

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ'NDE
DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. RÜMEYSA ÇAĞAN KABAK
UZMANLIK TEZ

KONYA, 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ'NDE
DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. RÜMEYSA ÇAĞAN KABAK
UZMANLIK TEZ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BAHAR KANDEMİR

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasında yol gösterici olan ana bilim dalı başkanı Prof. Dr. İbrahim Erayman'a, tezimdeki büyük katkıları için tez danışmanım Doç. Dr. Bahar Kandemir'e ayrıca Dr. ÖÜ. Esmâ Kepenek Kurt, Dr. ÖÜ. Rukiyye Bulut' a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmam ve hayatıma olan katkılarından dolayı pek kıymetli mesai arkadaşlarım Dr. Zeynep Gürel, Dr. Sümeyye Yüce, Dr. Nagehan Genç, Dr. Pınar Belviranlı Keskin, Dr. Esra Kocakır, Dr. Fehmi Eryazıcı, Dr. Mehmet Akgül, Dr. Ceren Eryılmaz ve Dr. Sümeyye Malkondu ve diğer bütün bölüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca beni destekleyen aileme teşekkür ve minnetlerimi sunuyorum.

ÖZET

Başlık: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Tanısı ile İzlenen Hastaların Değerlendirilmesi

Dr. Rümeysa Çağan Kabak

Uzmanlık tezi

KONYA, 2024

Amaç: Diyabetik ayak enfeksiyonu (DAE) yüzyıllar önce tanımlanmış ve günümüzde ileri diyabet tedavileri geliştirilmiş olmasına rağmen süregelen bir sorundur. Diyabet için geliştirilen tedavi yöntemleri diyabetin nörolojik ve vasküler komplikasyonlarını azaltmakla beraber tamamen önleyememektedir. Bu sebeple DAE hala yüksek seyretmektedir.

Bu çalışmada Necmettin Erbakan üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde DAE tanısı ile takip edilen olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda, elde edilen verilerin, DAE'nun tanı ve tedavi süreçlerine ışık tutarak, bu alandaki bilgi birikimine katkı sağlaması hedeflenmiştir. Bu çalışmanın, DAE' nun daha etkin bir şekilde yönetilmesine katkı sağlayarak, hasta sonuçlarının iyileştirilmesine ve sağlık hizmetlerinin kalitesinin artırılmasına yardımcı olması beklenmektedir.

Yöntem: Çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların dosyalarda bulunan anamnez, fizik muayene klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirilerek SPSS'te analiz edilmiştir, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 129 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $61,27 \pm 9,75$ yıl olarak bulunmuştur. DAE tanısı olan hastaların %74,4'ü ($n=96$) erkektir. Hastaların %55'inde ($n=71$) Diyabetes mellitus (DM) ile ilgili bir komplikasyon ve/veya komorbidite mevcuttur. Enfektif parametrelerin dağılımı incelendiğinde hastaların lökosit sayısı ortalaması $11,70 \pm 5,28 \cdot 10^3/uL$, sedimentasyon hızı ortalaması $60,82 \pm 32,11$ mm/saat, C-reaktif protein(CRP) ortalaması $103,65 \pm 88$ mg/L olarak tespit edilmiştir. Hastalarda HbA1C ortalaması $9,61 \pm 2,44$ mmol/mol'dür.

DAE tanısı bulunan hastaların en sık olarak %46,5'inin ($n=60$) PEDIS (perfüzyon, genişlik, derinlik/doku kaybı, infeksiyon ve duyu kaybı) skoru 3 olarak belirlenmiştir.

Kültür alınan tüm açık yaralı diyabetik hastalarda en sık üreyen ajanlar %16,3 (n=21) oranında *S.aureus*, sonrasında sırasıyla polimikrobiyal üreme, Enterobakter ve *koagülaz negatif stafilokok(KNS)* üremeleri tespit edilmiştir. DAE tanılı hastaların %14,7'sinde (n=19) osteomyelit yok iken %45'inde (n=58) falangeal, %40,3'ünde (n=52) tarsal kemiklerde osteomyelit saptanmıştır. Hastaların %55,8'ine (n=72) cerrahi bir amputasyon uygulanmadan antibiyotik tedavisi veya antibiyotik tedavisi ile birlikte debritleme uygulanmıştır.

Hastaların %39,5'ine (n=38) minör, %14,7'sine (n=19) majör amputasyon uygulandığı belirlenmiştir.

Hastalara tekli veya kombine olarak verilen antibiyotik tedavileri değerlendirildiğinde en sık kullanılan ajanın %72,9 (n=94) oranında florokinolon grubundan olduğu tespit edilmiştir. Hastalarda ortalama tedavi süresi $33,64 \pm 21,60$ gün olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları DAE ve osteomyelit yönetimi konusunda mevcut literatürle uyumlu ve klinik uygulamalar için önemli bulgular içermektedir.

Özellikle oral tedavi veya ileri evre DAE'nda uygun ajan, tedavi süresi, etken mikroorganizmalar, cerrahi veya debritleme gibi konularda gelecekteki çalışmalar ve araştırmalar için potansiyel alanları vurgulamaktadır. Bu bulgular, ağır DAE ve osteomyeliti olan hastalarda tedavi stratejilerinin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik ayak enfeksiyonu, diyabetes mellitus, tedavi.

ABSTRACT

Title: Evaluation of the Patients Monitored with a Diagnosis of Diabetic Foot Infection at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

Author:Dr. Rmeysa aęan Kabak

Specialization Thesis

KONYA, 2024

Objective: Diabetic foot infection (DFI) has been a persistent problem for centuries, despite the development of advanced diabetes treatments. While these treatments have reduced the neurological and vascular complications of diabetes, they have not completely prevented them, leading to a continued prevalence of DFI. This study aims to evaluate the cases followed with a diagnosis of DFI at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. The study seeks to contribute to the understanding of DFI diagnosis and treatment processes, with the goal of improving the management of DFI, enhancing patient outcomes, and increasing the quality of healthcare services.

Method: The study was conducted as a retrospective file review. Anamnesis, Physical examination, clinical, laboratory, and radiological findings of the patients were evaluated and analyzed using SPSS, with a significance level set at $p < 0.05$.

Results: The study included 129 patients with an average age of 61.27 ± 9.75 years. Of the patients with DFI, 74.4% (n=96) were male. Complications and/or comorbidities related to diabetes mellitus (DM) were present in 55.0% (n=71) of the patients. Analysis of infective parameters showed that the mean white blood cell count was $11.70 \pm 5.28 \times 10^3/\mu\text{L}$, the mean sedimentation rate was 60.82 ± 32.11 mm/h, and the mean C-reactive protein (CRP) level was 103.65 ± 88 mg/L. The mean HbA1C level was 9.61 ± 2.44 mmol/mol.

The most common PEDIS (perfusion, extent, depth/tissue loss, infection, and sensation loss) score among patients was 3, observed in 46.5% (n=60) of cases. Among all diabetic patients with open wounds from whom cultures were obtained, the most frequently isolated agent was

S. aureus in 16.3% (n=21) of cases, followed by polymicrobial growth, *Enterobacter* species, and coagulase-negative staphylococci (CNS). Osteomyelitis was absent in 14.7% (n=19) of patients but was detected in the phalangeal bones in 45% (n=58) and in the tarsal bones in 40.3% (n=52). Medical treatment or debridement without surgical amputation was applied to 55.8% (n=72) of the patients.

Minor amputation was performed in 39.5% (n=38) and major amputation in 14.7% (n=19) of the patients. Regarding antibiotic therapy, the most commonly used agents were from the fluoroquinolone group, used in 72.9% (n=94) of cases. The average treatment duration was 33.64 ± 21.60 days.

Conclusion: The results of this study are consistent with existing literature on the management of DFI and osteomyelitis and provide significant findings for clinical practice. The study particularly emphasizes future research areas in the management of advanced-stage DFI, including appropriate agents, treatment duration, causative microorganisms, and the role of surgical intervention or debridement. These findings may contribute to the improvement of treatment strategies in patients with severe DFI and osteomyelitis.

