşür ve katı ortamın yüzeyinde sürü halinde toplanırlar (Rózalski ve ark., 1997).

Kirli sularda, toprakta ve gübrede bulunurlar. Aerobik ve fakültatif olarak anaerobik koşullarda proteolitik aktivite sergilerler. Amino asitlerin oksidatif deaminasyonu ve üreyi hidrolize etmesi, bu bakterilerin en özgün biyokimyasal özellikleridir. *Proteus* basilleri, doğal ortamda ve insan ve hayvanların bağırsaklarında saprofitik yaşamakla beraber, uygun koşullar altında hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedirler. Bu enfeksiyonlar, üç fırsatçı tür olan *P. vulgaris*, *P. penneri* ve *P. mirabilis* ile ilişkilidir. En sık görülen *P. mirabilis*’tir, bu da insan bağırsağında yüksek oranda (%25) taşınması ile açıklanabilir (Rózalski ve ark., 1997).

Gram-negatif bakterilerde bakteriyel adezyon kapasitesi en sık bakteri hücreleri üzerindeki kamçıların varlığı ile ilişkilidir. Kamçı varlığının, ilk bölgeden kolonizasyonu ve yayılımı kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Genel olarak, OMP’ler, B hücreleri için immünojenik özelliklere sahiptir; ayrıca, OMP’ler ve bunların sentetik analogları, adjuvanlar olarak işlev görür ve ayrıca tümör nekroz faktörü (TNF) üretmek için makrofajları aktive edebilir. Özellikle OmpA, LPS’ye karşı bağışıklık yanıtının bir immünomodülatörü olarak etkilidir ve O’ya özgü IgG seviyesini büyük ölçüde artırır. 39-kDa proteini, oksijen radikallerinin yanı sıra interleukin-1 (IL-1) üretimini inhibe eder ve LPS ile uyarılan makrofajlar tarafından TNF salgılanmasını artırır. *Proteus*, esas olarak LPS’nin O’ya özgü polisakarit zincirinin (O antijeni) yanı sıra H antijeninin yapısal farklılıkları nedeniyle antijenik olarak heterojen bir cinstir (Rózalski ve ark., 1997).

Üreaz, HpmA hemolizin ve MR/P fimbria gibi virülans faktörleri, izolasyon kaynağından bağımsız suşların büyük çoğunluğunda saptanır (Armbruster ve ark., 2018)

## ***Klebsiella* cinsi bakteriler**

Gram-negatif, kapsüllü, hareketsiz, basil şeklinde ve oksidaz negatif bakterilerdir (Brisse ve ark., 2006). Bu cinse ait çeşitli suşlar, dünyada önemli bir klinik ve halk sağlığı tehdidi haline gelecek şekilde evrimleşmiştir. *Klebsiella* spp. normalde sağlıklı bireylerin burun, boğaz, cilt ve bağırsak florasında bulunur. Aynı zamanda pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kan dolaşımı enfeksiyonları ve sepsis etkeni olabilir (Holt ve ark., 2015). *Klebsiella* spp.'nin neden olduğu enfeksiyonların büyük bir kısmı MDR ve hipervirülen klonlara bağlıdır (Chen Liang ve Kreiswirth, 2018).

Şu anda tanımlanan dört virülans faktör vardır: pili, kapsül, LPS ve demir taşıyıcılar. RmpA, kapsüler polisakkaritlerin sentezini düzenleyen, *K. pneumoniae*'nin plazmit yerleşimli bir virülans faktörüdür. Kapsül, *K. pneumoniae*'yi konakçının bağışıklık tepkilerinden korumada hayati bir rol oynar. *K. pneumoniae* suşlarındaki LPS kısmen modifiye edilebilir (diğer suşlarda LPS'yi gizlemek için kapsülü kullanırlar) ve bu da konakçı tarafından tanınamamasına sebep olur. Enflamatuvar yanıt inhibe edilir ve bakteriye karşı klirens azalır. Aynı zamanda, demir elde etme yeteneği, bakterilerin üremesi ve çoğalması için kritik öneme sahiptir. *K. pneumoniae*'de dört demir emici molekül (demir taşıyıcılar) vardır: enterobaktin, yersiniabaktin, salmochelin ve aerobaktin. Hem tipik hem de oldukça öldürücü suşlarda bulunan enteromisin, demir için en yüksek afiniteye sahiptir ve ana demir emilim sistemi olarak kabul edilir (Wang ve ark., 2020).

$\beta$ -laktamlar, aminoglikozitler, kinolonlar, tigesiklin ve polimiksinler dahil olmak üzere farklı antibiyotik sınıflarına karşı direnç sağlayan farklı ürünleri kodlayan *K. pneumoniae*'de 100'den fazla edinilmiş antimikrobiyal direnç geni tanımlanmıştır (Navon-Venezia Shiri ve ark., 2017, Wyres ve Holt, 2016). AmpC gibi kromozomal sefalosporinazların indüklenebilir aşırı ekspresyonu ve porin kaybına bağlı karbapenem direnci gelişebilir. Mobil genetik elemanlar aracılığıyla karbapenemaz genlerinin edinilmesi daha ciddi dirence neden olur. En sık tanımlanan mekanizma, Ambler A sınıfı *K. pneumoniae* karbapenemaz (KPC), ardından New Delhi MBL (NDM) gibi sınıf B metallo- $\beta$ -laktamazlar (MBL'ler) ve D sınıfı OXA tipi genlerdir (Wilson ve Török, 2018).

## Anaerop mikroorganizmalar

Şiddetli DAY'lerde tüm anaerop etkenlerinin %95 kadarı *Peptostreptococcus* spp. , *Bacteroides* spp. ve *Prevotella* spp.'dir. DAE'ler iskemi, nekroz veya kötü kokuyla birlikte seyreden, daha geniş ve daha sık yara geliştirmeye daha yatkındırlar (Smith ve ark., 2016).

Birçok moleküler metodlarla yapılan çalışma, yara örneklerinin aynı yarada hem aerobik fakültatif, hem de anaerobik türleri içeren karmaşık polimikrobiyal toplulukları barındırabileceğini göstermektedir. Bu, aerobik türlerin anaeroplara nasıl bir arada var olabileceği sorusunu gündeme getirmektedir. Bu durumdan biyofilm oluşumu sorumlu tutulabilir (Percival ve ark., 2018).

Anaerobların DAY'lerde ve ayrıca biyofilmlerdeki rolü, yeterince araştırılmamıştır ve bu nedenle potansiyel olarak hafife alınmıştır (Percival ve ark., 2018). Bir çalışmada, DAY'li 75 hastada 162 anaerop izolat ve 61 aerob izolat tanımlamıştır ve vakaların %60'ından izole edilen en yaygın aerobik mikroorganizmanın *S. aureus* ve en sık izole edilen anaerobik mikroorganizmanın ise *Bacteroides fragilis* olduğu bulunmuştur. (Ramani ve ark., 1991). Stephens ve meslektaşları, venöz bacak ülserlerinden izole edilen anaerobik kokların, yüksek konsantrasyonlarda keratinosit ve fibroblast proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini ve düşük konsantrasyonlarda keratinosit yara repopülasyonunu ve endotelial tübül oluşumunu derinden inhibe ettiğini gösterdi (Stephens ve ark., 2003).

*Actinomyces* spp.'nin varlığının DAY'de osteit riskini arttığını gösteren çalışmalar vardır (Gannepalli ve ark., 2015). *Actinomyces* spp.'nin virülansı ve invazyon potansiyeli düşüktür, koenfeksiyonu ve toksinlerin veya enzimlerin birlikte üretimi osteit gelişimine yol açabilir. Aktinomiçesler, anaerobik bakteri üremesi için uygun ekosistem oluşturmada yüksek sinerjik olarak hareket edebilirler. Bunu yüksek vaskülarize aerobik sistemi yok etmekle ve yetersiz irrigasyon edilmiş granüle doku ile değiştirmekle yaparlar (Stańkowska ve ark., 2022).

DAY'lerde anaerobik bakterilerin DAY'nin kronikliği ve genel olarak kronik yaralar üzerindeki belirgin etkisi konusunda hala büyük bir bilgi eksikliği vardır. Bu, kısmen değişen anaerobik mikrobiyolojik izolasyon ve değerlendirme yöntemlerine ve kullanılan modellere bağlı olabilir. İlgi çekici olan, in vitro

biyofilmlerde anaeroplur ve aeroblar arasındaki yüksek sinerjistik etkileşimleri destekleyen kanıtlardır. In vitro biyofilmlerde gözlemlenen bir biyofilmin geleneksel fiziksel mimarisi, yani mantar yapılarının in vivo biyofilmlerde bulunmadığı kabul edilir. Sonuç olarak, “gerçek yaşam” biyofilmlerinin fiziksel ve kimyasal özelliklerini incelemek ve araştırmak hala önemli bir zorluk olmaya devam ediyor (Percival ve ark., 2018).





## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 1 Mart 2022-1 Nisan 2023 tarihleri arasında tip 2 DM tanılı olup, ayakta yara ile başvuran hastaların örnekleri toplandı. Bu süre zarfında diyabetik ayak yarası olan 50 hastanın sürüntü veya yaranın debridmanı sırasında alınan doku biyopsisi örneği alınarak çalışmaya dahil edildi. Bu örneklerin ekimi yapıldı, otomatize yöntemlerle üreyen mikroorganizmaların türü ve antimikrobiyal duyarlılığı belirlendi.

### 2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

18 yaş üstü, gebelik öyküsü olmayan, tip 2 DM tanılı ve ayağında yara şikayeti olup hastaneye başvuran ve yara bakımı veya debridman gereksinimi için yatışı yapılan hastalar çalışmamıza dahil edildi.

### 2.2. Örneklerin Toplanması

Yara, steril salin solüsyonu ile temizlendi ve keskin bir şekilde debride edildi. Tüm debridmanlar ameliyathane ortamında aseptik tekniklerle yapıldı ve tendon ya da derin doku parçaları alınarak steril kuru kaptaki mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.



### 2.3. Örneklerin Ekimi

Örnek materyali alındıktan sonra mikrobiyoloji laboratuvarında %5koyun kanlı agar (Biomerieux, Fransa) çikolata agar (Biomerieux, Fransa), Eosin Methylene Blue (EMB) agar (Oxoid, UK), Sabourad dextrose agar (SDA) (Oxoid, UK) ve Schaedler agara (GBL, Türkiye) ekildi. Tüm plaklar 37°C’de aerobik ve anaerobik ortam oluşturarak gözle görülür üreme sağlanana kadar inkübe edildi. İnkübasyon süresi aerob bakteriler için 24-48 saat, anaerop bakteriler için 48-72 saat, mantarlar için 24-96 saat olarak belirlendi.

### 2.4. Kültürlerin Değerlendirilmesi

Aynı hastadan farklı zamanlarda örnek alındığında ilk kültüründen en az 4 hafta geçmişse, bu örnekler de çalışmaya dahil edildi.

Ekim yapılan plakların en az birinde herhangi bir hacimde üreme bulunanlar kültür pozitif olarak rapor edildi. Üreyen bakteri ve mantar kolonileri Gram boyama yöntemiyle boyandı. Mikroorganizma tür tayini ve antibiyotik duyarlılık testi (ADT) için otomatize sistem (BD Phoenix™ABD ) kullanıldı (Şekil 2. 1.).



Şekil 2. 1. BD Phoenix M50 cihazı

### 2.5. Mikroorganizma Tür Tayini ve Antibiyotik Duyarlılık Testi

Gram boyama sonucuna göre maya, Gram-pozitif, Gram-negatif, aerob veya anaerop bakteriye uygun panel tipi seçilerek mikroorganizma tür tayini yapıldı. Aerob mikroorganizmalar için aynı zamanda antimikrobiyal duyarlılık araştırıldı.

Anaerob mikroorganizmalar için antimikrobiyal duyarlılık testi gradient test yöntemiyle yapıldı.

Phoenix panelinin ID kısmı, mikroorganizmanın tanımlanmasını belirlemek için bir dizi geleneksel, kromojenik ve florojenik biyokimyasal test kullanır. Phoenix ADT, sıvı bazlı mikrodilüsyon testidir, antimikrobiyal ajan varlığında mikroorganizma üremesinin saptanması için redoks göstergesi kullanır. Bakteri üremesinin belirlenmesinde bakteriyel bulanıklığın yanı sıra, indikatördeki değişikliklerin sürekli ölçümleri kullanılır. Her bir ADT paneli konfigürasyonu, iki katına çıkan seyreltme konsantrasyonları aralığında birkaç antimikrobiyal madde içerir. Mikroorganizma tanımlaması, duyarlı, orta duyarlı veya dirençli (SIR) sonuç veren her bir antimikrobiyal maddenin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin yorumlanmasında kullanılır.

ADT için seçici olmayan ve antibiyotik içermeyen ortamdan elde edilen izolatlar kullanılır. Seçici ortam, bazı bakteri türlerini inhibe edebilir; bu nedenle, bu ortamlardan izole edilmiş koloniler seçilirken dikkatli olunmalıdır. Bu çalışmada koyun kanlı agar besiyeri kullanıldı (Şekil 2. 2. , 2. 3.).