Keywords: Diabetic foot infection, diabetes mellitus, treatment.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Diyabetik Ayak Enfeksiyonları ve Tanımı	2
2.2.Epidemiyoloji	3
2.3.Etyopatogenez Ve Patofizyoloji	3
2.3.1.Nöropati.....	4
2.3.2.Vaskülopati	4
2.3.3.İmmunopati	5
2.4.Etyoloji, Mikrobiyoloji	5
2.4.1.Çoklu İlaça Dirençli Patojenlerin Önemi	7
2.4.2.Biyofilm.....	7
2.5.Tanı.....	7
2.6.Sınıflandırmalar.....	9
2.7.Tedavi	13
2.7.1.Klinik Ve Laboratuar Verileri İle Ampirik Antibiyotik Tedavi Önerileri	15
2.7.2.Osteomyelit Tedavisi Ve Tedavi Süreleri.....	16
2.7.3.Uygulama Yolu	17
2.7.4.Topikal Antibiyotikler, Antiseptikler	18
2.7.5. Ayağı Yükten Kurtarma	19
2.7.6.Koruyucu Cerrahi.....	19
2.7.7.Yardımcı Tedaviler	19
2.7.7.1.Hiperbarik Oksijen	19
2.7.7.2.Negatif Basınç.....	19
2.7.7.3.Kök Hücre Tedavisi.....	19
2.7.7.4.Yara Uyarıcı Faktörler.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4.İSTATİSTİK.....	23
4.1.Verilerin Analizi	23

5.BULGULAR	24
6.TARTIŞMA.....	33
7.SONUÇ.....	39
8.KAYNAKÇA	40

TABLULAR

Tablo 1.DAE etkenlerin görülme sıklığı (Macdonald et al., 2021).....	6
Tablo 2.DAE Wagner sınıflaması	10
Tablo 3.DAE PEDIS klinik sınıflaması (Lipsky et al., 2006)	11
Tablo 4.Brodsky derinlik-iskemi sınıflaması ve tedavisi	13
Tablo 5. Klinik ve laboratuvar verileri ile ampirik antibiyotik tedavi önerileri (É. Senneville et al., 2024)	15
Tablo 6. DAE olan hastalarda optimal tedavi süreleri (É. Senneville et al., 2024)	17
Tablo 7. DAE olan Hastaların Yaş, Komorbidite-Komplikasyon ve Cinsiyetlerinin Dağılımı	24
Tablo 8. DAE olan hastalarda Ülser, Osteomyelit PEDIS skoru ve Cerrahi Tedavi Özelliklerinin Dağılımı	25
Tablo 9. DAE Olan Hastaların Kültür Üremelerinin, Antibiyoterapilerin, Laboratuvar Parametrelerinin ve Tedavi Süresinin Dağılımı	26
Tablo 10.Ülser Durumuna Göre Hastaların Özellikleri.....	28
Tablo 11.Osteomyelit Varlığına Göre Verilerin Dağılımı.....	29
Tablo 12.Cerrahi Operasyon Yapılmasına Göre Verilerin Dağılımı	31

ŞEKİLLER

Şekil 1.Uygun ayak bakımı ve ayakkabı kullanımı (Schaper et al., 2020).....4

1.GİRİŞ VE AMAÇ

DM pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun miktarında azalma, yokluğu ya da periferik dokuda insüline duyarsızlık nedeni ile ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabet prevalansının tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de artmakta olduğu ve Uluslararası Diyabet Federasyonu’na (IDF) göre, dünya genelinde 382 milyon yetişkinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir (Noor, Zubair, & Ahmad, 2015).

Diyabetli hastalarda kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları, ciddi komplikasyonlardandır ve dünya çapındaki Ulusal Sağlık Hizmetleri için önemli bir halk sağlığı ve sosyoekonomik yük oluşturmaktadır. Geçen on yılda yapılan araştırmalar, DAE’nun teşhisi ve tedavisini iyileştirmekle birlikte çeşitli klinik, serolojik ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılabilirliğine rağmen, bu komplikasyonların teşhisi ve tedavisi hala zor olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, DAE tanılı hastaların epidemiyolojik özelliklerini, tedavi sonuçlarını, kültür üremelerini, sınıflamalarını, inflamatuvar ve biyolojik belirteçlerini retrospektif olarak değerlendirerek DAE yönetiminde önemli bilgiler elde etmektir. Böylece klinik uygulamaların iyileştirilmesine yönelik öneriler geliştirilebilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetik Ayak Enfeksiyonları Ve Tanımı

Diyabet, vücudun kan şekeri seviyelerini düzenlemekte zorlandığı bir durumdur. Bu durum, genellikle insülin hormonunun yetersiz üretimi veya kullanımında bozukluklar sonucunda ortaya çıkar. İnsülin, kan şekerinin hücrelere alınmasını ve kullanılmasını sağlayan bir hormondur (Özbayer, Yağcı, & Kurt, 2018).

Kan şekerinin yüksek seviyelerde seyretmesi, hiperglisemi olarak adlandırılır. Hiperglisemi, uzun vadede çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Gözler (retinopati), böbrekler (böbrek hastalığı), sindirim sistemi (gastroparezi) ve cilt gibi organlarını etkilemesinin yanısıra, özellikle, kan damarlarında ve sinirlerde hasara neden olabilir. Hipergliseminin neden olduğu endotel hasarı, damarların sertleşmesi, daralması ve tıkanması gibi problemlere neden olabilir, bu da kalp hastalıkları, inme ve diğer dolaşım sorunlarına yol açabilir (Uygur & Yavuz, 2017).

Nöronlarda hasar ise nöropati olarak adlandırılır. Diyabetik nöropati, sinir hasarının bir sonucudur ve genellikle ellerde, ayaklarda ve diğer uzuvlarda hissizlik, karıncalanma veya ağrı gibi semptomlarla kendini gösterir (Terzi, Cengiz, & Onar, 2009).

Diyabetin bir başka komplikasyonu DAE'dur. DAE nöropati ve vaskülopati ile birlikte sekonder enfeksiyonlar sebebiyle ortaya çıktığı düşünülen, ülserle başlayan bir yaraya, immunopatinin de katılarak yara iyileşmesinin bozulduğu uzunca karmaşık bir patogeneze dayandırılmaktadır. DM kaynaklı nöropati motor, duysal ve otonom fonksiyonların değişken derecede etkilendiği simetrik bir nöropatidir. Hiperglisemi ve glukoz metabolizması değişiklikleri vasküler endotel deformasyona ve trombosit fonksiyonlarında bozukluklara sebep olarak arteriyoskleroz geliştirmektedir (Eroğlu, 2018).

DAE'nda görülen ülserler enfekte olup kızarıklık, şişlik, pü ve kötü kokulu akıntı gibi belirtilerle karşımıza gelebilir. Ayrıca yaraların veya kesiklerin etrafında cilt altı dokuların ve bağ dokusunun enfeksiyonu olan selülit veya enfeksiyonun kemiklere yayılması sonucu oluşan osteomyelit gelişebilir (Pitocco et al., 2019).

DAE komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları içerisinde özel bir yere sahiptir ve gelecekte artması beklenmektedir. DAE'nda kronik seyir izlenmesi ve osteomyelit tedavisinin etkin yapılamaması gibi nedenlerden dolayı dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon ve ekstremité amputasyonu sık görülebilir. Tedavi başarısı, diyabet komplikasyonları ile birlikte

değerlendirilmelidir. Bu nedenle DAE’nda antibiyotiklerin sergiledikleri başarı ve yan etki gibi durumları iyi bilinmelidir.

2.2.Epidemiyoloji

Tahminlere göre, diyabet hastalarının %15’inde hayatları boyunca en az bir kez diyabetin komplikasyonu olan diyabetik nöropati ve DAE gelişmiştir (Armstrong, Boulton, & Bus, 2017).

Uluslararası Diyabet Federasyonu, yılda 9,1-26,1 milyon kişinin diyabetik ayak ülserasyonu (DAÜ) geliştireceğini bildirmektedir. Bu rakamlar endişe vericidir, çünkü DAÜ gelişiminin klinik sonuçları önem arz etmektedir. Birleşik Krallık’ta yapılan bir nüfus tabanlı kohort çalışması, bir DAÜ gelişiminin ilk 12 ayda %5 mortalite ile ilişkili olduğunu ve 5 yıl içinde %42 mortalite ile ilişkilendirildiğini göstermiştir (Armstrong et al., 2017).

DAE, Amerika Birleşik Devletleri’nde diyabetle ilişkili hastaneye yatışların en yaygın nedenlerinden biridir. DAE’ nun, diyabeti olmayan kişilere göre hastaneye yatma riskini 50 kat artırdığı tahmin edilmektedir (Hobizal & Wukich, 2012) (Lavery et al., 2006).2016 yılında, DAE, Amerika Birleşik Devletleri’nde 130.000’den fazla alt ekstremitte ameliyatına yol açmıştır. Amputasyon sonrası beş yıllık mortalite oranı yaklaşık olarak %50’dir ve ameliyat sonrası ilk birkaç yılın mortalite için en riskli dönem olduğu bilinmektedir (Armstrong et al., 2020; Prevention, 2020).

2.3.Etyopatogenez ve Patofizyoloji

DAE nadiren selülit veya travma sonrası enfeksiyonlar olarak ortaya çıksa da, genellikle ülserasyonların bir sonucu olarak ortaya çıkar (Uckay, Aragon-Sanchez, Lew, & Lipsky, 2015). DAE patofizyolojisi, nöropati, bağışıklık sistemi bozuklukları, ikincil enfeksiyonlar, travma ve arteriyel tıkanıklık hastalığı gibi komplikasyonların bir araya gelmesiyle karakterizedir. (Bandyk, 2018). Cilt bakımına dikkat edilmemesi, nemlendirici kremlerin kullanılmaması, tırnak kesimi veya törpülenmesinin uygun olmaması, onikomikoz , kullanılan ayakkabının cildi sıkması gibi durumlar ülserasyon ve yaygın bir yumuşak doku enfeksiyonunun gelişmesine neden olabilir (Şekil 1.) (Schaper et al., 2020) .



Şekil 1. Uygun ayak bakımı ve ayakkabı kullanımı (Schaper et al., 2020)

2.3.1. Nöropati

Nöropati (otonomik, duysal ve/veya motor) DAÜ oluşumunu tetikleyen en kritik risk faktörüdür ve bu durum kronik, kontrolsüz hipergliseminin sonucudur (Cook & Simonson, 2012). Hiperglisemi sinir hücrelerinde oksidatif stres oluşturur ve nöropatiye yol açar (Clayton Jr & Elasy, 2009). Nöropatiyle birlikte, ayakta belirli bölgelerde yüksek basınç kuvvetlerine neden olan deformiteler (örneğin, sosis parmak, çekiç parmak, Charcot ayak) gelişir.

Diyabetik periferik nöropati, proprioseptif duyu kaybı olarak başlar ve hastalar tarafından bilinçli bir şekilde fark edilmeyebilir. Duyusal nöropati ve proprioseptif duyu kaybı, yürüme biyomekaniğinin yanlış olmasına (anormal yük taşıma) izin verir, bu da osteoartiküler hasar ve deformiteye (osteoartropati), nasır oluşumuna, yumuşak doku nekrozu ve ülserasyonuna yol açar. Otonomik diyabetik nöropati, cildin kurumasına katkıda bulunarak küçük çatlak oluşumunu veya yaralanma riskini artırır. Herhangi bir nedenden dolayı periferik ödem ve tinea pedis, cilt yaralarını kötüleştirir ve selülit oluşumuna zemin hazırlayabilir (Lipsky et al., 2006).

2.3.2. Vaskülopati

Vaskülopati diyabetik hastalarda DAE etiyojisini aydınlatmak için kullanılır. Genellikle diz altındaki arterlerde tıkanıklığa neden olan vasküler hastalık, bazen küçük damar işlev bozukluğu ile birlikte görülebilir.

DAÜ' ne yol açan vasküler değişiklikler, ayağın periferik arterlerinde hipergliseminin neden olduğu değişikliklerle ilişkilidir ve hücresel düzeyde başlar (Clayton Jr & Elasy, 2009). Endotel hücre disfonksiyonu vazodilatörlerde azalmaya yol açar; ayrıca plazma tromboksan A2 seviyeleri de yükselir . Sonuç, periferik arterlerde vazokonstriksiyon ve plazma hiperkoagülabilitesi olup iskemiye ve ülserasyon riskinin artmasına neden olur (Paraskevas, Baker, Pompella, & Mikhailidis, 2008).

Arteriyel vasküler tıkanıklık dokuyu ihtiyaç duyduğu oksijenden yoksun bırakarak yaralanmaya ve yaraların progresyonunu artırmaya sebep olur ayrıca dolaşan lökositlerin enfeksiyon bölgesine ulaşmasını kısıtlar (Armstrong et al., 2017).

2.3.3.İmmunopati

Hiperglisemi, diyabet hastalarının lökositlerinin (nötrofiller, monositler ve makrofajlar) enfeksiyonla savaşma yeteneklerini etkileyerek bağışıklık sistemini zayıflatabilir (Jafar, Edriss, & Nugent, 2016). Lökositler, bakterilere karşı savaşma, enfeksiyon bölgesine göç etme ve bağışıklık yanıtlarını düzenlemede eksiklikler gösterebilir (Delamaire et al., 1997). Bu durum, diyabet hastalarının hem doğal hem de edinsel bağışıklık yanıtlarında bozulmalar olduğunu göstermektedir (Brandt et al., 2016).

2.4.Etyoloji, Mikrobiyoloji

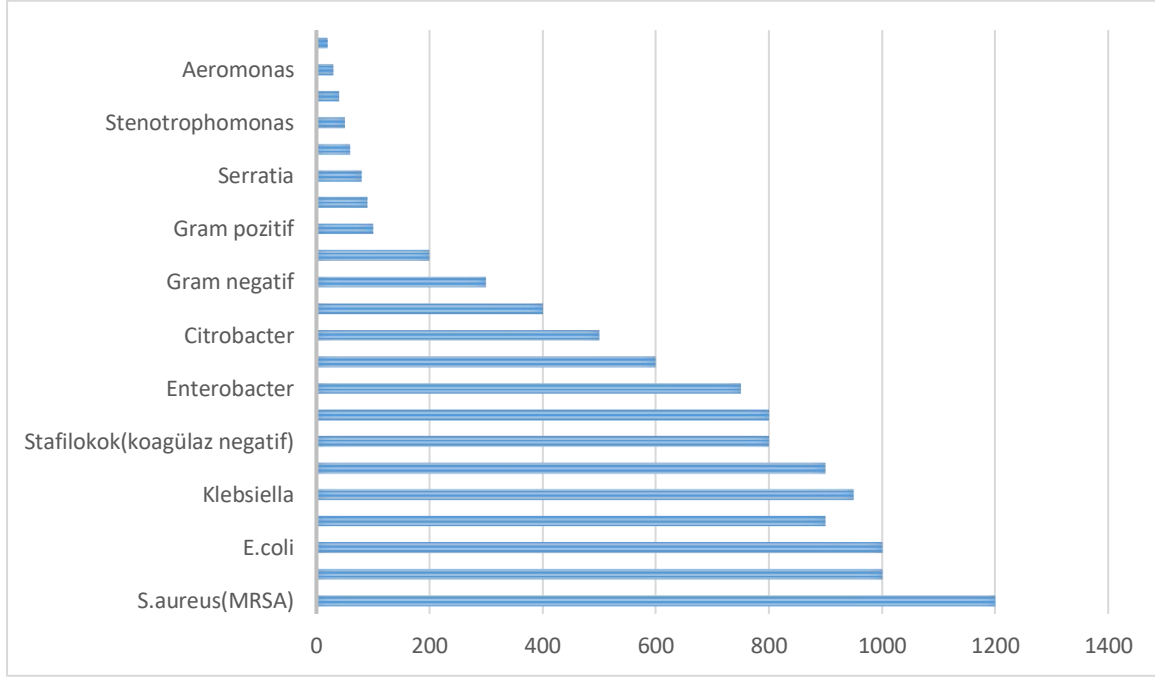
2019 IWGDF (Diyabetik Ayak üzerine Uluslararası Çalışma Grubu) kılavuzları, klinik olarak enfekte olmayan yüzeysel yaralardan kültür alınmaması gerektiğini teyit etmektedir. Kültür alınması noktasında klasik swab ile alınan kültürler hala güncelliğini korusa da (Ertuğrul, Uçkay, Schöni, Peter-Riesch, & Lipsky, 2020), enfekte yaralar için mümkün olduğu kadar derin doku örneği alınmalıdır ve örnek almadan önce ampirik antibiyotik tedavisine başlanmamalıdır. Sistemik enfeksiyon belirtileri gösteren hastalarda ise ampirik antibiyoterapi başlanabilir (Chastain, Klopfenstein, Serezani, & Aronoff, 2019).

Moleküler araştırmalar, şeker hastalığına bağlı ayak enfeksiyonlarının genellikle çeşitli mikroorganizmalar içerdiğini göstermiştir. Daha önce DAE geçirmiş, antibiyotik tedavisi almış, kronik enfeksiyonu olan yaralarda polimikrobiyal olma eğilimi vardır (Giurato, Meloni, Izzo, & Uccioli, 2017) (E. Senneville et al., 2008) (Kwon & Armstrong, 2018).

Batıdaki gelişmiş ülkelerde, son zamanlarda antibiyotik tedavisi görmemiş hastalarda hafif toplum kökenli enfeksiyonlar genellikle aerobik Gram-pozitif koklar tarafından oluşturulur. Özellikle *S.aureus* ve daha az ölçüde β -streptokoklar (genellikle grup B) veya

koagülaz-negatif stafilokoklar bu enfeksiyonlara neden olur (Gardner, Hillis, Heilmann, Segre, & Grice, 2013)(Macdonald, Boeckh, Stacey, & Jones, 2021)(Tablo1.).

Tablo 1.DAE etkenlerin görülme sıklığı (Macdonald et al., 2021)



Subtropikal, az gelişmiş ülkelerdeki epidemiyolojik araştırmalar, *S.aureus*'un gelişmiş ülkelerde olduğundan daha az etken olduğunu (30% vs. 75%) ve özellikle *P.aeruginosa* gibi Gram-negatif basillerin daha yaygın olduğunu bildirmiştir (Ramakant et al., 2011). Bunun nedenleri arasında sıcak iklimin ayak terlemesine neden olması, kötü ayakkabı kullanımı, sık ayak yıkama ve suboptimal perineal/el hijyeninin olabileceği düşünülmektedir (Aamir, Nasir, Jadoon, Mehmood, & Ali, 2011). Bu nedenle, bu bölgelerdeki klinisyenler kültür ve duyarlılık sonuçları beklenirken Enterobacteriaceae ve Pseudomonas spp' yi göz önünde bulundurmalıdır.