**Şekil 2. 2.** Koyun kanlı agarda *S.aureus*



**Şekil 2. 3.** Koyun kanlı agarda *E.coli*

Yeterli üreme elde etmek için ek inkübasyon gerekmedikçe, 24 saatten eski olmayan kültürler tercih edildi. ID brot, üreticinin tavsiyelerine saf kültür kolonileri (Şekil 2. 4) ile inoküle edildi.



**Şekil 2. 4.** SDA’da maya mantarının saf kültürü

Phoenix sisteminde ADT için kullanılan inokulum, doğrudan koloni süspansiyon yöntemiyle hazırlandı. 0,5 McFarland standartlarıyla hazırlanan inokulumun ayarlanması için BBL CrystalSpec veya BD PhoenixSpec nefelometrenin kullanılması gerekir. Bu çalışmada BD Phoenix Spec nefelometre cihazı kullanıldı (Şekil 2. 5.).



**Şekil 2. 5.** BD Phoenix Spec nefelometre cihazı

Paneller yalnızca ID (Phoenix™ NID ve PID), yalnızca ADT (Phoenix™ NMIC ve PMIC) veya ID/ADT kombinasyonu (NMIC/ID ve PMIC/ID) olarak mevcuttur. Bu çalışmada kombine paneller kullanıldı. Phoenix panel tipinin uygun seçimini sağlamak için izolatlar bir Gram boyama yöntemi ile test edilmelidir. Gram boyama değerlendirmesinden sonraki aşama uygun Phoenix panelinin seçimidir. Gram-negatif mikroorganizmalar için NMIC/ID paneli, Gram-pozitif mikroorganizmalar için PMIC/ID paneli, Streptokoklar için SMIC/ID paneli kullanıldı.

0,5 McFarland standartlarıyla ayarlanmış süspansiyonun 25 µl'lik bir alikotu ADT için çıkarıldı ve geri kalan süspansiyon daha sonra panelin ID kısmına eklendi. İnoküle edildikten sonra, numuneler kaydedildi ve 30 dakika içinde BD Phoenix M50 cihazına yüklendi (Şekil 2. 6.).



**Şekil 2. 6.** BD Phoenix M50 cihazı'na panellerin yüklenmesi

BD Phoenix™ SMIC/ID panelinde kullanılan antibiyotikler: amoksisilin 0,25-4 µg/ml, kloramfenikol 2-8 µg/ml, klindamisin 0,03125-0,5 µg/ml, sefotaksim 0,5-2 µg/ml, sefuroksim 0,25-2 µg/ml, daptomisin 0,25-1 µg/ml, eritromisin 0,0625-0,5 µg/ml, sefepim 0,5-2 µg/ml, gentamisin yüksek doz 250-1000 µg/ml, levofloksasin 0,5-4 µg/ml, linezolid 0,5-4 µg/ml, meropenem 0,125-2 µg/ml, moksifloksasin 0,25-2 µg/ml, penisilin 0,03125-4 µg/ml, trimetoprim/sülfametoksazol 0,5/9,5-2/38 µg/ml, tetrasiklin 0,5-4 µg/ml, teikoplanin 1-4 µg/ml, vankomisin 0,5-4 µg/ml.

BD Phoenix™ PMIC/ID panelde kullanılan antibiyotikler: ampisilin 2-16 µg/ml, amoksisilin/klavulanik asit 2/1-8/4 µg/ml, amikasin 4-16 µg/ml, klindamisin 0,25-1 µg/ml, siprofloksasin 1-4 µg/ml, daptomisin 1-4 µg/ml, eritromisin 0,25-4 µg/ml, fusidik asit 1-8 µg/ml, fosfomisin 8-32 µg/ml, nitrofurantoin 32-128, sefoksitin 2-16 µg/ml, gentamisin 1-4 µg/ml, gentamisin yüksek doz 500 µg/ml, levofloksasin 1-8 µg/ml, linezolid 2-8 µg/ml, moksifloksasin 0,25-1 µg/ml, oksasilin 0,25-4 µg/ml, penisilin 0,125-0,5 µg/ml, rifampisin 0,25-1 µg/ml, streptomisin yüksek doz 1000, trimetoprim/sülfametoksazol 2/38-8/152 µg/ml, tetrasiklin 0,5-2 µg/ml, teikoplanin 1-8 µg/ml, vankomisin 1-16 µg/ml.

BD Phoenix™ NMIC/ID panelde kullanılan antibiyotikler: amikasin 8-32 µg/ml, amoksisilin/ klavulanik asit 2/2-16/2 µg/ml, ampisilin 2-16 µg/ml, ampisilin/ sulbaktam 1/8-8/8, sefazolin 4-32 µg/ml, sefepim 1-8 µg/ml, seftalozon/tazobaktam 1/4-4/4 µg/ml, seftazidim 1-8 µg/ml, seftriakson 1-4 µg/ml, sefuroksim 4-16 µg/ml, siprofloksasin 0,125-1 µg/ml, kolistin 0,5-2 µg/ml, gentamisin 2-8 µg/ml, imipenem 0,25-8 µg/ml, levofloksasin 0,5-2 µg/ml, piperasilin/tazobaktam 4/4-16/4 µg/ml, trimetoprim/sülfametoksazol 2/38-8/152 µg/ml.

### **Etik Kurul Onayı**

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu tarafından 03.02.2022 tarih ve 2022/64 sayılı kararı ile onaylandı.





### 3. BULGULAR

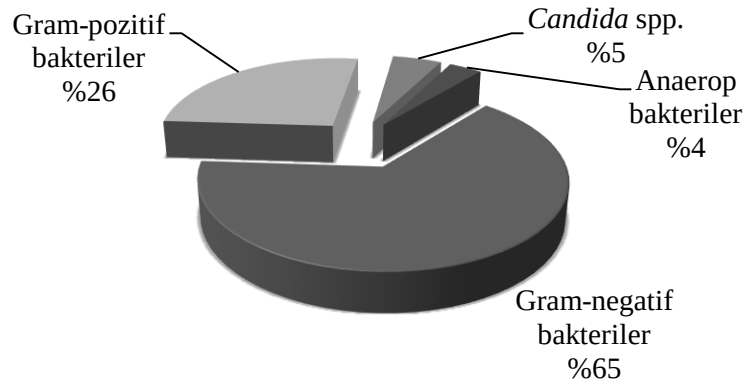
#### 3. 1. Demografik Bulgular

Çalışmaya 39'u (%78) erkek ve 11'i (%22) kadın olmak üzere 50 DA hastasının yara örneği dahil edildi. Erkek/ kadın hasta oranı 3.55 olarak saptandı. 50 hastadan toplam 59 yara örneği değerlendirmeye alındı.

Erkek hastalar 38-87 yaş aralığında ( $62,5 \pm 10,15$ ) olup, yaş ortalaması 62,5 olarak hesaplandı. Kadın hastalar ise 27-83 yaş aralığında ( $57,6 \pm 16,19$ ) olup, yaş ortalaması 57,6 olarak bulundu. Her iki cins dahil yaş ortalaması 61,4' tü.

#### 3. 2. İzole Edilen Mikroorganizmalar

Toplam 59 örnekten 45'inde (%76,3) üreme görüldü. 52'si aerob, 3'ü maya, 2'si anaerob olmakla toplam 57 mikroorganizma izole edildi. Mikroorganizma / örnek oranı 1,3 olarak bulundu. 9 hasta örneğinde (%20,5) polimikrobiyal üreme (Tablo 3. 1.) görüldü. Toplam üç örnekte maya mantarı, iki örnekte anaerob mikroorganizma üredi (Grafik 3. 1.).



**Grafik 3. 1.** Etken mikroorganizmaların dağılımı

Tüm örnekler arasında en sık saptanan etkenler sırasıyla *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* olarak saptandı (Grafik 3. 2.). İzole edilen mikroorganizmalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadın ve erkekler arasında fark görüldü. Kadınlarda en sık görülen etkenler sırasıyla *K. pneumoniae* (%20), *P. aeruginosa* (%20) ve *M. morganii* (%13) iken, erkeklerde ise *S.aureus* (%27), *E.coli* (%22), *P. mirabilis* (%11) ve *P. aeruginosa* (%11) olarak saptandı.

| Hasta № | İlk örnekte etken                                                                                    | İkinci örnekte etken                                            |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1.      | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                         |                                                                 |
| 2.      | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                        |                                                                 |
| 3.      | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                         |                                                                 |
| 4.      | <i>Enterobacter cloacae</i>                                                                          |                                                                 |
| 5.      | <i>Enterococcus faecalis</i>                                                                         |                                                                 |
| 6.      | <i>Escherichia coli</i>                                                                              | <i>Escherichia coli</i> (5 hafta sonra)                         |
| 7.      | <i>Serratia marcescens</i> +<br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i> +<br><i>Candida parapsilosis</i> |                                                                 |
| 8.      | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                         |                                                                 |
| 9.      | <i>Morganella morganii</i> +<br><i>Enterococcus faecalis</i>                                         |                                                                 |
| 10.     | <i>Escherichia coli</i>                                                                              |                                                                 |
| 11.     | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                         |                                                                 |
| 12.     | <i>Escherichia coli</i>                                                                              |                                                                 |
| 13.     | <i>Enterobacter cloacae</i> +<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                       |                                                                 |
| 14.     | <i>Escherichia coli</i> + <i>Candida tropicalis</i>                                                  |                                                                 |
| 15.     | <i>Morganella morganii</i>                                                                           |                                                                 |
| 16.     | <i>Proteus mirabilis</i>                                                                             |                                                                 |
| 17.     | <i>Leptotrichia buccalis</i>                                                                         |                                                                 |
| 18.     | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                         |                                                                 |
| 19.     | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                        |                                                                 |
| 20.     | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                         |                                                                 |
| 21.     | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                        |                                                                 |
| 22.     | <i>Proteus mirabilis</i>                                                                             | <i>Proteus mirabilis</i> (6 hafta sonra)                        |
| 23.     | <i>Proteus mirabilis</i>                                                                             |                                                                 |
| 24.     | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                         | <i>Staphylococcus aureus</i> (10 hafta sonra)                   |
| 25.     | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                         |                                                                 |
| 26.     | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                         |                                                                 |
| 27.     | <i>Enterococcus faecalis</i>                                                                         |                                                                 |
| 28.     | <i>Acinetobacter baumannii</i>                                                                       |                                                                 |
| 29.     | <i>Acinetobacter baumannii</i>                                                                       |                                                                 |
| 30.     | <i>Escherichia coli</i>                                                                              |                                                                 |
| 31.     | <i>Klebsiella oxytoca</i>                                                                            |                                                                 |
| 32.     | <i>Streptococcus pyogenes</i>                                                                        |                                                                 |
| 33.     | <i>Actinomyces</i> spp.                                                                              |                                                                 |
| 34.     | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                        | <i>Proteus mirabilis</i>                                        |
| 36.     | <i>Klebsiella pneumoniae</i> +<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                      | <i>Klebsiella aerogenes</i> + <i>Morganella morganii</i>        |
| 37.     | <i>Escherichia coli</i> +<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> +<br><i>Enterobacter cloacae</i>           | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> +<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| 38.     | <i>Escherichia coli</i>                                                                              |                                                                 |
| 39.     | <i>Escherichia coli</i> +<br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i> +<br><i>Candida tropicalis</i>      |                                                                 |



Toplam 15 Gram-pozitif mikroorganizma izole edildi. Bunlardan 13'ü (%87) monomikrobiyal etken olarak, diğer iki izolat ise anaerop ve Gram-negatif mikroorganizmalarla birlikte saptandı. Tüm örneklerden izole edilen her mikroorganizma sayı ve yüzdesi tablo 3. 2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3. 2.** Etken mikroorganizmaların dağılımı

| Mikroorganizmalar                   | Sayı      | Yüzde %      |
|-------------------------------------|-----------|--------------|
| <b>Gram-pozitif bakteriler</b>      | <b>15</b> | <b>26,32</b> |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | 11        | 19,30        |
| <i>Enterococcus faecalis</i>        | 3         | 5,26         |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>       | 1         | 1,75         |
| <b>Gram-negatif bakteriler</b>      | <b>37</b> | <b>64,91</b> |
| <i>Escherichia coli</i>             | 9         | 15,79        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 7         | 12,28        |
| <i>Proteus mirabilis</i>            | 5         | 8,77         |
| <i>Enterobacter cloacae</i>         | 3         | 5,26         |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 3         | 5,26         |
| <i>Morganella morganii</i>          | 3         | 5,26         |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>      | 2         | 3,51         |
| <i>Serratia marcescens</i>          | 2         | 3,51         |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 1         | 1,75         |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>         | 1         | 1,75         |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>           | 1         | 1,75         |
| <b>Anaerob bakteriler</b>           | <b>2</b>  | <b>3,51</b>  |
| <i>Actinomyces spp.</i>             | 1         | 1,75         |
| <i>Leptotrichia buccalis</i>        | 1         | 1,75         |
| <b>Candida türleri</b>              | <b>3</b>  | <b>5,26</b>  |
| <i>Candida tropicalis</i>           | 2         | 1,75         |
| <i>Candida parapsilosis</i>         | 1         | 3,51         |
| <b>TOPLAM</b>                       | <b>57</b> | <b>100</b>   |

### 3. 3. Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

Toplam 11 örnekten izole edilen *S.aureus* izolatlarının %27'si MRSA, %73'ü MSSA olarak tanımlandı. *S.aureus* izolatlarının 10'u (%91) monomikrobiyal etken olarak, bir izolat anaerop etkenle birlikte üredi. Tüm izolatlar penisiline dirençliyken, daptomisin, linezolid, vankomisin ve teikoplanine duyarlıydı. Ayrıca % 66,7'si amikasin, trimetoprim/ sülfametoksazol ve kinolonlara duyarlıydı. EUCAST'a göre levofloksasin ve siprofloksasin duyarlı *S.aureus* MİK değeri 0,001 µg/ml'dir. MİK>1µg/ml olan izolatlar dirençli olarak yorumlanmalıdır. Bizim çalışmamızda tüm *S.aureus* izolatları için saptanan MİK değerleri 0,001-1 µg/ml arası olduğu için bu iki antibiyotiğe orta duyarlı olarak kabul edildi.