Pseudomonas enfeksiyonları için ampirik tedavi önemli bir konudur çünkü Pseudomonas spp., DAE çalışmalarında izolatlardan (coğrafi ve klinik faktörlere bağlı olarak değişen şekilde) rapor edilen ve hafif ve orta dereceli DAE için önerilen tipik beta-laktam antibiyotiklere doğal olarak dirençlidir. Bu nedenle dikkatli ve özenli bir tedavi seçimini gerektirir. Bu öneriyle ilgili bir endişe, sıcak iklim ülkelerindeki kliniklerin (genellikle Gram boyalı yaymadan elde edilen kanıtlar olmaksızın) rutin olarak Pseudomonası kapsama zorunluluğu hissedecekleri ve genellikle intravenöz formülasyonlarda bulunan geniş spektrumlu antibiyotikleri (örneğin, sefepim, seftazidim, tazobaktam, aztreonam veya karbapenemler) kullanacak olmalarıdır. 2019 IWGDF kılavuzunu destekleyerek, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), güncel antibiyotiklerin korunması kapsamlı

incelemede, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları için klinisyenlerin klinik olarak gerekli olmadıkça antipsödomonal beta-laktamlar veya anti-anaerobik ajanlarla ampirik tedaviden kaçınmaları gerektiğini önermektedir.

Chai ve arkadaşlarının 2016 -2019 yılları arasında Çin' de DAE tanısı almış hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada Gram negatif bakteriler daha yüksek oranda bulunmuştur (Chai et al., 2021).

2.4.1.Çoklu İlaça Dirençli Patojenlerin Önemi

DAE'nda en yaygın dirençli patojen metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) olmuştur. 1990'ların ortalarından 2000'lerin başlarına kadar birçok raporda bu patojenin DAE'nda bulunduğu bildirilmiş olsa da, daha yeni çalışmalar, bu patojenin yerini çoklu ilaca dirençli Gram negatif basillerin aldığını ortaya koymuştur (Boyanova & Mitov, 2013) (Byren, Peters, Hoey, Berendt, & Lipsky, 2009).

Dirençli Gram-negatif mikroorganizmalara bağlı DAE'nun klinik sonuçlar açısından daha kötü olup olmadığını bilinmese de her durumda, bunların tedavisi, çoğunlukla intravenöz yeni geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasına neden olmaktadır, çünkü florokinolonlar, ko-trimoksazol veya kloramfenikol genellikle artık bu patojenlere karşı etkili olmamaktadır. Dolayısıyla, dirençli patojenlerle hastaneye yatış olasılığı artmaktadır (Bozkır, 2020).

2.4.2.Biyofilm

Klinisyenlerin çok üzerinde durmadıkları düşünülen bir konu da biyofilm olmuştur. Yapılan çalışmalarda biyofilm tabakasında bulunan bakteriler sebebi ile bazı yaraların kronikleştiği, uygun tedaviye yanıt vermediği ve komplike hale geldiği belirtilmiştir (Thaarup, Iversen, Lichtenberg, Bjarnsholt, & Jakobsen, 2022).

İmplant ilişkili stafilokok enfeksiyonlarında, rifampisin kombinasyonunun DAE için de daha üstün bir sonuç ortaya koyduğu düşünülmektedir. Biyofilmlili yaraların yönetiminde yeni stratejilere ihtiyaç vardır. Ayrıca, mikrobiyomun ve biyofilmin anlaşılması moleküler ve mikroskopik yaklaşımları gerektirmektedir.

2.5.Tanı

DAE tanısı, genellikle klinik değerlendirme, görüntüleme ve laboratuvar testleri ile konulur. Klinik değerlendirmede hekim, hastanın diyabet öyküsünü, semptomlarını ve ayakta herhangi bir yara veya enfeksiyon belirtisi olup olmadığını değerlendirir. Ayakta kızarıklık, şişlik, sıcaklık artışı gibi bulgular enfeksiyonun varlığını düşündürebilir. Sonrasında görüntüleme ve laboratuvar testlerine geçilir.

Geçmişte olduğu gibi görüntüleme testleri genellikle direk grafilerle başlamalıdır. Ancak, enfeksiyon belirtileri röntgene geç yansıyabileceğinden (Peterson, Widnall, Evans, Jackson, & Platt, 2017). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tercih edilebilir. Bununla beraber SPECT, PET\CT, PET\MRI gibi yeni hibrit görüntüleme teknikleri de geliştirilmektedir.

DAE genellikle klinik olarak teşhis edilmesine rağmen, hastanın genel metabolik durumuna dikkat etmek esastır (Leichter et al., 1988). Hematokrit, serum kreatinin, kan üre azotu ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı gibi temel serum kimyası ve hematoloji testleri, antibiyotik dozunu ve hastanın metabolik durumunu değerlendirmek için incelenmelidir. DAO'nin varlığı için en faydalı enflamatuvar belirteç belirgin şekilde yükselmiş (>70 mm/saat) eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'dir (Moallemi, Niroomand, Tadayon, Forouzanfar, & Fatemi, 2020). Ne yazık ki, herhangi bir kan testi kesin olarak bir DAE'nu teşhis edemez. Enflamasyon belirteçleri, özellikle osteomyelitin varlığında tanıya ek destek sağlar, ancak tanı koymak için yalnızca bunlara güvenilmemelidir (Game, 2013). Şu anda, DAE'nun tanısında ve izlenmesinde enflamasyon belirteçlerinin değerine ilişkin maliyet-etkinlik verileri bulunmamaktadır (Dinh, Snyder, & Veves, 2010). Ayrıca hastalardan HbA1c düzeyleri de istenmelidir. HbA1c, hastalığın varlığını ve şiddetini değerlendirmek için güvenilir bir belirteçtir. İleri mikro veya makrovasküler komplikasyon geçmişi olan veya uzun süreli Tip 2 DM hastalığına sahip olanlar için HbA1c düzeylerinin <8 veya biraz üzerinde tutulması uygun görülmüştür. Daha üzerindeki seviyelerde kardiyovasküler, nörolojik, izole vasküler bozukluklar ortaya çıkmaktadır (Nathan et al., 2009)

Mikrobiyolojik tanı için alınan kültürler önemli bir yer tutar ve sürüntü kültürleri ile derin doku kültürleri arasında bazı farklılıklar vardır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, antibiyotik tedavisini yönlendirmek amacıyla DAE'ndan kültür için uygun bir örneğin alınmasını önermektedir (Lipsky et al., 2012). Patojenlerin tanımlanması için IWGDF, kültürlerin swablardan ziyade doku örneklerinden elde edilmesi gerektiğini önermiştir (Bowler, Duerden, & Armstrong, 2001; Lipsky et al., 2016). Swablar genellikle normal cilt florası veya kolonizanlar ile kontamine olur ve bunların kullanımı derin doku patojenlerinin tespit edilememesiyle sonuçlanabilir (Sotto et al., 2007). Ancak yüzeysel yara sürüntüsü uygulaması kolay ve noninvazif olması nedeniyle klinik pratikte daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yapılan bir çalışmada farklı derecelerdeki DAÜ de sürüntü alma ve derin doku biyopsisi arasında örnek başına ortalama izolat sayısında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuş, ancak aynı

çalışmada, PEDIS enfeksiyon derecesi arttıkça iki örnekleme tekniği arasındaki mikrobiyolojik sonuçların tutarlılığının azaldığı ortaya konulmuştur (Huang et al., 2016).

Bunların dışında DAE'nda görülen osteomyelit için fizik muayenede daha dikkatli olmak gerekir. Osteomyelit düşünülen olguların fizik muayenesinde ülser çapı ve derinliği önemlidir. İki ayrı rapora göre, $>2 \text{ cm}^2$ büyüklüğünde non-travmatik, kronik bir ülserin altında yatan diyabetik ayak osteomyeliti (DAO) için duyarlılığı %56-88 ve özgülüğü %77-92'dir) (Butalia, Palda, Sargeant, Detsky, & Mourad, 2008). Diğer çalışmalar, $>4.5 \text{ cm}^2$ büyüklüğündeki ülserin DAO riskini üç kat artırdığını ve ülser derinliği 3 mm'den fazla olduğunda DAO'nin 2.5 kat daha olası olduğunu bulmuştur (Ertugrul et al., 2012). Genel kanaat, klinik muayene ile DAO şüphesi durumunda $>2 \text{ cm}^2$ büyüklüğü ve $>3 \text{ mm}$ derinliği kritik nokta olarak kullanılması yönündedir.

DAÜ olan bir hastada özellikle faydalı olan kolay ve hızlı tanı yöntemi, kemik probu testidir. Steril, künt metal bir probun sert, taneli bir maddeye (kemik) tespit etmesi durumunda test pozitif olarak kabul edilir. Çeşitli çalışmalar, testin DAO için duyarlılığının %38-94 arasında değiştiğini bildirmiştir (Lam, Van Asten, Nguyen, La Fontaine, & Lavery, 2016).