**Tablo 3. 2.** Gram-pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılık oranları

|                             | <i>S.aureus</i><br>n=11<br>(%) | <i>E. faecalis</i><br>n=3<br>(%) | <i>S. pyogenes</i><br>n=1<br>(%) |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Amikasin                    | 9 (81,8)                       | -                                | -                                |
| Ampisilin                   | -                              | 3 (100)                          | -                                |
| Kloramfenikol               | -                              | -                                | 1 (100)                          |
| Klindamisin                 | 8 (72,7)                       | -                                | 1 (100)                          |
| Sefotaksim                  | -                              | -                                | 1 (100)                          |
| Daptomisin                  | 11 (100)                       | -                                | 1 (100)                          |
| Eritromisin                 | 8 (72,7)                       | -                                | 1 (100)                          |
| Fusidik asit                | 7 (63,6)                       | -                                | -                                |
| Sefepim                     | -                              | -                                | 1 (100)                          |
| Gentamisin                  | 6 (54,6)                       | -                                | -                                |
| Gentamisin-yüksek doz       | -                              | 2 (66,7)                         | -                                |
| Linezolid                   | 11 (100)                       | 3 (10 )                          | 1 (100)                          |
| Moksifloksasin              | 9 (81,8)                       | -                                | 1 (100)                          |
| Oksasilin                   | 8 (72,7)                       | -                                | -                                |
| Penisilin                   | 0                              | -                                | 1 (100)                          |
| Rifampisin                  | 8(72,7)                        | -                                | -                                |
| Streptomisin-yüksek doz     | -                              | 2 (66,7)                         | -                                |
| Trimetoprim/Sülfametoksazol | 9 (81,8)                       | -                                | -                                |
| Tetrasiklin                 | 5 (45,5)                       | -                                | 0                                |
| Teikoplanin                 | 11 (100)                       | 3 (100)                          | 1 (100)                          |
| Vankomisin                  | 11 (100)                       | 3(100)                           | 1 (100)                          |

- duyarlılık testi çalışılmamıştır.

Üç örnekten *Enterococcus faecalis* izole edildi. ADT sonuçları tüm izolatların vankomisin, teikoplanin, linezolid, ampisilin ve amoksasilin/klavulanik asite duyarlı olduğunu gösterdi.

Bir örnekten *Streptococcus pyogenes* izole edildi ve sadece tetrasikline dirençli olup, kinolonlara, penisilinlere, sefalosporinlere, daptomisin, eritromisin, linezolid ve teikoplanine duyarlı olarak tespit edildi.

EUCAST'a göre A, B, C ve G grubu streptokoklar için levofloksasin MİK değeri 0,001 µg/ml olan antibiyotiğe duyarlı, MİK değeri >4 µg/ml olan antibiyotiğe dirençli olarak yorumlanır. Çalışmamızda levofloksasinin MİK değeri 0,001-4 µg/ml arası saptandığı için, *S. pyogenes* levofloksasine orta duyarlı olarak yorumlandı. Gram-pozitif etkenler için en etkili antibiyotikler vankomisin, teikoplanin ve linezolid olarak saptandı.

İki yara kültüründen *Acinetobacter baumannii* izole edildi. *Acinetobacter baumannii* ve *Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex* intrinsik olarak ampisilin, amoksasilin/klavulanik asit, aztreonam, sefazolin, sefalotin, sefalekssin, sefadroksil, sefotaksim, seftriakson, ertapenem, trimetoprim, fosfomisin, tetrasiklin ve doksisisikine dirençli olduğu için bu antibiyotikler için duyarlılık test edilmedi. İki izolatın da ADT sonucu aynı olup, kolistine duyarlı, imipenem, levofloksasin, amikasin, gentamisin, meropenem, siprofloksasin ve trimetoprim /sülfametoksazole dirençliydi.

İki *Stenotrophomonas maltophilia* izole edildi. Her iki izolat EUCAST'ın *S. maltophilia* enfeksiyonu tedavisinde kullanılmasını önerdiği trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olarak saptandı.

Toplam dokuz *E. coli* izole edildi. *E. coli* izolatlarının tümü kolistine, 8'i karbapenemlere ve seftulozan/tazobaktama duyarlı olarak saptandı. En az duyarlılık ampisilin, amoksasilin/ klavulanik asit ve siprofloksasine karşı saptandı. İzolatların 5'i GSBL pozitif, 1'i potansiyel karbapenemaz üreticisi (karbapenemaz varlığı, ampC'nin aşırı üretimi veya GSBL'ye bağlı) olarak saptandı.

Toplam beş *P. mirabilis* izole edildi. *P. mirabilis* kolisitine doğal dirençlidir. Ampisiline %100 direnç, amikasin, seftolozan/tazobaktam, piperasilin/tazobaktam, ertapenem ve meropenem %100 duyarlılık görüldü.

*Klebsiella* cinsi bakterilerin tümü ampisilin ve sefazoline dirençli olarak saptandı. *K. aerogenes* ve *K. oxytoca* üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere ve karbapenemlere duyarlı olup, GSBL negatif olarak saptandı. *K. pneumoniae* izolatları GSBL pozitif ve potansiyel karbapenemaz üreticileri olarak saptandı.

**Tablo 3. 3.** Gram-negatif bakterilerde antibiyotik duyarlılık oranları

|                             | <i>Escheri-<br/>chia<br/>coli</i><br>n=9<br>(%) | <i>Proteu-<br/>s<br/>mirabil-<br/>is</i><br>n=5<br>(%) | <i>Klebsi-<br/>ella<br/>spp.</i><br>n=5<br>(%) | <i>Entero-<br/>bacter<br/>cloaca-<br/>e</i><br>n=3<br>(%) | <i>Morga-<br/>nella<br/>morga-<br/>nii</i><br>n=3<br>(%) | <i>Serratia<br/>marces-<br/>cens</i><br>n=2<br>(%) |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Amikasin                    | 9<br>(100)                                      | 4<br>(80)                                              | 2<br>(40)                                      | 2<br>(40)                                                 | 3<br>(100)                                               | 1<br>(100)                                         |
| Ampisilin                   | 1<br>(11,1)                                     | 0                                                      | 0                                              | 0                                                         | 0                                                        | 0                                                  |
| Amokasilin/Klavulanik asit  | 2<br>(22,2)                                     | 4<br>(80)                                              | 1<br>(20)                                      | 0                                                         | 0                                                        | 0                                                  |
| Seftolozan/Tazobaktam       | 8<br>(88,8)                                     | 5<br>(100)                                             | 2<br>(40)                                      | 2<br>(66,7)                                               | 3<br>(100)                                               | 1<br>(100)                                         |
| Siprofloksasin              | 1<br>(11,1)                                     | 2<br>(40)                                              | 1<br>(20)                                      | 2<br>(66,7)                                               | 0                                                        | 1<br>(100)                                         |
| Seftriakson                 | 4<br>(44,4)                                     | 2<br>(40)                                              | 2<br>(40)                                      | 1<br>(33,3)                                               | 3<br>(100)                                               | 1<br>(100)                                         |
| Sefuroksim                  | 3<br>(33,3)                                     | 2<br>(40)                                              | 1<br>(20)                                      | 0                                                         | 0                                                        | 0                                                  |
| Kolistin                    | 9<br>(100)                                      | -                                                      | 4<br>(80)                                      | 3<br>(100)                                                | -                                                        | -                                                  |
| Ertapenem                   | 8<br>(88,8)                                     | 5<br>(100)                                             | 2<br>(40)                                      | 1<br>(33,3)                                               | 3<br>(100)                                               | 1<br>(100)                                         |
| Sefepim                     | 4<br>(44,4)                                     | 2<br>(40)                                              | 1<br>(20)                                      | 1<br>(33,3)                                               | 3<br>(100)                                               | 1<br>(100)                                         |
| Gentamisin                  | 3<br>(33,3)                                     | 2<br>(40)                                              | 3<br>(60)                                      | 2<br>(66,7)                                               | 2<br>(66,7)                                              | 1<br>(100)                                         |
| İmipenem                    | 8<br>(88,8)                                     | -                                                      | 4<br>(80)                                      | 2<br>(66,7)                                               | 1<br>(33,3)                                              | 1<br>(100)                                         |
| Levofloksasin               | 5<br>(55,5)                                     | 2<br>(40)                                              | 1<br>(20)                                      | 2<br>(66,7)                                               | 1<br>(33,3)                                              | 1<br>(100)                                         |
| Meropenem                   | 8<br>(88,8)                                     | 5<br>(100)                                             | 4<br>(80)                                      | 2<br>(66,7)                                               | 3<br>(100)                                               | 1<br>(100)                                         |
| Trimetoprim/Sülfometaksazol | 3<br>(33,3)                                     | 1<br>(20)                                              | 2<br>(40)                                      | 2<br>(66,7)                                               | 0                                                        | 1<br>(100)                                         |
| Piperasilin/Tazobaktam      | 7<br>(77,7)                                     | 5<br>(100)                                             | 1<br>(20)                                      | 0                                                         | 3<br>(100)                                               | 1<br>(100)                                         |

- bu antibiyotik için duyarlılık testi çalışılmamıştır.

Üç *Enterobacter cloacae* izole edildi. *E. cloacae* ampisilin, amoksasilin, amoksasilin/klavulanik asit, ampisilin/sulbaktam, sefazolin, sefalotin, sefalekssin, sefadroksil ve sefoksitine doğal dirençlidir. İzolatların %66,7'si potansiyel karbapenemaz üreticisi olarak saptandı. İzolatların tümü kolistine duyarlı, piperasilin/tazobaktama karşı dirençli olarak tespit edildi.

Bir yara kültüründen *Serratia marcescens* izole edildi. Ampisilin, amoksasilin/klavulanik asit, sefazolin, sefuroksime dirençli, GSBL negatif olarak raporlandı. Üç yara örneğinden *Morganella morganii* izole edildi. ikisi potansiyel karbapenemaz üreticisi olarak saptandı. *S. marcescens* v *M. morganii* kolistine doğal dirençlidirler. Bu bakterilerin tamamında amikasin, seftolozon/tazobaktam, seftriakson, sefepim, piperasilin/tazobaktam ve meropenem duyarlılık saptandı. EUCAST sefotaksim, seftriakson veya seftazidimin in vitro olarak duyarlı olsa bile *Serratia* ve *Morganella* cinsi bakteri enfeksiyonlarında kullanılmamasını önermektedir.

Toplam yedi *Pseudomonas aeruginosa* izole edildi. *P. aeruginosa* ampisilin, amoksasilin, amoksasilin/klavulanik asit, ampisilin/sulbaktam, sefazolin, sefalotin, sefalekssin, sefadroksil ve sefotaksim, seftriakson, ertapenem, kloramfenikol, trimetoprim, tetrasiklin ve tigesikline doğal dirençlidir. *P. aeruginosa* tedavisinde kullanılan antibiyotik MİK'leri: siprofloksasin 0,001-0,5 µg/ml, levofloksasin 0,001-2 µg/ml, imipenem 0,001-4 µg/ml, sefepim ve seftazidim 0,001-8 µg/ml, piperasilin/tazobaktam 0,001-16 µg/ml'dir. Bizim çalışmamızda tüm *P. aeruginosa* izolatları için MİK değeri > 0,001µg/ml olduğundan bu antibiyotiklere orta duyarlı olarak saptandı (Tablo 3. 4.).

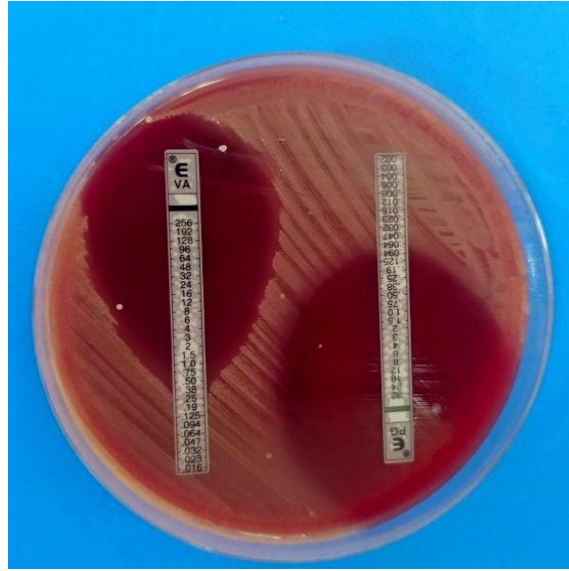
**Tablo 3. 4.** *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranları

| İzolat/Ab                  | AK    | C/T  | CIP* | CAZ* | FEP* | IPM* | LEV* | MEM  | TPZ* |
|----------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <i>P.aeruginosa</i><br>n=7 | 7     | 6    | 1    | 4    | 1    | 6    | 0    | 5    | 3    |
| (%)                        | 100,0 | 85,7 | 14,3 | 57,1 | 14,3 | 85,7 | 0    | 71,4 | 42,9 |

\* ADT sonuçları orta duyarlıdır.