Her zaman gerekli olmasa da osteomyelit tanısı için önerilen testler kemik biyopsisi ve kültürünün aynı anda alınmasıdır. Ancak invaziv bir işlem olması ve kontaminasyon ihtimali yüksekliği sebebi ile pratikte çok tercih edilmemektedir (Tigen & Mülazımoğlu, 2016).

Tüm bu adımların bir arada kullanılması, hastanın durumunu kapsamlı bir şekilde değerlendirmeyi sağlar ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, hastanın takibi ve tedaviye yanıtının izlenmesi için düzenli muayeneler önemlidir.

2.6.Sınıflandırmalar

Enfeksiyon varlığını değerlendirmek için eski dönemlerden beri çeşitli sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. DAE sınıflamaları ilk defa 1975'te Shea dekübit ülseri olarak yapılmıştır. 1976'da Meggit sınıflaması 1987'de Wagner sınıflaması 1990'da Meggit-Wagner sınıflaması 1998'de Texas Üniversitesi sınıflaması 2004 ve sonrasında PEDIS ve IDSA sınıflamaları yapılmıştır. Zamanla sınıflandırmalar da farklılaştırılmış ve iyileştirilmiştir (Ghotaslou, Memar, & Alizadeh, 2018).

DAE'na ilişkin sınıflandırmalardan biri, Wagner sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırma, 1987'de Dr. Lawrence A. Lavery ve ekibi tarafından geliştirilmiştir. Wagner sınıflandırması, DAÜ ve DAE'nu derecelendirerek, tedaviye ve yönetime rehberlik etmek amacıyla kullanılır.

Bu sınıflandırma, enfeksiyonun ciddiyetini ve derinliğini belirlemek için basit ve yaygın bir sistem sunar (Tablo 2.).

Tablo 2.DAE Wagner sınıflaması

Wagner Sınıf 0 :	Risk altında olan ayak. DAE olan hastalarda, riskli bölgelerde (nasır, çatlaklar, şekil bozuklukları vb.) yaraların oluşmaması için önleyici önlemler alınır.
Wagner Sınıf 1 :	Süperfisyel yara. Deride erozyon, yüzeysel ülserasyonlar veya ülserasyonlara neden olabilecek yüzeysel enfeksiyonlar var, ancak derin dokulara veya eklem boşluklarına ulaşmamıştır.
Wagner Sınıf 2 :	Derin yara. Yara, derin dokulara (kas, tendonlar, eklem kapsülleri) kadar uzanır, ancak kemik tutulumu yoktur.
Wagner Sınıf 3 :	Derin yara + hücre nekrozu veya kemik enfeksiyonu. Yara, derin dokulara ve hatta kemiklere kadar uzanır. Hücre ölümü (nekroz) veya osteomyelit (kemik enfeksiyonu) belirtileri vardır.
Wagner Sınıf 4 :	Lokalize gangren. Derin dokuların enfeksiyonu ve/veya gangrenleşmesi var, ancak ayak parmaklarından veya ayak bileğinden daha yukarıda değil.
Wagner Sınıf 5 :	Genelize gangren. Ayak parmaklarından veya ayak bileğinden yukarıda yaygın gangren var.

Son zamanlarda, IWGDF ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), enfeksiyonu uygun şekilde değerlendirmek ve tedaviyi yönlendirmek için uygun olan bir sınıflandırma sistemi önermiştir (Lipsky et al., 2012).

IWGDF-PEDIS sınıflandırması (perfüzyon, yaygınlık, derinlik, enfeksiyon ve duyu anlamına gelen bir kısaltma) yaraları enfekte ve enfekte olmayan (derece 1) olarak sınıflandırır ve enfekte yaraları derece 2-4 olarak sınıflandırır (Tablo 3.) (Lipsky et al., 2006).

Tablo 3.DAE PEDIS klinik sınıflaması (Lipsky et al., 2006)

Klinik Bulgular	İnfeksiyonun Şiddeti	PEDIS evre
Pürülans ve İnflamasyonun olmaması	İnfekte Değil	1
>2 cm inflamasyon bulgusu (eritem, pürülans, ağrı, hassasiyet, ısı artışı, endurasyon), ancak selülit etrafında selülit/eritem<2 cm ve infeksiyon deri veya yüzeysel subkutanöz dokuya lokalize, sistemik bulgu yok.	Hafif	2
Hasta metabolik olarak stabil ancak aşağıdakilerden >1 'i mevcut: >2 cm sellülit, lenfanjit, yüzeysel fasyaya yayılım, derin doku apsesi, gangren ve kas, tendon, eklem, kemik tutulumu	Orta	3
Sistemik toksisite, metabolik bozukluk (ör. Ateş, titreme, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon, kusma, lökositoz, asidoz, şiddetli hiperglisemi veya azotemi)	Şiddetli	4

IDSa sınıflandırması da benzer şekilde enfeksiyonun ciddiyetini ve tedavi yaklaşımını belirlemeye yardımcı olur (Lipsky et al., 2012). IDSA DAE sınıflandırması genellikle beş kategoriye ayrılır:

Yüzeysel Enfeksiyon (Yüzeysel Dermis): Yüzeysel enfeksiyonlar, cildin yüzeyindeki yaralardan kaynaklanır. Bu enfeksiyonlar genellikle hafif ve yerel olarak sınırlıdır.

Derin Yumuşak Doku / Yapısal Enfeksiyon: Derin dokuları etkileyen enfeksiyonlar, kaslar, tendonlar veya eklem kapsülleri gibi yapılarda enfeksiyon oluşumuyla karakterizedir. Bu enfeksiyonlar daha ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

Yara Enfeksiyonu (Doku Hasarı ile): Bu kategori, DAÜ ile ilişkili enfeksiyonları içerir. Yara, derinleşmiş veya doku hasarına yol açmış bir enfeksiyon ile ilişkilendirilir.

Lenfatik Yollar / Derin Venöz Sistem / Sinir Yapısı: Enfeksiyonun lenfatik sistem, derin venöz sistem veya sinir yapısına yayılması durumunda bu kategoriye girer.

Amputasyonla Sonuçlanan Enfeksiyonlar: Enfeksiyonun ciddiyeti ve yayılma derecesi nedeniyle amputasyon gerekliliği olan durumlar bu kategoriye girer.

IDSAsınıflandırma sisteminin bir avantajı, bir DAE'nun sonucunun öngörülebilmesidir; artan şiddetin amputasyon riski, daha yüksek anatomik seviyede amputasyon ve hastaneye yatış ihtiyacı ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (Lavery, Armstrong, Murdoch, Peters, & Lipsky, 2007). Ancak bu sınıflandırmaların her biri klinik uygulamada kullanılabilir ve diğerine üstünlüğüne dair kanıt bulunmamaktadır.

Bu sınıflamalara ek olarak Brodsky sınıflaması da geliştirilmiştir. Brodsky Sınıflaması, diyabetik ayakta amputasyon ihtiyacını değerlendirmek için kullanılan bir sınıflandırmadır. Bu sınıflandırma, ayak parmakları ve metatars başlarının kaybını temel alır. Her bir kategori, amputasyon ihtiyacını ve tedavi yaklaşımını belirlemeye yardımcı olur. Bu nedenle, Brodsky Sınıflaması, cerrahi müdahale ihtiyacını değerlendirmede önemli bir araçtır (Tablo 4.).

Tablo 4. Brodsky derinlik-iskemi sınıflaması ve tedavisi

Brodsky derinlik-iskemi sınıflama ve tedavisi		
Derinlik		
Sınıflandırma	Tanım	Tedavi
0	Riskli ayak, ülserasyon yok	Hasta eğitimi, uygun ayakkabı, düzenli klinik muayene
1	Yüzeysel ülser, enfeksiyon yok	Tam temas alçılama ile yükten kurtarma, yürüme breysleri ve özel ayakkabılar
2	Derin ülser, tendon veya ekleme ulaşmış	Cerrahi debridman, yara bakımı, yükten kurtarma, kültür-spesifik antibiyotik
3	Geniş ülser veya apse	Debridman veya parsiyel amputasyon, yükten kurtarma, kültür-spesifik antibiyotik
İskemi		
A	İskemi yok	
B	İskemi var gangren yok	Non-invaziv vasküler testler ve vasküler rekonstriksiyon anjiyoplasti veya bypass
C	Parsiyel ön ayak gangreni	Parsiyel ön ayak gangreni Vasküler rekonstriksiyon ve parsiyel ayak amputasyonu
D	Komplet ayakta gangren	Tam vasküler değerlendirme ve major ekstremitte amputasyonu

2.7. Tedavi

DAE, diyabetin neden olduğu cilt ve doku hasarıyla ilişkili olarak gelişen ciddi komplikasyonlardan biridir. Cerrahi tedavi, antibiyotik tedavisi, yardımcı tedavilerin yanında metabolik kontrol de en az bu tedaviler kadar önemlidir.

1. Hiperglisemi kontrolü: DAE'nun tedavisinde hiperglisemi (yüksek kan şekeri seviyeleri) kontrol altına alınmalıdır. Yüksek kan şekeri, bağışıklık sistemini zayıflatarak enfeksiyon riskini artırır ve iyileşmeyi yavaşlatır. Ayrıca, yüksek kan şekeri enfeksiyonlu bölgedeki doku hasarını artırabilir. İyi bir kan şekeri kontrolü enfeksiyonun yayılmasını ve ciddileşmesini önleyebilir.