EUCAST 2023 verilerine göre *P.aeruginosa* için siprofloksasin, seftazidim, sefepim, imipenem, levofloksasin ve piperasilin/tazobaktam MİK değeri  $\leq 0,001$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı olarak yorumlanmalıdır. Çalışmamızda bu antibiyotikler için saptanan MİK değerleri  $>0,001$   $\mu\text{g/ml}$  olduğu için tüm *P. aeruginosa* izolatları bu antibiyotiklere orta duyarlı olarak raporlandı. *P. aeruginosa*'ya en etkili antibiotikler amikasin, seftolozan/tazobaktam ve imipenem olarak saptandı.

Çalışmamızda izole edilen anaerop mikroorganizmalar için gradient test yöntemi kullanıldı (Şekil 3. 1.). Gram-pozitif basil olan *Actinomyces* spp. monomikrobiyal enfeksiyon etkeni olarak izole edildi. Hastada tekrarlanan debridman ve ayak birinci parmak amputasyon öyküsü vardı. gradient test MİK değerleri ertapenem  $<0,25$   $\mu\text{g/ml}$  (duyarlı), meropenem  $<0,25$   $\mu\text{g/ml}$  (duyarlı), vankomisin  $<1$   $\mu\text{g/ml}$  (duyarlı), penisilin-G  $<0,25$   $\mu\text{g/ml}$  (duyarlı), ampisilin/sulbaktam  $<1$   $\mu\text{g/ml}$  (duyarlı), tikarsilin/klavulanik asit  $<0,5$   $\mu\text{g/ml}$  (duyarlı) olarak saptandı. Metronidazol ve aminoglikozidlere in vitro duyarlı olmadığı için bu antibiyotiklerle test yapılmadı.



**Şekil 3. 1.** gradient test yöntemiyle ADT

İzole edilen bir diğer anaerop mikroorganizma *Leptotrichia buccalis* olarak tanımlandı. *Leptotrichia buccalis* Gram-negatif bakteri olup, metronidazol, tikarsilin/klavulanik asit, ampisilin/sulbaktam, doripenem, kloramfenikol

antibiyotikleriyle gradient test yöntemiyle yapılan ADT sonucu duyarlı olarak saptandı.

Toplam 57 örnekten üçünde *Candida* türleri (Şekil 3. 2.) polimikrobiyal etkenlerin bir üyesi olarak izole edildi ve tür düzeyinde ikisi *Candida tropicalis* ve biri *Candida parapsilosis* olarak tanımlandı.



#### 4. TARTIŞMA

Diyabetik ayak enfeksiyonuna neden olan patojenleri tanımlamak ve ADT sonuçları için kültür yapılmalıdır. Daha özgün ve hassas kültür sonuçları için küretaj veya biyopsi ile toplanan doku örnekleri tercih edilmelidir. Osteomiyelit için ise kemik kültürleri tercih edilmelidir. Kan kültürleri sadece sepsisli hastalardan alınmalıdır (Boulton ve ark., 2020). Moleküler mikrobiyolojik tekniklerle yapılan yeni çalışmalarda, çok daha fazla türden önemli ölçüde daha fazla mikroorganizma bulunmuştur (Pereira ve ark., 2017). Geleneksel kültür ortamlarında zor üreyen mikroorganizmalar (anaeroplara ve Gram-pozitif basiller) gen dizilimi ile daha sık tanımlanmıştır (Hawkins ve ark., 2022). Bu yöntemlerle daha sık izole edilen *Corynebacterium* spp. ve zorunlu anaeroplara, patojenitede rolleri belirsizdir (Johani ve ark., 2019). Tanımlanan en sık patojenlere ilişkin genel olarak bu iki yöntem arasında iyi bir uyum vardır (Malone ve ark., 2017b). Moleküler dizileme yönteminde hasta sayısının az olması sistematik hata oranını arttırabilir. Bu yöntem, hem canlı, hem de ölü mikroorganizmaları tanımlar ve izolatların antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirmez. Standart kültür tekniklerine kıyasla daha pahalı olabilir ve daha fazla işlem süresi gerektirebilir (Lipsky ve ark., 2020). Bu faktörler dikkate alınarak çalışmamızda geleneksel kültür yöntemi kullanıldı.

DAE'ler hızla ilerleyebilir. Bu yüzden kültür sonuçları çıkmadan, ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Antibiyotik seçerken enfeksiyonun klinik özellikleri ve ciddiyeti, yakın tarihli kültür sonuçları, yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü ve yerel antibiyotik direnç modellerine ilişkin bilgiler dikkate alınmalıdır (Boulton ve ark., 2020). Avrupa ülkelerinde en yaygın patojenler aerobik Gram-pozitif koklardır (özellikle *S. aureus*). Enfeksiyon şiddetli değilse ve Gram-negatif patojenler veya zorunlu anaeroplara için risk faktörleri yoksa dar spektrumlu tedavi (stafilokok ve streptokoklara karşı) genellikle yeterlidir. Gram-negatif etkenler için önceki antibiyotik tedavisi veya hastaneye yatış, anaeroplara için iskemi veya kangren risk faktörleridir. Şiddetli enfeksiyonlar için daha geniş spektrumlu bir rejim seçilmelidir (Peters ve ark., 2020). Kronik enfeksiyonu olan, olağandışı veya dirençli patojenler riski taşıyan klinik olarak stabil bir hasta için antibiyotik tedavisinin birkaç gün kesilmesi, yanlış negatif kültür riskini azaltabilir (Boulton ve ark., 2020).



Ampirik tedavi rejiminin ayarlama gereğini belirlemek için hastaların tedaviye verdiği klinik yanıtlar, kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçları değerlendirilmelidir. En uygun kesin antibiyotik rejiminin belirlenmesi çeşitli ajanların güvenliği, maliyeti ve mevcudiyetine bağlıdır. Antimikrobiyal yönetim ilkelerine göre gerekli olan en kısa süre için uygun en dar spektrumlu rejim seçilmelidir (Uçkay ve ark., 2019). Antibiyotiklerin sadece enfeksiyonları tedavi etmesi, yaraları iyileştirdiğine dair ise iyi bir kanıtın olmaması unutulmamalıdır. Bu nedenle, çoğu yumuşak doku enfeksiyonu için 10-14 günlük antibiyotik tedavisi (enfeksiyonun belirti ve bulguları düzelene kadar) yeterli olduğu halde, ayak yarasının iyileşmesi aylar sürebilir (Boulton ve ark., 2020). DAOM vakasında kemik nekroze olduğundan, genellikle cerrahi rezeksiyon tercih edilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde, başarılı görünen tedaviden aylar sonra kemik enfeksiyonu nüksedebilir. Klinisyenler tedaviden sonraki bir yıl içinde osteomyelitin remisyonda olduğunu varsaymalı ve yalnız bundan sonra enfeksiyonu tamamen iyileşmiş kabul edebilirler. DAE’de kemiğin enfeksiyona dahil olmasına ek olarak, antibiyotiğe dirençli patojenlerle enfeksiyon (özellikle MRSA, *P. aeruginosa* ve GSBL’ye sahip Gram-negatif basiller) ve şiddetli PAD veya son dönem böbrek hastalığının varlığı başarılı tedavi olasılığını azaltır. Bu risk faktörlerine sahip hastalar, özellikle dikkatli takip gerektirir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, derin doku tutulumunu saptamak için görüntüleme ve uygun örneklerle kültür tekrarı yapılabilir. DAE’ye sahip hastaların yara temizleme ve debridman, iskemik uzuvların revaskülarizasyonu ve optimize glisemik kontrol dahil olmak üzere uygun yara bakımına ihtiyacı vardır. Klinisyenler önceki DAE öyküsü olan hastaları dikkatle takip etmeli, onlara ve bakıcılarına en uygun önleme tekniklerini öğretmelidirler (Boulton ve ark., 2020).

Uluslararası rehberler enfeksiyon belirtileri düzeldiğinde, yaranın tamamen iyileşmesini beklemeden antibiyotik tedavisinin durdurulmasını önermektedir. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu için bu sürenin 1 ila 2 hafta arası, osteomyelitte en az 4 hafta ve radikal rezeksiyondan sonra 2 ila 5 gün arasında olması önerilir (Jouhar ve ark., 2020).

Kow ve ark.’ın yaptığı DAY’de etken saptanmasına yönelik benzer bir çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunu (n=77, %59,2) erkek hastalar oluşturmuş ve erkek/kadın oranı 1,45 olarak bulunmuştur (Kow ve ark., 2022). Palomo ve

ark.'ın çalışmasında erkek hasta oranı %69,7 olarak verilmiştir (Palomo ve ark., 2022). Çin'de bir diyabetik ayak merkezinde Li ve ark. tarafından yürütülen çalışmada da hastaların çoğunluğunu (%75) erkek hastalar oluşturmuştur (Li Xuemei ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erkek hastalar çoğunluk teşkil etti (%78) ve erkek/kadın oranı 3.55 olarak saptandı. DA hastalığı ve DAE'nin erkeklerde daha sık görülmesi erkek hastaların ayak bakımının daha kötü olduğunu düşündürmüştür.

Li ve ark. çalışmasında DAOM olan toplam 60 hastayı değerlendirmiş ve yaş ortalamasını  $62,52 \pm 10,60$  olarak rapor etmişler (Li Xuemei ve ark., 2021). Kow ve ark.'ın yaptığı çalışma 31-82 yaş aralığında hastaları kapsamış ve medyan yaş 62 olarak gösterilmiştir (Kow ve ark., 2022). Bizim çalışmada incelenen hastaların yaş ortalaması  $61,42 \pm 11,73$ 'tü. Bu da DAE'nin ileri yaşlarda daha sık görüldüğünü ve bu hastaların daha dikkatli olması gerektiğini gösterir.

Ismail ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada DAE'li hastalardan toplam 178 (124 aerobik, 54 anaerobik) patojen tanımlamış ve izolat/örnek oranını ortalama 1.82 olarak saptamışlar (Ismail ve ark., 2021). Kow ve ark. ise 130 doku örneğinden 142 etken izole etmiş olup, izolat/örnek oranını 1.09 olarak raporlamışlar (Kow ve ark., 2022). Hatipoğlu ve ark.'ın Türkiye'de yapmış olduğu çok merkezli çalışmaya 287 hastadan alınan 343 örneği (izolat /örnek oranı 1,2) dahil etmişler (Hatipoglu M. ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda izole edilen mikroorganizma sayısı 57, izolat/örnek oranı 1,3 olarak saptandı ve bu değer Türkiye'de yapılan çalışmalarla uyumlu bulundu.

Jouhar ve ark. sürüntü (örnek sayı 146) ve doku (örnek sayı 179) örnekleriyle yaptıkları çalışmada hastaların %54'ünde polimikrobiyal enfeksiyon olduğunu göstermişler. (Jouhar ve ark., 2020). Ismail ve ark. 98 olgudan 42 (%42,9)'sinde polimikrobiyal enfeksiyon saptamışlar (Ismail ve ark., 2021). Kow ve ark.'ın çalışmasında 130 doku örneği incelenmiş ve bunlardan çoğunluğunda (n=69, %53,1) tek patojen üremiş, bunu hiç üreme olmayan (n=34, %26,2) örnekler ve polimikrobiyal (n=27, %20,8) enfeksiyonlar izlemiştir (Kow ve ark., 2022). Çalışmamızda üreme olmayan örnek oranı %25,42, polimikrobiyal enfeksiyon oranı %20,5 olarak saptandı. Polimikrobiyal enfeksiyon oranının yapılan bazı çalışmalara

göre düşük olma sebebi çalışılan örneklerin çoğunluğunun doku biopsi örneği olmasına bağlı olabilir.

Kow ve ark. izole ettikleri etkenlerin çoğunluğunun (%52,8) Gram-negatif patojenler olduğunu göstermişler (Kow ve ark., 2022). Asya ve Afrika ülkelerinde yapılan araştırmalar, DAE'de Gram-negatif organizmaların daha yüksek bir prevalansını göstermiştir. Jouhar ve ark. doku kültürlerinin %55'inde Gram-negatif mikroorganizma izole etmişler (Jouhar ve ark., 2020). Ismail ve ark. aerobik patojenler arasında Gram-negatif etkenleri baskın (98/124; %79) bulmuşlar, aynı zamanda DAY'lerden izole edilen Gram-negatif bakteri ve anaerop oranının, DAE ciddiyeti ile birlikte artmış olduğunu göstermişler. (Ismail ve ark., 2021). Çalışmamızda aerob Gram-negatif bakteriler aerob etkenlerin %71'ini, tüm etkenlerin ise %65'ini oluşturmuştur. Hastaların DAY şiddeti sınıflandırılmamış olsa da, Gram-negatif bakteri prevalansının yüksek olması, çalışılan hastaların daha ileri evre DAY olabileceğini düşündürür.