2. Diyet ve egzersiz: DAE'nun yönetiminde, diyabet yönetiminde önemli bir rol oynayan sağlıklı bir yaşam tarzı benimsenmelidir. Dengeli bir diyetle bağlı kalmak, kan şekeri seviyelerini kontrol altında tutar ve iyileşme sürecini destekler. Egzersiz, kan dolaşımını artırarak enfeksiyonlu bölgedeki iyileşmeyi hızlandırabilir.
3. İlaç tedavisi: Bazı durumlarda, doktorlar kan şekeri seviyelerini kontrol altına almak için insülin veya oral hipoglisemik ilaçlar gibi ilaçlar reçete edebilirler. Bu ilaçlar kan şekerini düzenlemeye ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir.
4. Risk faktörlerinin azaltılması: DAE'nun tekrarını önlemek için risk faktörleri azaltılmalıdır. Bunlar arasında sigara içmek, DAÜ, kötü kan dolaşımı ve sinir hasarı gibi faktörler yer alır. Bu risk faktörlerinin azaltılması enfeksiyonların tekrarını önleyebilir.
5. Düzenli kontroller ve yara bakımı tedavisi prognoz üzerine etkili faktörler olup bakım önerileri dikkate alınmalıdır.

DAE tedavisinin amacı enfeksiyon tedavisi ile birlikte işlevselliği korumaktır. İnvaziv enfeksiyon tedavisi cerrahi ve antibiyotik ile sağlanmalıdır. Ayrıca vaskülarizasyon yeterli değilse vasküler girişim yapılmalıdır. Son bir çalışmada İngiltere'de teşhis sonrası bir yıl içinde DAE olan hastaların %55'inin hala enfekte olduğu ve neredeyse %15'inin ameliyat geçirdiği bulunmuştur (Ndosi et al., 2018). Bu yüzden uygun ayakkabı seçimi yapılmalı, doğru yürüme teknikleri geliştirilmeli, ileri derecede ayak bakımına dikkat edilmeli, düzenli kontroller oluşturulmalıdır.

Çoğu hastanın başlangıçtaki antibiyotik tedavisi ampirik olarak seçilmelidir, ancak genellikle enfeksiyonun ciddiyetinin değerlendirilmesine ve yerel mikrobiyal epidemiyolojinin bilgisine dayanmalıdır. Dünya genelinde, antibiyotik rejimi her zaman *S. aureus*' u kapsamalıdır, ancak şiddetli enfeksiyonlarda veya hasta daha önce daha dar spektrumlu tedaviye yanıt vermediyse Gram-negatif izolatları da içerecek şekilde genişletilebilir.

Kesin antibiyotik tedavisi kültür ve duyarlılık sonuçlarına dayandırılmalıdır. Kültürler birden fazla organizma verdiğiğinde, genellikle yalnızca en olası patojenlerin, örneğin *S. aureus*, streptokoklar ve *Enterobacteriaceae*'nin tedavi edilmesi yeterli olabilir. Alınan kültürlerin, aseptik olarak alınmış doku içeren enfeksiyonlardan değilse, cilt kommensalleri genellikle ihmal edilebilir. MRSA'nın sadece cilt veya mukozal kolonizasyonunun varlığı, klinisyeni bu organizmayı ampirik olarak kapsamaya zorunlu kılmaz (Kono, Nakagawachi, Arata, & Lipsky, 2014).

DAE için antimikrobiyal tedavilerin çeşitli sistemik incelemeleri, herhangi bir belirli antimikrobiyal ajanı veya uygulama yolunu önermek için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmıştır. Bu yüzden kılavuzlar antibiyotikleri DAE'nun şiddetine göre şemalandırarak önerilerde bulunmuşlardır.

2.7.1.Klinik ve Laboratuvar Verileri İle Ampirik Antibiyotik Tedavi Önerileri

Ampirik antibiyotik tedavisi DAE'nda en sık karşılaşılan patojenlere karşı etkili dar spektrumlu antibiyotikleri içermelidir. Enfeksiyonun ciddiyeti, periferik vasküler hastalık varlığı, hospitalizasyon öyküsü, immünsüpresyon durumu, ilaca dirençli mikroorganizma varlığı ya da olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak orta enfeksiyonlarda toplum kökenli suşlar için seçim yapılabilirken, ciddi enfeksiyonlarda Gram-pozitif, Gram-negatif ve anaerobik mikroorganizmalara karşı etkili geniş spektrumlu tedavi rejimleri seçilmelidir (Tablo 5.) (É. Senneville et al., 2024) .Orta DAE olgularında sefalosporinler, penisilinler tercih edilebileceği gibi yine orta ağırlıktaki enfeksiyonlar ve ağır DAE'nun intravenöz (IV) tedavi sonrası oral tedavi rejimlerinde geniş spektrumlu antibiyotiklerden olan ve Gram-pozitif, gram-negatif ve bazı atipik bakterilere karşı etkili üçüncü ve dördüncü jenerasyon fluorokinolonlar, Staphylococcus türleri ve anaerobik bakterilere karşı etkili olabilir (Oto, 2008).

Tablo 5. Klinik ve laboratuvar verileri ile ampirik antibiyotik tedavi önerileri (É. Senneville et al., 2024)

Enfeksiyon risk faktörleri	Tipik patojenler	Önerilen ampirik rejimler
Hafif-Orta	-Gram pozitif koklar -Gram negatif basiller -MRSA için risk+	-Sefazolin -Ampisilin-Sülbaktam -Linezolid, Florokinolon, Klindamisin, Tetrasiklin, Ko-trimaksazol
Orta-Ağır -hospitalizasyon -invaziv cihaz kullanımı	-MRSA -VRE -Psödomonas - Geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar (ESBL)	-Vankomisin, -Daptomisin,Linezolid -Meropenem -Seftazidim
Ciddi veya antibiyotik dirençli -septik şok -immünsüpresyon -travma -multiple komorbiditeler	- ESBL -MRSA	-Piperasilin-tazobaktam -Aztreonam -Vankomisin+meropenem -Tigesiklin -Aminoglikozid -İmipenem

2.7.2.Osteomyelit Tedavisi Ve Tedavi Süreleri

Enfekte ve nekrotik kemiklerin cerrahi rezeksiyonu, kronik DAO'na karşı uzun süredir standart bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir (Lipsky et al., 2006). Diyabet, dünya genelinde travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının önde gelen nedenidir. Ayak parmaklarından diz üstüne kadar çeşitli seviyelerde gerçekleşen diyabetle ilişkili amputasyonlar, gelişmiş ülkelerdeki tüm amputasyonların yaklaşık %60'ından sorumludur (Prompers et al., 2008).

Hastaların amputasyon konusundaki kaygısı son derece yüksektir. Son bir çalışma, diyabet ve ayak hastalığı olan kişilerin, diyabetli ancak ayak hastalığı olmayan kişilere kıyasla ölümden daha çok amputasyondan korktuklarını göstermektedir (Wukich, Raspovic, & Suder, 2018). DAE, diyabeti olmayan hastalara göre amputasyon olasılığını neredeyse 155 kat dramatik bir şekilde artırır (Lavery et al., 2006). Orta ileri bir DAE ise nekroze veya kronik enfekte dokuların temizlenmeden iyileşmesi mümkün gözükmemektedir. Bu yüzden multidisipliner bir yaklaşımla hasta bazlı optimal cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Bu durum her zaman amputasyon ile sonuçlanmayabilir. DAE'nun cerrahi tedavisinin temel amaçları, apse boşaltmak, nekrotik dokuyu çıkarmak ve daha fazla yayılma riskini en aza indirmektir (Uçkay, Aragon-Sanchez, Lew, & Lipsky, 2015).

Son on yılda DAO tedavisine ilişkin birçok yeni bilgi ortaya çıkmıştır. 30 yıl önceki öğretilerin aksine, şimdi cerrahi müdahale olmaksızın tedavi edilen yüzlerce DAO vakası rapor edilmektedir; remisyon oranları %60 ila %70 arasındadır (Jeffcoate & Lipsky, 2004; Pittet et al., 1999). Bu nedenle, hasta veya tıbbi ekip cerrahiden kaçınmayı tercih ettiğinde, sadece antibiyotik tedavisine yönelik bir deneme makul olabilir. Antibiyotik tedavisinin süresine ilişkin olarak, diyabetli ve diyabetsiz hastalarda osteomyelit tedavisi üzerine yapılan çalışmalarda 6 ila 12 haftalık tedavilerin benzer sonuçlar verdiği kaydedilmiştir. Birçok vaka serisi ve son zamanlardaki çalışmalar, profesyonel yara bakımı ve ileri kemik yıkımının olmaması gibi faktörlere dikkat edilen tedaviye uyumlu hastalarda, en azından orta vadeli takiplerle cerrahi rezeksiyon kadar etkili olabilen bir enfeksiyon remisyonu sağlamak için antibiyotik tedavisinin kullanılabileceğini göstermiştir.

Eğer tüm nekrotik ve enfekte kemik rezeke edilirse, tedavinin önemli ölçüde kısa süreli olması muhtemelen yeterli olacaktır, cerrahın tüm enfekte kemiği ampute ettiğine güveniliyorsa, çoğu otorite sadece kısa bir süre antimikrobiyal tedaviye (2-5 gün) ihtiyaç duyulduğunu kabul eder (Mathes, Feng, & Hunt, 1983). Ancak, rezidü osteomyelitli kemik dokunun kalıp kalmaması bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda cerrahi

sonrası hastaların üçte birinden fazlasında klinik olarak normal görünen kemikte rezidüel osteomyelit bulunmaktadır (Ertuğrul et al., 2020). Bu nedenle, IWGDF, rezidüel enfeksiyonun kanıtı için operasyon sonrasında güdük dokudan örnek almayı önermektedir. IWGDF kılavuzu, aseptik olarak alınan rezidüel kemik örnekleri pozitifse altı haftaya kadar tedavi süresi önermektedir (É. Senneville et al., 2024).

Tablo 6. DAE olan hastalarda optimal tedavi süreleri (É. Senneville et al., 2024)

Enfeksiyon şiddeti(cilt ve yumuşak dokular)	Uygulama yolu	Süre
Sınıf 1: hafif	Ağızdan	1-2 hafta
Sınıf 2: orta/ağır	Ağızdan /iv	2-4 hafta
Kemik/eklem	Ağızdan/iv	6 hafta
Tekrarlayan(cilt ve yumuşak dokularına bağlı)	Ağızdan/iv	2-5 hafta
Kemik rezeksiyonu sonrası kemik kenarlarında pozitif kültür veya histoloji	Ağızdan/iv	3 hafta
Cerrahi müdahale veya ölü kemik olmaması	Ağızdan/iv	6 hafta

2.7.3.Uygulama Yolu

DAE çoğu vasküler patolojileri de barındırdığından eskilerde klinisyenler haftalarca IV antibiyotik tedavisi vermiştir. Ancak eski yaklaşımın tersine klindamisin, florokinolonlar, linezolid, rifampisin ve belirli ölçüde tetrasiklinler ve ko-trimoksazol, iyi oral biyo-yararlanımı olup kemik sinovya biyofilm ve nekroze dokuya geçişi kuvvetli olan antimikrobiyaller olup güncel rehberlerde yerini almıştır.

Şiddetli deri ve yumuşak doku enfeksiyonu veya sepsis belirtileri gösteren hastalarda acil ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin başlatılması gerekmektedir. Bu tedavi, mevcut

klirik ve epidemiyolojik verilere dayanarak, tercihen parenteral yolla uygulanmalıdır. Parenteral antibiyotik tedavisi, geleneksel olarak tüm ciddi ve bazı orta dereceli DAE için genellikle hasta belirgin şekilde iyileşmeye başladığında uygun bir oral antibiyotik ajanı mevcut ise oral uygulamaya geçilene kadar en uygun başlangıç yöntemi olarak kabul edilmiştir. Eğer tedavi IV antibiyotik tedavisi ile başlatılmışsa, yaklaşık bir hafta sonra oral tedaviye geçilmesi önerilmektedir.

Son zamanlarda, hafif ve birçok orta dereceli yumuşak doku enfeksiyonlarının, uygun bir oral antibiyotik rejimi ile baştan tedavi edilebileceği anlaşılmıştır. Hafif enfeksiyonlar için, ampirik antibiyotik tedavisi (dar spektrumlu) olabilir ve genellikle oral yolla uygulanabilir. Tedavide birçok antibiyotik tercihi uygulanabileceği gibi çeşitli tedavi yaklaşımlarını karşılaştıran bir tedaviyi diğer tedaviye üstün kılan kanıtlanmış herhangi bir verinin olmadığı da bilinmektedir.

2.7.4. Topikal Antibiyotikler, Antiseptikler

DAE'nun tedavisi için topikal antimikrobiyal çalışmalarında genellikle mupirosin, basitrasin, polimiksin B, neomisin ve gentamisin gibi çeşitli topikal antibiyotikler kullanılmıştır (Gangwar, Kumar, Singh, & Kush, 2021). Selülit bulgusu olmayan açık yaralar topikal antimikrobiyallerle tedavi edilebilir. Ancak aktif bir ajanın plaseboya, başka bir aktif ajana veya sistemik antibiyotik tedavisine katkı olarak topikal tedavi çalışmaları karışık sonuçlar vermiştir. Yaradaki mikroorganizmaları sadece yok etmek veya azaltmak yeterli bir etki sonucu değildir, aynı şekilde bunların varlığı klinik enfeksiyonu tanımlamak için yeterli değildir. Topikal (veya sistemik) antimikrobiyal tedavinin enfekte olmamış yaraların iyileşmesini hızlandırdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır, aynı şekilde klinikte belirgin yara enfeksiyonunu önlediğine dair de bir kanıt yoktur. Yapılan araştırmalarda antibiyotikli pomad veya pansumanların hiçbiri non-antiseptik pansumanlara göre üstün sonuçlar göstermemiştir. Benzer şekilde, son sistemik incelemeler, köpük, hidrokolloid veya aljinat gibi çeşitli diğer pansumanların da üstün sonuçlar vermediğini göstermiştir (Demir, Akıncı, & Yeşil, 2007).

Diyabetik ayak uzmanları, DAE üzerine en son IDSA ve IWGDF kılavuzları, klinik olarak enfekte olmayan ülserleri antibiyotik tedavisi ile tedavi etmemeyi önermektedir. Bazı çalışmalar bakteriyofajlar üzerine çalışmış ve DAE'nda etkinliğini bulmuştur, fakat bunlar çoğu ülkede ticari olarak henüz kullanılmamaktadır (Soldevila-Boixader, Fernandez, Laguna, & Uckay, 2023).

2.7.5. Ayağı Yükten Kurtarma

Yeterli, bireyselleştirilmiş ve uzun vadeli basıncı azaltma, başarılı tedavide kritik bir rol oynar. Yapılan bir çalışmada DAE'nun tedavi sonrası bir kısmının hala enfekte olduğu bir kısmının ise cerrahi geçirdiğini bildirmektedir (Vardakas, Horianopoulou, & Falagas, 2008) . Enfeksiyonları kısa vadede iyi yanıt veren hastaların bile geç dönem başarısızlıkları veya tekrarlayan enfeksiyonları olabilir, bu nedenle klinisyenler, hastaların eğitimini, bireysel olarak uyarlanmış ayakkabı giyme alışkanlıklarını düzenli yük azaltıcı diyabetik ayak bakımını içeren uygun önleyici tedbirleri sağlamalı ve kullanımını teşvik etmelidir (Ahluwalia, Maffulli, Lázaro-Martínez, Kirketerp-Møller, & Reichert, 2021).

2.7.6.Koruyucu Cerrahi

Diyabetik ayak için önleyici cerrahi kavramı, sonunda enfekte olabilen kronik ülserlerden kaçınmayı amaçlar. Esnek ayak parmakları deformiteleri varlığında, örneğin pençe veya çekiç parmakları, perkütan ayak parmakları fleksör tenotomisi ülser oluşum riskini azaltmada etkilidir (Canter, Sönmez, Kayıkçıoğlu, & Özgür, 2015).

2.7.7.Yardımcı Tedaviler

2.7.7.1.Hiperbarik Oksijen

Hiperbarik oksijen terapisinin (HBO) şeker hastalarındaki enfekte olmayan yaralar üzerindeki etkisi hala tartışma konusudur. Bazı çalışmalar kısa dönemde yara iyileşmesini artırdığını ancak uzun dönemde etkili olmadığını göstermiştir. HBO'nun etkinliği konusunda yakın tarihli prospektif, çift-kör, randomize kontrollü bir çalışma, tek başına yara bakımıyla karşılaştırıldığında HBO ve yara bakımıyla amputasyon oranında herhangi bir azalma sağlamada başarısız olmuştur (Blume, Walters, Payne, Ayala, & Lantis, 2008).

2.7.7.2.Negatif Basınç

Vakum yardımcı negatif basınç tedavisinin diyabetik ayak yaraları üzerindeki etkinliği hakkında sınırlı yayınlanmış veri bulunmaktadır. Bazı çalışmalar vakum kaynaklı negatif basınç tedavisinin pansuman tedavisine üstün olduğunu kaydetse de güvenilirlik açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Apriani, Dahlia, & Kurnia, 2023).

2.7.7.3.Kök Hücre Tedavisi

Bazı çalışmalar, DAE tedavisinde kök hücre tedavisinin etkili olduğunu öne sürmektedir. Ancak, bu konudaki kanıtlar hala sınırlıdır ve daha fazla araştırma gerekmektedir. Kök hücre tedavisinin DAE'da etkinliği konusunda net bir sonuca varmak için daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir (türeyen, 2019).