Macdonald ve ark. 57 çalışmayı içeren meta analizlerinde 6736 örnekten 8418 etken saptandığını raporlamışlardır. Bu izolatlar arasında en sık saptanan *S. aureus*, *Pseudomonas* spp. ve *E. coli* olmuştur (Macdonald ve ark., 2021). Gelişmiş ülkelerde DAE'lerin %66 ila %84'ünde Gram-pozitif aeroblar rapor edilmiştir. Jouhar ve ark. örneklerin %39'unda aerobik Gram-pozitif organizmalar saptamışlar (Jouhar ve ark., 2020). Kalan ve ark.'nın DAY da dahil olmak üzere, tüm kronik yaraları araştıran çalışmasında en yaygın tür (tüm yaraların >%50'si) olarak *S. aureus*, ardından KNS ve streptokoklar saptanmıştır (Kalan ve Brennan, 2019). Bizim çalışmamızda en sık (%19,3) etken mikroorganizma sırasıyla *S. aureus*, *E.coli* ve *P. aeruginosa* olarak görüldü. Gram-pozitif aerob bakteriler toplam izolatların %26,32'sini oluşturdu. Gelişmiş ülkelere kıyasla Gram-pozitif izolasyon oranı düşük olsa da, toplam izolatların 1/4'nden fazlasını oluşturması ampirik tedavinin Gram-pozitif bakterilere etki eden antibiyotikler içermesinin gereğini vurgulamaktadır.

Hatipoğlu ve ark.'ın çalışmasına göre *P. aeruginosa*'nın izolasyon oranı 2007-2011 yılı için %14,9 olarak bulunmuştur (Hatipoğlu M ve ark., 2014). Jouhar ve ark.'ın Lübnan'da yaptığı çalışmada bu oranı %11 olarak göstermişler. Gelişmiş ülkelerde DAE'de *P.aeruginosa* izolasyon oranı %10'un altındadır. Bununla

birlikte, birçok çalışma hastaların hedeflenen antimikrobiyal kapsama olmadan iyileştiğini göstermiştir. Bu nedenle ampirik anti-psödomonal antibiyotik tedavisi ciddi enfeksiyonlarda ve *Pseudomonas* spp. prevalansının yüksek olduğu ülkelerde verilebilir (Jouhar ve ark., 2020). Bizim çalışmada bu oran %12,28 olarak saptandı. 2014 yılına kıyasla azalma görülse de, *P.aeruginosa* izolasyonunda saptanan yüksek oran ampirik tedavinin bu etkeni kapsamaması gerektiğini gösterir.

Mısır'da yapılan bir çalışmada Ismail ve ark. Gram-pozitif patojenlerin %50'den fazlasının MRSA olduğunu bulmuşlar (Ismail ve ark., 2021). DAE'de MRSA sıklığı son yıllarda dünya çapında önemli ölçüde artmıştır (tüm *S. aureus* izolatlarının %50' si). Cezayir'de bu oran %85'e ulaşmaktadır. Jouhar ve ark.'ın çalışmasında MRSA toplam izolatların yalnızca %4'ünü oluşturmuştur (Jouhar ve ark., 2020). Bizim çalışmada MRSA oranı toplam *S.aureus* izolatlarının %27'si olarak saptandı. Birçok DAE'den en sık izole edilen bakteri *S. aureus* iken, Jouhar ve ark. *E. coli*'nin %15 ile en yaygın izolat olduğunu göstermişler (Jouhar ve ark., 2020). Ismail ve ark. ise en sık *Pseudomonas* spp. ve *Proteus* spp. izole etmişler (Ismail ve ark., 2021). Türkiye'de yapılan bir çalışma, 20 yıl boyunca yayınlanan makalelerin sistematik analizini yapmış ve iki dönemi karşılaştırmıştır (1989 - 2007 ve 2007 - 2011). Gram-negatif ve Gram-pozitif aerobik bakterilerin toplam yüzdesi, bu dönemlerin her birinde benzer bulunmuştur. İkinci dönemde *S. aureus* izolasyon oranının %23,8'den %19,1'e, MRSA oranının ise %7,8'ten %5,7'e kadar azaldığı görülmüştür (Hatipoglu M ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda *S. aureus* (%19,3) ve MRSA izolasyonu sıklığı (%5,27) Türkiye geneli ile uyumlu bulunmuştur. MRSA oranındaki azalma ampirik antibiyotik tedavisinin MRSA'ları kapsamaması gerekmediğini gösterir.

Li ve ark. Çin'de bir diyabetik ayak merkezinde yaptığı çalışmada mantar enfeksiyonu oranını %7,5 olarak bulmuşlar. Jouhar ve ark.'ın çalışmasında maya mantarı, toplam izolatların %5'ini temsil etmiştir (Jouhar ve ark., 2020). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de %5 mantar üremesi görüldü. DAE'de en sık saptanan mantar patojenleri *C. parapsilosis*'ten sonra *Candida albicans*, *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis*'tir (Saeed ve ark., 2020) Bizim çalışmamızda *Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* izole edildi. Çalışmamızın sonuçları maya mantarlarının izolasyon oranı ve içeriği bakımından benzer çalışmalarla uyumlu bulundu. Mantar enfeksiyon tedavisi genelde bakterilere göre daha uzun

sürdüğü için bu etkenlerin varlığının tedavide dikkate alınması gerektiğini düşündürür.

Farklı zamanlarda, farklı ülkelerde yapılan çalışmalar incelendiğinde DAE'deki anaerobik bakteri izolasyonu oranında büyük bir tutarsızlık vardır. Literatürde bu oran, %0 ila %45 arasında değişiklik göstermektedir. Jouhar ve ark. Lübnan'da görülen DAE'deki anaerop oranını %1 olarak bildirmişler (Jouhar ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda izole edilen anaerop mikroorganizmalar etkenlerin %4'nü oluşturdu. Çalışmalar arasında keskin farkın nedeni, örneğin türü, taşınma şartları ve laboratuvar teknikleri dahil olmak üzere standardize edilmemiş kültür yöntemleri olabilir. Charles ve ark DAE'de için yaygın saptanan anaerop etkenler olarak *Peptostreptococcus* ve *Bacteroides* türlerini göstermişler (Charles ve ark., 2015). Barshes ve ark ABD' de yaptıkları çalışmada 10 yıllık hastane verilerini kullanmışlar ve *Bacteroides* ve *Corynebacterium* saptamamışlar (Barshes ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda da bu etkenler izole edilmedi. İzole ettiğimiz etkenler *Actinomyces* spp. ve *Leptotrichia buccalis* olup, en sık görülen anaerop etkenlerle farklılık teşkil etmiştir. *Leptotrichia* türleri, çoğunlukla ağız boşluğunda ve vücudun diğer kısımlarında bulunan hareketsiz anaerobik bakterilerdir (Eribe ve Olsen, 2017). *Actinomyces* spp. insanların oral ve gastrointestinal mikroflorasının bir üyesidir ve ayakta enfeksiyon yaptığına dair bir vaka Bettsworth ve ark. tarafından sunulmuştur (Bettsworth ve ark., 2009). DAE etkeni olan anaerop mikroorganizmaların araştırılması için ilave çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

Hatipoğlu ve ark. Türkiye'de yapılan çalışmaların sistematik incelemesi sonucu Gram-pozitif bakterilere en etkin antibiyotiklerin vankomisin, teikoplanin ve linezolid olduğunu göstermişler (Hatipoğlu M ve ark., 2014). Çalışmamızın sonucu önceki çalışmalarla aynı olup, Gram-pozitif bakterilere karşı en etkin antibiyotiklerin vankomisin, teikoplanin ve linezolid olarak kaldığını göstermiştir. Bu da DAE'nin ampirik tedavisinde Gram-pozitif bakterileri kapsayan ajanlarda değişiklik olmaması anlamına gelir.

Ismail ve ark. Gram-negatif etkenlere kolistin, imipenem, meropenem ve piperasilin/tazobaktamın en etkili olduğunu bulmuşlar (Ismail ve ark., 2021). Hatipoğlu ve ark. imipenem ve sefoperazon-sulbaktamın Gram-negatif mikroorganizmalara karşı en aktif ajanlar olduğunu saptamışlar (Hatipoğlu M ve

ark., 2014). Bizim çalışmada Gram-negatif bakterilere en etkili ajanlar seftolozan/tazobaktam, piperasilin/tazobaktam, meropenem, ertapenem, kolistin ve amikasin olarak bulundu.

Çoklu ilaç direnci (MDR), bir mikroorganizma türünün üç veya daha fazla antimikrobiyal kategoride en az bir antimikrobiyal ilaca gösterdiği dirençtir (Magiorakos ve ark., 2012). Yaygın çoklu ilaca dirençli organizmalara VRE, (MRSA, GSBL üreten Gram-negatif bakteriler, *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) üreten Gram negatifler, çoklu ilaca dirençli *Enterobacter* türleri, *E.coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* gibi çoklu ilaca dirençli Gram-negatif (MDRGN) bakterileri aittirler. Çalışmamızda izole edilen Gram-negatif bakterilerin %65'i MDR olarak saptandı. Bu da gereksiz yere antibiyotik kullanımının fazla olmasına bağlı olabilir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 1 Mart 2022 – 1 Nisan 2023 tarihleri arasında başvuran tip 2 DM'li 50 hastadan 59 diyabetik ayak yarası örneği alınarak diyabetik ayak enfeksiyonunda etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları araştırılmıştır. Bu çalışmada kültür yöntemi kullanılmış olup, mikroorganizma tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık için BD Phoenix<sup>TM</sup> otomatize sistem kullanılmıştır. Anaerob mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılığı gradyan E- test yöntemiyle test edilmiştir.

Diyabet hastalığının kadınlar arasında daha yaygın olmasına rağmen, komplikasyonlarından biri olan DAE'nin erkek hastalarda daha sık saptandığı görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması 61,4 olarak bulunmuştur.

Mikroorganizmaların tanımlanması tür düzeyinde gerçekleştirilmiş olup, en sık etken olarak *S. aureus* (%19,3) saptanmıştır. DAE'nin %65'inin Gram-negatif mikroorganizmalara bağlı olduğu görülmüş ve *S. aureus*'tan sonra en sık etkenler olarak *E. coli* ve *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Gram-negatif etkenlerin %65'i MDRO olarak saptanmıştır. MRSA oranı % 27 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda Gram-pozitif etkenlere vankomisin, teikoplanin, linezolidin en etkili antibiyotikler olduğu gösterilmiştir. Gram-negatif etkenlere karşı en etkili antibiyotikler ise seftolozan/tazobaktam, piperasilin/tazobaktam, meropenem, ertapenem, kolistin ve amikasin olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, antifungal duyarlılığın çalışılmamış olması, bütçe sınırlamalarından dolayı moleküler yöntemlerle kültür yöntemi arasında karşılaştırma yapılamamış olması, aynı zamanda hastaların klinik sınıflandırma bilgilerine ulaşılamamış olmasından dolayı klinik ağırlık derecesi ile etkenler arasında ilişkinin araştırılmamış olmasını gösterebiliriz.

DA'nın daha çok yaşlılarda saptanması bu hastalarda ve özellikle erkeklerde kan şekeri ve mevcut komorbid hastalıkların düzenli takibinin önemli olduğunu göstermektedir. Erken teşhis ve doğru tedavi kalıcı sekelleri engelleyebileceği için büyük önem arz etmektedir. Diyabetin yaşam tarzı değişikliklerine bağlı %80 önlenabilir bir hastalık olduğu dikkate alınmalı ve sağlıklı hayat tarzı konusunda

toplumsal bilinçlendirmenin önemi vurgulanmalıdır. Bu konuda çalışacak olan sağlık personellerinin düzenli eğitimler alması ve toplumu bilinçlendirmesi DM komplikasyonlarının yıkıcı etkilerini azaltabilir. DM komplikasyonları içinde en çok hastaneye yatışa neden olan komplikasyon DA olup, uzun süreli tedavi gerektirebilir. Yüksek sağlık harcamalarının yanı sıra, amputasyon ve hatta mortalite ile sonuçlanması nedeniyle hem ekonomik, hem de sosyal açıdan önemlidir ve en az diyabet kadar dikkatli takip gerektirir. DAY'nin tedavisinin başarılı olması ve tedavi maliyetlerinin düşürülmesi için multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.

DA tanısı konulduktan sonra hastaların belli aralıklarla kontrollere çağırılması, düzenli pansuman ve yara bakımı ileri evre yaraların gelişme riskini azaltacaktır. Aynı zamanda ayak bakımının DA hastalığının önlenmesine katkısı olduğu için hastalara ayak bakımının önemi hatırlatılmalıdır. Enfeksiyona sekonder ilerleyici doku kaybının olduğu durumlarda hastaneye yatış yapılması gerekmektedir. DAY'de hastalığın evresi ilerleyip doku kaybına neden olmadan erken sevk, antibiyotik kullanımına başlanması ve gerekirse erken vasküler girişim planlanmalıdır.

Çalışmamızda DM'li hastalarda yüksek mikroorganizma izolasyon oranı ve antibiyotik direnç oranları saptanmıştır. Gram-negatif etkenlerin büyük çoğunluğunun MDRO'lardan oluştuğu dikkate alınırsa akılcı antibiotik kullanımının önemi bir kez daha gündeme gelmiş olur. Tüm bu bulgular ışığında ülkemizde diyabetik ayak merkezleri sayısının arttırılması ve ayak bakımı eğitiminin verilmesi büyük önem arz etmektedir.



## KAYNAKLAR

- Abbas M, Uçkay I , Lipsky BA. 2015. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds. *Expert Opin Pharmacother* 16;821-32.
- Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR , Davies MJ. 2022. Type 2 diabetes. *The Lancet* 400;1803-20.
- Alessi J , Yankiv M. 2022. War in Ukraine and barriers to diabetes care. *Lancet* 399;1465-6.
- Ambrosch A, Haefner S, Jude E , Lobmann R. 2011. Diabetic foot infections: microbiological aspects, current and future antibiotic therapy focusing on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int Wound J* 8;567-77.
- American Diabetes Association. 2016. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 39 Suppl 1;S4-5.
- Andrade JC, Morais-Braga MF, Guedes GM, et al. 2014. Enhancement of the antibiotic activity of aminoglycosides by alpha-tocopherol and other cholesterol derivatives. *Biomed Pharmacother* 68;1065-9.
- Anuj SA, Gajera HP, Hirpara DG , Golakiya BA. 2019. Interruption in membrane permeability of drug-resistant *Staphylococcus aureus* with cationic particles of nano-silver. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 127;208-16.
- Armbruster CE, Mobley HLT , Pearson MM. 2018. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus* 8.
- Armstrong DG, Boulton AJM , Bus SA. 2017. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 376;2367-75.
- Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV , Bus SA. 2020. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res* 13;16.
- Association AD. 2015. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care* 38;S8-S16.
- Association AD. 2017. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 41;S13-S27.
- Banday MZ, Sameer AS , Nissar S. 2020. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med* 10;174-88.
- Barnes MD, Taracila MA, Rutter JD, et al. 2018. Deciphering the Evolution of Cephalosporin Resistance to Ceftolozane-Tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio* 9;e02085-18.
- Barshes NR, Clark NJ, Bidare D, Dudenhoefter JH, Mindru C , Rodriguez-Barradas MC. 2022. Polymicrobial Foot Infection Patterns Are Common and Associated With Treatment Failure. *Open Forum Infect Dis* 9;ofac475.
- Barwell ND, Devers MC, Kennon B, et al. 2017. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. *Int J Clin Pract* 71.
- Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E , Guery B. 2018. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* 7;212527.
- Berrazeg M, Jeannot K, Ntsogo Enguéné VY, et al. 2015. Mutations in  $\beta$ -Lactamase AmpC Increase Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates to Antipseudomonal Cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 59;6248-55.
- Bettesworth J, Gill K , Shah J. 2009. Primary actinomycosis of the foot: a case report and literature review. *J Am Col Certif Wound Spec* 1;95-100.

- Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen P, et al. 2008. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 16;2-10.
- Blumberg SN , Warren SM. 2014. Disparities in initial presentation and treatment outcomes of diabetic foot ulcers in a public, private, and Veterans Administration hospital. *J Diabetes* 6;68-75.
- Bonfiglio G, Laksai Y, Franchino L, Amicosante G , Nicoletti G. 1998. Mechanisms of beta-lactam resistance amongst *Pseudomonas aeruginosa* isolated in an Italian survey. *J Antimicrob Chemother* 42;697-702.
- Botelho J, Grosso F , Peixe L. 2019. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* - Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resist Updat* 44;100640.
- Boulton AJM, Armstrong DG, Hardman MJ, et al. 2020. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Infections*. Arlington (VA): American Diabetes Association
- © 2020 by American Diabetes Association. All rights reserved. None of the contents may be reproduced without the written permission of the American Diabetes Association.; p.
- Braun L, Kim PJ, Margolis D, Peters EJ , Lavery LA. 2014. What's new in the literature: an update of new research since the original WHS diabetic foot ulcer guidelines in 2006. *Wound Repair Regen* 22;594-604.
- Brisse S, Grimont F , Grimont PA. 2006. The genus *Klebsiella*. *The prokaryotes*;159-96.
- Burian M, Rautenberg M, Kohler T, et al. 2010. Temporal expression of adhesion factors and activity of global regulators during establishment of *Staphylococcus aureus* nasal colonization. *J Infect Dis* 201;1414-21.
- Bush K , Jacoby GA. 2010. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54;969-76.
- Canedo JR, Miller ST, Schlundt D, Fadden MK , Sanderson M. 2018. Racial/Ethnic Disparities in Diabetes Quality of Care: the Role of Healthcare Access and Socioeconomic Status. *J Racial Ethn Health Disparities* 5;7-14.
- Castanheira M, Simner PJ , Bradford PA. 2021. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC-Antimicrobial Resistance* 3.
- Chamberlain RC, Fleetwood K, Wild SH, et al. 2022. Foot Ulcer and Risk of Lower Limb Amputation or Death in People With Diabetes: A National Population-Based Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 45;83-91.
- Charles PG, Uçkay I, Kressmann B, Emonet S , Lipsky BA. 2015. The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe* 34;8-13.
- Chen HY, Yuan M , Livermore DM. 1995. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics amongst *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in the UK in 1993. *J Med Microbiol* 43;300-9.
- Chen L , Kreiswirth BN. 2018. Convergence of carbapenem-resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *The Lancet Infectious Diseases* 18;2-3.
- Chen L, Sun S, Gao Y , Ran X. 2023. Global mortality of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 25;36-45.

- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. 2018. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* 138;271-81.
- Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. 2001. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 108;269-74.
- Christensen AA, Gannon M. 2019. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports* 19;81.
- Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. 2011. Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds. *J Invest Dermatol* 131;2121-7.
- Chuang YC, Lin HY, Chen PY, Lin CY, Wang JT, Chang SC. 2016. Daptomycin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: implications of daptomycin dose. *Clin Microbiol Infect* 22;890.e1-e7.
- Clarke SR, Brummell KJ, Horsburgh MJ, et al. 2006. Identification of in vivo-expressed antigens of *Staphylococcus aureus* and their use in vaccinations for protection against nasal carriage. *J Infect Dis* 193;1098-108.
- Costa SS, Sobkowiak B, Parreira R, et al. 2018. Genetic Diversity of *norA*, Coding for a Main Efflux Pump of *Staphylococcus aureus*. *Front Genet* 9;710.
- Craft KM, Nguyen JM, Berg LJ, Townsend SD. 2019. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. *Medchemcomm* 10;1231-41.
- Cunningham R, Cockayne A, Humphreys H. 1996. Clinical and molecular aspects of the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bone and joint infections. *J Med Microbiol* 44;157-64.
- Čurová K, Slobodníková R, Kmeťová M, et al. 2020. Virulence, phylogenetic background and antimicrobial resistance in *Escherichia coli* associated with extraintestinal infections. *Journal of Infection and Public Health* 13;1537-43.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. 2022. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65;1925-66.
- Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. 2021. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci (Weinh)* 8;e2100275.
- Djahmi N, Messad N, Nedjai S, et al. 2013. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital. *Clin Microbiol Infect* 19;E398-404.
- Dow G, Browne A, Sibbald RG. 1999. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage* 45;23-7, 9-40; quiz 1-2.
- Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, Mckeehan T, Smith E, Rhoads D. 2008. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS One* 3;e3326.
- Drawz SM, Bonomo RA. 2010. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* 23;160-201.
- Drzewiecka D. 2016. Significance and Roles of *Proteus* spp. Bacteria in Natural Environments. *Microbial Ecology* 72;741-58.

- Dumont AL, Nygaard TK, Watkins RL, et al. 2011. Characterization of a new cytotoxin that contributes to *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *Mol Microbiol* 79;814-25.
- Dunyach-Remy C, Ngba Essebe C, Sotto A , Lavigne J-P. 2016. *Staphylococcus aureus* Toxins and Diabetic Foot Ulcers: Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis. *Toxins* 8;209.
- Egan AM , Dinneen SF. 2014. What is diabetes? *Medicine* 42;679-81.
- Egan AM , Dinneen SF. 2022. What is diabetes? *Medicine* 50;615-8.
- Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V , Chandra Parija S. 2011. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg* 9;214-6.
- Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2023. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 46;S140-s57.
- Eribe ERK , Olsen I. 2017. *Leptotrichia* species in human infections II. *J Oral Microbiol* 9;1368848.
- Escobar-Páramo P, Giudicelli C, Parsot C , Denamur E. 2003. The evolutionary history of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* revised. *J Mol Evol* 57;140-8.
- Everett E , Mathioudakis N. 2018. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci* 1411;153-65.
- Fernando ME, Seneviratne RM, Tan YM, et al. 2016. Intensive versus conventional glycaemic control for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;Cd010764.
- Fletcher B, Gulanick M , Lamendola C. 2002. Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Cardiovascular Nursing* 16;17-23.
- Foster TJ. 2005. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol* 3;948-58.
- Foster TJ. 2016. The remarkably multifunctional fibronectin binding proteins of *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35;1923-31.
- Foster TJ. 2017. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews* 41;430-49.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH , Pedersen O. 2003. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348;383-93.
- Galicía-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. 2020. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences* 21;6275.
- Gannepalli A, Ayinampudi BK, Baghirath PV , Reddy GV. 2015. Actinomycotic Osteomyelitis of Maxilla Presenting as Oroantral Fistula: A Rare Case Report. *Case Reports in Dentistry* 2015;689240.
- Ghanassia E, Villon L, Thuan Dit Dieudonné JF, Boegner C, Avignon A , Sultan A. 2008. Long-term outcome and disability of diabetic patients hospitalized for diabetic foot ulcers: a 6.5-year follow-up study. *Diabetes Care* 31;1288-92.
- Giani T, Arena F, Pollini S, et al. 2017. Italian nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* from invasive infections: activity of ceftolozane/tazobactam and comparators, and molecular epidemiology of carbapenemase producers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73;664-71.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. 2002. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *The Lancet* 359;753-9.

- Gómez Casanova N, Siller Ruiz M , Muñoz Bellido JL. 2017. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 30;391-6.
- Grumann D, Nübel U , Bröker BM. 2014. *Staphylococcus aureus* toxins--their functions and genetics. *Infect Genet Evol* 21;583-92.
- Guo Y, Song G, Sun M, Wang J , Wang Y. 2020. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol* 10;107.
- Haaber J, Penadés JR , Ingmer H. 2017. Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology* 25;893-905.
- Harreiter J , Roden M. 2019. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). *Wiener klinische Wochenschrift* 131;6-15.
- Harris RC, 3rd , Fang W. 2021. Transmetatarsal Amputation Outcomes When Utilized to Address Foot Gangrene and Infection: A Retrospective Chart Review. *J Foot Ankle Surg* 60;269-75.
- Haseeb A, Ajit Singh V, Teh CSJ , Loke MF. 2019. Addition of ceftaroline fosamil or vancomycin to PMMA: An in vitro comparison of biomechanical properties and anti-MRSA efficacy. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 27;2309499019850324.
- Hatipoglu M, Mutluoglu M, Turhan V, et al. 2016. Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: A prospective multi-center study. *J Diabetes Complications* 30;910-6.
- Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, Karabacak E, Turhan V , Lipsky B. 2014. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 33;871-8.
- Hawkins BK, Barnard M, Barber KE, et al. 2022. Diabetic foot infections: A microbiologic review. *Foot (Edinb)* 51;101877.
- Heelan JS, Hasenbein ME , Mcadam AJ. 2004. Resistance of group B streptococcus to selected antibiotics, including erythromycin and clindamycin. *Journal of clinical microbiology* 42;1263-4.
- Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S , Goudarzi M. 2018. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 73;1-11.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. 2013. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*;Cd008143.
- Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, Lippincott C, Sherman RL , Abularrage CJ. 2020. Incidence and Risk Factors Associated With Ulcer Recurrence Among Patients With Diabetic Foot Ulcers Treated in a Multidisciplinary Setting. *J Surg Res* 246;243-50.
- Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, et al. 2018. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification independently predicts wound healing in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 68;1096-103.
- Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, et al. 2016. Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs. *Ann Vasc Surg* 33;149-58.
- Holmes NE, Tong SY, Davis JS , Van Hal SJ. 2015. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and beyond. *Semin Respir Crit Care Med* 36;17-30.
- Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, et al. 2015. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an

- urgent threat to public health. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112;E3574-E81.
- Huang ZH, Li SQ, Kou Y, Huang L, Yu T , Hu A. 2019. Risk factors for the recurrence of diabetic foot ulcers among diabetic patients: a meta-analysis. *Int Wound J* 16;1373-82.
- Ismail AA, Meheissen MA, Elaaty TaA, Abd-Allatif NE , Kassab HS. 2021. Microbial profile, antimicrobial resistance, and molecular characterization of diabetic foot infections in a university hospital. *Germs* 11;39-51.
- James GA, Swogger E, Wolcott R, et al. 2008. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 16;37-44.
- Jang S. 2016. Multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus* and their clinical implications. *J Microbiol* 54;1-8.
- Jneid J, Lavigne JP, La Scola B , Cassir N. 2017. The diabetic foot microbiota: A review. *Human Microbiome Journal* 5-6;1-6.
- Johani K, Fritz BG, Bjarnsholt T, et al. 2019. Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches. *Clinical Microbiology and Infection* 25;332-9.
- Jonas DE, Crotty K, Yun JDY, et al. 2021. Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama* 326;744-60.
- Jouhar L, Jaafar RF, Nasreddine R, et al. 2020. Microbiological profile and antimicrobial resistance among diabetic foot infections in Lebanon. *International Wound Journal* 17;1764-73.
- Kalan LR , Brennan MB. 2019. The role of the microbiome in nonhealing diabetic wounds. *Ann N Y Acad Sci* 1435;79-92.
- Karamanou M, Koutsilieris M, Laios K, Marineli F , Androutsos G. 2014. Apollinaire Bouchardat (1806-1886): founder of modern Diabetology. *Hormones (Athens)* 13;296-300.
- Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G , Poulakou-Rebelakou E. 2016. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World journal of diabetes* 7;1.
- Kime L, Randall CP, Banda FI, et al. 2019. Transient Silencing of Antibiotic Resistance by Mutation Represents a Significant Potential Source of Unanticipated Therapeutic Failure. *mBio* 10.
- Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. 2012. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 35;2650-64.
- Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, et al. 2018. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol* 17;150.
- Kow R, Low C, Ayeop M, Che-Ahmad A , Awang M. 2022. Characteristics and Microbiological Profile of Patients with Diabetic Foot Infections in Kuantan, Pahang. *Malaysian Orthopaedic Journal* 16;11.
- Köhler T, Michea-Hamzehpour M, Epp SF , Pechere J-C. 1999. Carbapenem Activities against *Pseudomonas aeruginosa*: Respective Contributions of OprD and Efflux Systems. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43;424-7.

- Köhler T, Michéa-Hamzehpour M, Henze U, Gotoh N, Curty LK, Pechère JC. 1997. Characterization of MexE-MexF-OprN, a positively regulated multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* 23;345-54.
- Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. 2015. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 58;980-7.
- Kwon KT, Armstrong DG. 2018. Microbiology and Antimicrobial Therapy for Diabetic Foot Infections. *Infect Chemother* 50;11-20.
- Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, et al. 2009. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nature Medicine* 15;1377-82.
- Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. 2018. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6;69-80.
- Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. 2007. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis* 44;562-5.
- Lazaris A, Coleman DC, Kearns AM, et al. 2017. Novel multiresistance cfr plasmids in linezolid-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) from a hospital outbreak: co-location of cfr and *optrA* in VRE. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 72;3252-7.
- Lazaro JL, Izzo V, Meaume S, Davies AH, Lobmann R, Uccioli L. 2016. Elevated levels of matrix metalloproteinases and chronic wound healing: an updated review of clinical evidence. *J Wound Care* 25;277-87.
- Lee AS, De Lencastre H, Garau J, et al. 2018. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers* 4;18033.
- Lee YD, Park JH. 2016. Phage Conversion for  $\beta$ -Lactam Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* from Foods. *J Microbiol Biotechnol* 26;263-9.
- Li M, Diep BA, Villaruz AE, et al. 2009. Evolution of virulence in epidemic community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106;5883-8.
- Li X, Cheng Q, Du Z, Zhu S, Cheng C. 2021. Microbiological concordance in the management of diabetic foot ulcer infections with osteomyelitis, on the basis of cultures of different specimens at a diabetic foot center in China. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 14;1493.
- Lipsky BA. 1997. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 25;1318-26.
- Lipsky BA. 2004. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 39 Suppl 2;S104-14.
- Lipsky BA. 2008. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 47;528-30.
- Lipsky BA, Apelqvist J, Bakker K, Van Netten JJ, Schaper NC. 2015. Diabetic foot disease: moving from roadmap to journey. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3;674-5.
- Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. 2016. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 32;45-74.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 54;e132-73.

- Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. 2006. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg* 117;212s-38s.
- Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al. 2020. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36 Suppl 1;e3280.
- Livermore DM. 1992. Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 36;2046-8.
- Livermore DM. 1996. Are all beta-lactams created equal? *Scand J Infect Dis Suppl* 101;33-43.
- Livermore DM. 2003. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. *J Antimicrob Chemother* 51 Suppl 2;ii9-16.
- Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. 2021. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC infectious diseases* 21;1-10.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18;268-81.
- Mah TF, O'toole GA. 2001. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol* 9;34-9.
- Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ, et al. 2017a. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care* 26;20-5.
- Malone M, Gosbell IB, Dickson HG, Vickery K, Espedido BA, Jensen SO. 2017b. Can molecular DNA-based techniques unravel the truth about diabetic foot infections? *Diabetes Metab Res Rev* 33.
- March CA, Libman IM, Becker DJ, Levitsky LL. 2022. From Antiquity to Modern Times: A History of Diabetes Mellitus and Its Treatments. *Horm Res Paediatr* 95;593-607.
- Markanday A. 2014. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 1;ofu060.
- Markuson M, Hanson D, Anderson J, et al. 2009. The relationship between hemoglobin A(1c) values and healing time for lower extremity ulcers in individuals with diabetes. *Adv Skin Wound Care* 22;365-72.
- Martínez N, Luque R, Milani C, Ventura M, Bañuelos O, Margolles A. 2018. A gene homologous to rRNA methylase genes confers erythromycin and clindamycin resistance in *Bifidobacterium breve*. *Applied and Environmental Microbiology* 84;e02888-17.
- Maseda H, Yoneyama H, Nakae T. 2000. Assignment of the substrate-selective subunits of the MexEF-OprN multidrug efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 44;658-64.
- Masuda N, Gotoh N, Ishii C, Sakagawa E, Ohya S, Nishino T. 1999. Interplay between chromosomal beta-lactamase and the MexAB-OprM efflux system in intrinsic resistance to beta-lactams in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 43;400-2.
- Matono T, Nagashima M, Mezaki K, et al. 2018. Molecular epidemiology of  $\beta$ -lactamase production in penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* under high-susceptibility conditions. *J Infect Chemother* 24;153-5.



- Mavrogenis AF, Megaloikonomos PD, Antoniadou T, et al. 2018. Current concepts for the evaluation and management of diabetic foot ulcers. *EFORT Open Rev* 3;513-25.
- Mccarthy MI, Hattersley AT. 2008. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes* 57;2889-98.
- Mcdermott K, Fang M, Boulton AJ, Selvin E, Hicks CW. 2023. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 46;209-21.
- Micek ST. 2007. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 45 Suppl 3;S184-90.
- Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, et al. 2020. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev* 36 Suppl 1;e3273.
- Morita Y, Tomida J, Kawamura Y. 2015. Efflux-mediated fluoroquinolone resistance in the multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate PA7: identification of a novel MexS variant involved in upregulation of the mexEF-oprN multidrug efflux operon. *Front Microbiol* 6;8.
- Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. 2005. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis* 18;306-13.
- Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. 2017. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS microbiology reviews* 41;252-75.
- Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, et al. 2018. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med* 35;78-88.
- Ngba Essebe C, Visvikis O, Fines-Guyon M, et al. 2017. Decrease of *Staphylococcus aureus* Virulence by *Helicococcus kunzii* in a *Caenorhabditis elegans* Model. *Front Cell Infect Microbiol* 7;77.
- Nguyen L, Garcia J, Gruenberg K, Macdougall C. 2018. Multidrug-Resistant *Pseudomonas* Infections: Hard to Treat, But Hope on the Horizon? *Current Infectious Disease Reports* 20;23.
- Nhan TX, Leclercq R, Cattoir V. 2011. Prevalence of toxin genes in consecutive clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and clinical impact. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30;719-25.
- Ochs MM, Mccusker MP, Bains M, Hancock RE. 1999. Negative regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane porin OprD selective for imipenem and basic amino acids. *Antimicrob Agents Chemother* 43;1085-90.
- Palomo AT, Pires APM, Matielo MF, et al. 2022. Microbiology of Diabetic Foot Infections in a Tertiary Care Hospital in São Paulo, Brazil. *Antibiotics* 11;1125.
- Peer N, Balakrishna Y, Durao S. 2020. Screening for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 5;Cd005266.
- Percival SL, Malone M, Mayer D, Salisbury AM, Schultz G. 2018. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 15;776-82.
- Percival SL, Mccarty SM, Lipsky B. 2015. Biofilms and Wounds: An Overview of the Evidence. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 4;373-81.

- Pereira SG, Moura J, Carvalho E , Empadinhas N. 2017. Microbiota of Chronic Diabetic Wounds: Ecology, Impact, and Potential for Innovative Treatment Strategies. *Front Microbiol* 8;1791.
- Peters EJG, Lipsky BA, Senneville É, et al. 2020. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 36 Suppl 1;e3282.
- Petersen BJ, Rothenberg GM, Lakhani PJ, et al. 2020. Ulcer metastasis? Anatomical locations of recurrence for patients in diabetic foot remission. *J Foot Ankle Res* 13;1.
- Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. 2019. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 127;S1-S7.
- Pierpont YN, Uberti MG, Ko F, et al. 2011. Individualized, targeted wound treatment based on the tissue bacterial level as a biological marker. *Am J Surg* 202;220-4.
- Podbielska A, Galkowska H, Stelmach E, Mlynarczyk G , Olszewski WL. 2010. Slime production by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from patients with diabetic foot ulcers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 58;321-4.
- Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. 2016. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40;136-54.
- Poprzeczny AJ, Louise J, Deussen AR , Dodd JM. 2018. The mediating effects of gestational diabetes on fetal growth and adiposity in women who are overweight and obese: secondary analysis of the LIMIT randomised trial. *Bjog* 125;1558-66.
- Proctor RA, Von Eiff C, Kahl BC, et al. 2006. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol* 4;295-305.
- Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. 2007. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50;18-25.
- Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. 2008. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 51;747-55.
- Qin S, Xiao W, Zhou C, et al. 2022. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther* 7;199.
- Ramani A, Ramani R, Shivananda PG , Kundaje GN. 1991. Bacteriology of diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol* 34;81-7.
- Ramsey MM, Freire MO, Gabriliska RA, Rumbaugh KP , Lemon KP. 2016. *Staphylococcus aureus* Shifts toward Commensalism in Response to *Corynebacterium* Species. *Front Microbiol* 7;1230.
- Rewers A. 2018. Acute Metabolic Complications in Diabetes. In: Cowie, CC, Casagrande, SS, Menke, A, et al., editors. *Diabetes in America*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); p.
- Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M , Parsons NB. 2014. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. *Diabetes Care* 37;651-8.
- Richard JL, Sotto A , Lavigne JP. 2011. New insights in diabetic foot infection. *World J Diabetes* 2;24-32.

- Risérus U, Willett WC , Hu FB. 2009. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res* 48;44-51.
- Rodrigues BT, Vangaveti VN, Urkude R, Biros E , Malabu UH. 2022. Prevalence and risk factors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 16;102397.
- Rossolini GM , Mantengoli E. 2005. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 11 Suppl 4;17-32.
- Rózalski A, Sidorczyk Z , Kotelko K. 1997. Potential virulence factors of *Proteus* bacilli. *Microbiol Mol Biol Rev* 61;65-89.
- Saeed K, Esposito S, Akram A, et al. 2020. Hot topics in diabetic foot infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 55;105942.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. 2019. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* 157;107843.
- Saxena P, Joshi Y, Rawat K , Bisht R. 2019. Biofilms: Architecture, Resistance, Quorum Sensing and Control Mechanisms. *Indian J Microbiol* 59;3-12.
- Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A , Stefanovic S. 2016. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 12;595-600.
- Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ , Lipsky BA. 2020. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 36 Suppl 1;e3266.
- Schatz H. 2009. [2008--The year of the big studies about the therapy of type-2-diabetes. ACCORD, ADVANCE, VADT, and the UKPDS 10-year follow-up data]. *MMW Fortschr Med* 151;42-3.
- Schwarz D, Hidmark AS, Sturm V, et al. 2020. Characterization of experimental diabetic neuropathy using multicontrast magnetic resonance neurography at ultra high field strength. *Sci Rep* 10;7593.
- Scott ES, Januszewski AS, O'connell R, et al. 2020. Long-Term Glycemic Variability and Vascular Complications in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the FIELD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 105.
- Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM , Hayward AC. 2013. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 13;43-54.
- Shanmugam P, M J , Susan SL. 2013. The bacteriology of diabetic foot ulcers, with a special reference to multidrug resistant strains. *J Clin Diagn Res* 7;441-5.
- Shettigar K , Murali TS. 2020. Virulence factors and clonal diversity of *Staphylococcus aureus* in colonization and wound infection with emphasis on diabetic foot infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39;2235-46.
- Shettigar S, Shenoy S, Bhat S , Rao P. 2018. Microbiological Profile of Deep Tissue and Bone Tissue in Diabetic Foot Osteomyelitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 12;DC20-DC2.
- Shi S , Zhang X. 2012. Interaction of *Staphylococcus aureus* with osteoblasts (Review). *Exp Ther Med* 3;367-70.
- Singer AJ, Tassiopoulos A , Kirsner RS. 2018. Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers. *N Engl J Med* 378;302-3.

- Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. 2017. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 66;241-55.
- Smith K, Collier A, Townsend EM, et al. 2016. One step closer to understanding the role of bacteria in diabetic foot ulcers: characterising the microbiome of ulcers. *BMC Microbiol* 16;54.
- Sora VM, Meroni G, Martino PA, Soggiu A, Bonizzi L, Zecconi A. 2021. Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*: Virulence Factors and Antibiotic Resistance. *Pathogens* 10;1355.
- Spernovasilis N, Psychogiou M, Poulakou G. 2021. Skin manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 34;72-9.
- Stacey HJ, Clements CS, Welburn SC, Jones JD. 2019. The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among diabetic patients: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 56;907-21.
- Stacy A, Everett J, Jorth P, Trivedi U, Rumbaugh KP, Whiteley M. 2014. Bacterial fight-and-flight responses enhance virulence in a polymicrobial infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111;7819-24.
- Stańkowska M, Garbacz K, Korzon-Burakowska A, Bronk M, Skotarczak M, Szymańska-Dubowik A. 2022. Microbiological, Clinical and Radiological Aspects of Diabetic Foot Ulcers Infected with Methicillin-Resistant and-Sensitive *Staphylococcus aureus*. *Pathogens* 11;701.
- Stefani S, Campanile F, Santagati M, Mezzatesta ML, Cafiso V, Pacini G. 2015. Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: A review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 46;278-89.
- Stephens P, Wall IB, Wilson MJ, et al. 2003. Anaerobic cocci populating the deep tissues of chronic wounds impair cellular wound healing responses in vitro. *Br J Dermatol* 148;456-66.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet* 365;1333-46.
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. 2022. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis* 74;2089-114.
- Tatulashvili S, Fagherazzi G, Dow C, Cohen R, Fosse S, Bihan H. 2020. Socioeconomic inequalities and type 2 diabetes complications: A systematic review. *Diabetes Metab* 46;89-99.
- Taylor SD, Palmer M. 2016. The action mechanism of daptomycin. *Bioorg Med Chem* 24;6253-68.
- Teliti M, Cogni G, Sacchi L, et al. 2018. Risk factors for the development of micro-vascular complications of type 2 diabetes in a single-centre cohort of patients. *Diab Vasc Dis Res* 15;424-32.
- The Lancet Diabetes E. 2022. Ukraine: diabetes on the front line. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10;231.
- Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. 2015. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 28;603-61.

- Tuchscherr L, Heitmann V, Hussain M, et al. 2010. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence. *J Infect Dis* 202;1031-40.
- Uçkay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. 2019. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 32;95-101.
- Valeva A, Walev I, Pinkernell M, et al. 1997. Transmembrane beta-barrel of staphylococcal alpha-toxin forms in sensitive but not in resistant cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94;11607-11.
- Van Asten SaV, Mithani M, Peters EJG, La Fontaine J, Kim PJ, Lavery LA. 2018. Complications during the treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 135;58-64.
- Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, et al. 2020. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev* 36 Suppl 1;e3268.
- Vandenesch F, Lina G, Henry T. 2012. *Staphylococcus aureus* hemolysins, bi-component leukocidins, and cytolytic peptides: a redundant arsenal of membrane-damaging virulence factors? *Front Cell Infect Microbiol* 2;12.
- Ventura CL, Malachowa N, Hammer CH, et al. 2010. Identification of a novel *Staphylococcus aureus* two-component leukotoxin using cell surface proteomics. *PLoS One* 5;e11634.
- Verrone Quilici MT, Del Fiol FDS, Franzin Vieira AE, Toledo MI. 2016. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. *Journal of Diabetes Research* 2016;8931508.
- Vestergaard M, Frees D, Ingmer H. 2019. Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiology Spectrum* 7;7.2.18.
- Von Eiff C, Becker K, Metze D, et al. 2001. Intracellular persistence of *Staphylococcus aureus* small-colony variants within keratinocytes: a cause for antibiotic treatment failure in a patient with darier's disease. *Clin Infect Dis* 32;1643-7.
- Vuorlaakso M, Kiiski J, Salonen T, Karpelin M, Helminen M, Kaartinen I. 2021. Major Amputation Profoundly Increases Mortality in Patients With Diabetic Foot Infection. *Front Surg* 8;655902.
- Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. 2020. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health* 17.
- Weidenmaier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA, et al. 2004. Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med* 10;243-5.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. 1999. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 104;787-94.
- Williams DT, Hilton JR, Harding KG. 2004. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clin Infect Dis* 39 Suppl 2;S83-6.
- Wilson H, Török ME. 2018. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Microb Genom* 4.
- Wright GD. 2005. Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57;1451-70.

- Wukich DK, Raspovic KM , Suder NC. 2018. Patients With Diabetic Foot Disease Fear Major Lower-Extremity Amputation More Than Death. *Foot Ankle Spec* 11;17-21.
- Wyres KL , Holt KE. 2016. *Klebsiella pneumoniae* Population Genomics and Antimicrobial-Resistant Clones. *Trends in Microbiology* 24;944-56.
- Yammine K, Hayek F , Assi C. 2020. A meta-analysis of mortality after minor amputation among patients with diabetes and/or peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 72;2197-207.
- Yotsu RR, Pham NM, Oe M, et al. 2014. Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type. *J Diabetes Complications* 28;528-35.
- Zhang GQ, Canner JK, Kayssi A, Abularrage CJ , Hicks CW. 2021a. Geographical socioeconomic disadvantage is associated with adverse outcomes following major amputation in diabetic patients. *J Vasc Surg* 74;1317-26.e1.
- Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D , Bi Y. 2017. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (†). *Ann Med* 49;106-16.
- Zhang Y, Cramb S, Mcphail SM, et al. 2021b. Factors Associated With Healing of Diabetes-Related Foot Ulcers: Observations From a Large Prospective Real-World Cohort. *Diabetes Care* 44;e143-e5.
- Zhang Y, Cramb S, Mcphail SM, et al. 2022. Multiple factors predict longer and shorter time-to-ulcer-free in people with diabetes-related foot ulcers: Survival analyses of a large prospective cohort followed-up for 24-months. *Diabetes Res Clin Pract* 185;109239.
- Ziegler AG, Hummel M, Schenker M , Bonifacio E. 1999. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 48;460-8.

## ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

### **Diyabetik Ayak Yaralarında Etken Mikroorganizmaların ve Antimikrobiyal Duyarlılık Paternlerinin Araştırılması**

Aynur İSMAYIL

**Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü**

**Uzmanlık Tezi/Konya, 2023**

Diabetes mellitus (DM), yaşam boyu süren, akut ve kronik komplikasyonları beraberinde getiren toplumsal bir hastalıktır. Kronik komplikasyonları fiziksel, zihinsel ve ekonomik yüke neden olur. Diyabetik ayak (DA), ülserasyon, enfeksiyon ve gangren gibi diyabete bağlı bir dizi alt ekstremité komplikasyonlarını tanımlayan klinik terimdir ve kardiyovasküler hastalıktan sonra en sık görülen tipik DM komplikasyonudur. Diyabetik ayak yarası (DAY) zayıf glisemik kontrol, nöropati, periferik vasküler hastalık veya kötü ayak bakımı sonucu olup, ayak osteomyeliti ve alt ekstremité amputasyonunun en sık nedenlerinden biridir. Bu çalışmadaki amaç diyabetik ayak enfeksiyonu (DAE)'nda etken aerob, anaerob bakteriler ve mantarların prospektif olarak araştırılmasıdır. Aynı zamanda DAY kültürlerinden elde edilen etken mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıkları araştırılacak olup, bununla da tedaviye katkı sağlanması, hasta bakım masraflarının azaltılması ve amputasyon gibi ciddi komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 1 Mart 2022 – 1 Nisan 2023 tarihleri arasında başvuran tip 2 DM'li 50 hastadan alınan 59 örnek çalışmaya dahil edilmiştir. 59 örneğin 44'ünde üreme saptanırken 15 örnekte ise üreme olmadı. Üreme saptanan 44 örnekten toplam 57 mikroorganizma saptandı. Mikroorganizmaların tür düzeyinde tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri için BD Phoenix<sup>TM</sup> otomatize sistem kullanılmıştır. Anaerob mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılığı gradyan E- test yöntemiyle test edilmiştir.

Çalışma sonucuna göre DAE'de en sık (%65) etken Gram-negatif aerob bakteriler olup, bunların büyük çoğunluğu (%65) çoklu ilaca dirençli (MDR) olarak saptanmıştır. Monomikrobiyal enfeksiyon nedeni olarak en sık *S. aureus* izole edilmiş ve MRSA oranı % 27 olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları Gram-pozitif etkenlere vankomisin, teikoplanin ve linezolidin en etkili antibiyotikler olduğunu göstermiştir. Gram-negatif etkenlere karşı en etkili antibiyotikler ise seftolozan/tazobaktam, piperasilin/tazobaktam, meropenem, ertapenem, kolistin ve amikasin olarak bulunmuştur. Ampirik tedavi *Pseudomonas* cinsi bakterilere etki edecek kadar geniş Gram-negatif etkinliğe sahip olmalı ve Gram-pozitif kokları da kapsmalıdır.

Çalışmamızda DM'li hastalarda yüksek mikroorganizma izolasyon oranı ve antibiyotik direnç oranları saptanmıştır. Gram-negatif etkenlerin büyük çoğunluğunun MDRO'lardan oluştuğu dikkate alındığında akılcı antibiotik kullanımının önemi bir kez daha ortaya çıkar. Tüm bu bulgular ışığında ülkemizde diyabetik ayak merkezleri sayısının artırılması ve ayak bakımı eğitiminin verilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu konuda çalışacak olan sağlık personellerinin düzenli eğitimler alması ve toplumu bilinçlendirmesi DM komplikasyonlarının yıkıcı etkilerini azaltabilir. Diyabetin yaşam tarzı değişikliklerine bağlı %80 önlenabilir bir hastalık olduğu dikkate alınmalı ve sağlıklı hayat tarzı konusunda toplumsal bilinçlendirmenin önemi vurgulanmalıdır.

## SUMMARY

### **Investigation of Microorganisms and Antimicrobial Susceptibility Patterns in Diabetic Foot Wounds**

Diabetes mellitus (DM) is a lifelong social disease accompanied by acute and chronic complications. Chronic complications cause physical, mental and economic burden. Diabetic foot (DF) is the clinical term describing a series of diabetes-related lower extremity complications such as ulceration, infection, and gangrene, and is the most common typical complication of DM after cardiovascular disease. Diabetic foot ulcer (DFU) is the result of poor glycemic control, neuropathy, peripheral vascular disease or poor foot care and is one of the most common causes of foot osteomyelitis and lower extremity amputation. The aim of this study is to prospectively investigate the causative aerobic, anaerobic bacteria and fungi in diabetic foot infection (DFI). At the same time, the antimicrobial susceptibility of the causative microorganisms obtained from DFU cultures will be investigated, with the aim of contributing to treatment, reducing patient care costs and preventing serious complications such as amputation.

59 samples taken from 50 patients with type 2 DM who applied to Selcuk University Medical Faculty Hospital between March 1, 2022 and April 1, 2023 were included in the study. Growth was detected in 44 of 59 specimens, while growth did not occur in 15 specimens. A total of 57 microorganisms were detected from 44 samples with growth. The BD Phoenix <sup>TM</sup> automated system was used for species-level identification of microorganisms and antimicrobial susceptibility testing. The antimicrobial susceptibility of anaerobic microorganisms was tested with the gradient gradient test method.

According to the results of the study, the most common (65%) causative agent in DFI was Gram-negative aerobic bacteria, and the majority of them (65%) were found to be multi-drug resistant (MDR). *S. aureus* was the most common cause of monomicrobial infection, and the rate of MRSA was found to be 27%. The results of the study showed that vancomycin, teicoplanin and linezolid were the most effective antibiotics against Gram-positive agents. The most effective antibiotics against gram-negative agents were found to be ceftolozane/tazobactam, piperacillin/tazobactam, meropenem, ertapenem, colistin and amikacin. Empirical treatment should have Gram-negative activity broad enough to affect bacteria of the genus *Pseudomonas* and should include Gram-positive cocci.

In our study, high microorganism isolation rates and antibiotic resistance rates were found in patients with DM. Considering that the majority of Gram-negative agents are composed of MDROs, the importance of rational antibiotic use becomes evident once again. In the light of all these findings, it is of great importance to increase the number of diabetic foot centers in our country and to provide foot care training. Regular training of health personnel who will work on this issue and raising public awareness can reduce the devastating effects of DM complications. It should be taken into account that diabetes is an 80% preventable disease due to lifestyle changes and the importance of raising social awareness about a healthy lifestyle should be emphasized.





T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2022/03

Toplantı Tarihi :03.02.2022

**Karar Sayısı 2022/64** S.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Salih MAÇIN'ın "Diyabetik Ayak Yaralarında Etken Mikroorganizmaların ve Antimikrobiyal Duyarlılık Paternlerinin Araştırılması" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 19.01.2022 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç. Dr. Salih MAÇIN'ın "Diyabetik Ayak Yaralarında Etken Mikroorganizmaların ve Antimikrobiyal Duyarlılık Paternlerinin Araştırılması" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacılar: Aynur İSMAYIL, Hatice TÜRK DAĞI, Bayram ÇOLAK.

NOT: 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10.madde hükümleri uyarınca; bazı çalışmalar için etik kurul onayı alındıktan sonra, Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından (çalışmanın yapılacağı kurum) izin alınması zorunlu olduğundan araştırmacıların bu hususa dikkat etmeleri gerekmektedir.