2.7.7.4.Yara Uyarıcı Faktörler

Rutin ve klasik yara bakımının yanında yara iyileşmesini hızlandırmak için büyüme faktörleri içeren kremler de tedavi yöntemlerinde kullanılabilir. Ancak, her hasta farklı olduğu için, hangi yöntemin en etkili olacağına dair kesin bir kılavuz bulunmamaktadır ve tedavi planı genellikle hastanın özel durumuna ve enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak belirlenir. Bu nedenle, DAE'nda yara uyarıcı faktörlerin kullanımı, alanında uzman kişiler tarafından belirlenmelidir (Uzun et al., 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya Ekim 2020 ile Kasım 2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları **Ve** Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde DAE tanısı ile izlenen hastalar dahil edildi. Hastaların tıbbi geçmişleri dosya bilgilerinden faydalanılarak değerlendirildi. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar etik kurulundan etik kurul onayı alındı (Tarih:03.11.2023, Karar Sayısı:2023/4622).

Araştırmacı tarafından literatürden faydalanılarak oluşturulan forma hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, enfeksiyon durumu, yara kültüründe üreme olup olmadığı, uygulanan tedavi yöntemleri, laboratuvar bulgularından lökosit, sedimentasyon hızı, CRP, HbA1c değerleri kaydedildi. Hastaların geçmişe yönelik dosya incelemelerinde saptanan DM yanında hipertansiyon, nefropati, nöropati, retinopati, kardiyovasküler hastalık gibi ek komorbidite veya komplikasyonları çalışma verilerine eklenerek kaydedildi.

Osteomyelit ile ülsere lezyonların tanımı yapılırken; ülsere lezyon, osteomyelit olmadan oluşan, daha önce tedavi edilmemiş ve enfeksiyonun sadece deri ile deri altı dokusunda sınırlı olduğu, kas dokusunun sağlam kaldığı, sistemik toksisite ve iskemi bulgularının bulunmadığı selülit tipi enfeksiyonlar olarak tanımlandı.

Diğer kısımda ise, osteomyelit durumu olan enfeksiyonlar genellikle daha önce tedavi görmüş, kas veya kemik dokuya ilerlemiş, nekrotik dokular ve iskemi belirtileri içeren, selülit ve lenfanjitte seyreden, MRI ve direk grafide osteomyelit saptanan enfeksiyonlar olarak tanımlandı.

Hastaların lezyonları 5 temel özellik (perfüzyon, genişlik, derinlik/doku kaybı, enfeksiyon ve duyu kaybı) üzerine kurulmuş olan ve son dönemde yaygın olarak kullanılan PEDİS sınıflamasına göre sınıflandırılarak (Tablo 3) veri kaydı gerçekleştirildi.

Sürüntü veya derin doku kültürlerindeki üreme varlığı, üreyen mikroorganizmaların türü, medikal tedavide kullanılan antibiyotikler ve süreleri, uygulanan tedavi yöntemi (VAC, majör veya minör cerrahiler) kaydedildi. Alt ekstremitte amputasyonları minör (ayak bileğinde veya altında) veya majör (ayak bileğinin üstünde) olarak kategorize edildi. Lezyonlardan alınan debridman materyalleri ve püý aspirasyon materyallerinin mikrobiyolojik incelemeleri (Gram boyama ve kültür) yapıldı. Tüm örneklerde aerobik kültürler yapıldı, klinik örnekler, hem

aerobik hem de anaerobik mikroorganizmaların tespiti için rutin olarak kanlı agar ve EMB (Eosin metilen mavisi) agar plaklarında kültüre edildi. Çoğu hastada anaerobik kültürler yapılamadı. Mikroorganizmaların tanımlaması ve antibiyotik duyarlılıkları VİTEK-2compact/Phoenix BD100,M50 otomatize sistemleri kullanılarak yapıldı.

Klinik başarı ampütasyon olmaksızın antibiyoterapi ve\veya debridman ve ampütasyon ile beraber antibiyoterapi tedavisinin sonunda laboratuvar parametrelerinin, klinik ve mikrobiyolojik yanıtın bir kombinasyonu olarak tanımlandı.

Çalışmaya 18 yaş altı hastalar, travma, fraktür, tromboz gibi enflamasyona neden olacak diğer nedenlere bağlı yaralar diyabetik ayak dışında kalan tanılar ile başvuran hastalar ve veri eksiiği olan hastalar dahil edilmedi.

4.İSTATİSTİK

4.1.Verilerin Analizi

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

Tanımlayıcı analizlerde kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, median (min-max) kullanılarak gösterildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki grupta sayısal verilerin parametrik incelenmesinde Bağımsız gruplarda T testi, nonparametrik testlerden ise Mann Whitney U Testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grupta sayısal verilerin parametrik incelenmesinde One Way anova testi ile nonparametrik testlerden ise Kruskal Wallis Testi ile kullanıldı. Kruskal Wallis Test sonucunda istatistikî fark belirlenen verilerin post hoc analizi Mann Whitney U testi ile değerlendirildi ve Dunn Bonferoni düzeltmesi uygulandı.

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

5.BULGULAR

Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya 129 DAE tanılı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $61,27 \pm 9,75$ yıl olarak bulundu. DAE olan hastaların %74,4'ü (n=96) erkekti. Hastaların %55'inde (n=71) DM a ait bir komplikasyon ve/veya komorbidite mevcuttu. Hastaların yaklaşık %15.5'inde kronik böbrek hastalığı (n=20), %22.48'inde retinopati (n=29), %16.28'inde hipertansiyon, %7.75'inde (n=21) hiperlipidemi, %10.08'i koroner kalp hastalığı mevcuttu (n=13). Hastaların yaklaşık %5.43'ü serebrovasküler olay geçirmişti (n=7). (Tablo 7)

Tablo 7. DAE olan Hastaların Yaş, Komorbidite-Komplikasyon ve Cinsiyetlerinin Dağılımı

	N	%
Cinsiyet		
Kadın	33	25,6
Erkek	96	74,4
Komorbidite veya DM Komplikasyonu		
Yok	58	45
Var	71	55
	Ortalama \pmSD	Ortalama değer (min-max)
Yaş (yıl)	61,27 \pm 9,75	60 (37-86)

DAE tanısı ile takipli hastalarda ülser, osteomyelit ve cerrahi prosedür ile ilgili oranların dağılımı Tablo 8'de sunuldu. Hastaların %54,3'ünde (n=70) 2 cm ve üzeri açık yara+akıntı, %34,1'inde (n=44) 0-2 cm açık yara mevcuttu. 15 hastada ise ülser yoktu. Hastaların %14,7'sinde (n=19) osteomyelit yok iken %45'inde (n=58) bir veya birden çok falanks+metatarsal kemik distali ve/veya navikulada ödem; %40,3'ünde (n=52) falanks+metatarsal kemik+tarsal kemikte osteomyelit olduğu tespit edildi. Hastaların %46,5'inin (n=60) PEDIS skoru 3 olarak belirlendi. Hastaların %55,8'ine (n=72) cerrahi bir amputasyon uygulanmadan tıbbi tedavi ve/veya tıbbi tedavi+debritleme uygulanmıştı. Hastaların %22,5'ine (n=29) parmak amputasyonu, %4,7'sine (n=6) metatarsal kemik amputasyonu, %2,3'üne (n=3) ayak amputasyonu, %14,7'sine (n=19) dizaltı amputasyonu uygulandığı belirlendi.

Tablo 8. DAE olan hastalarda Ülser, Osteomyelit PEDIS skoru ve Cerrahi Tedavi Özelliklerinin Dağılımı

	N	%
Ülser		
Yok veya sosis parmak	15	11,6
0-2 cm açık yara+akıntı	44	34,1
2 cm ve üzeri açık yara+ akıntı	70	54,3
Osteomyelit		
Ülsere enfekte lezyon	19	14,7
Falangeal kemik osteomyelit	58	45,0
Tarsal kemik osteomyelit	52	40,3
PEDIS Skoru		
2	12	9,3
3	60	46,5
4	57	44,2
Cerrahi		
Medikal tedavi veya medikaltetavi+debridman	72	55,8
Parmak ampütasyonu	29	22,5
Metatarsal kemik dahil amputasyon	6	4,7
Ayak amputasyonu	3	2,3
Dizaltı ampütasyon	19	14,7

DAE olan hastalarda yapılan bu çalışmada yara yerlerinden alınan derin doku ve yüzeysel kültürlerde olan üreme, hastaya verilen antibiyoterapiler, enfektif parametreler ve tedavi sürelerinin dağılımı Tablo 9’da sunuldu. Kültür alınan tüm DAÜ li hastalarda en sık üreyen patojen %16,3 (n=21) oranında *S. aerus* olarak saptandı. *S.aureus*’ tan sonra sırasıyla polimikrobial üreme, *enterobacter spp* ve *KNS* üremeleri tespit edilmiştir. Lökosit sayısı, sedimentasyon hızı, c-reaktif protein (CRP) değerleri incelendiğinde tüm hastalarda lökosit ortalaması $11,70 \pm 5,3 \text{ } 10^3/\text{uL}$, sedimentasyon hızı ortalaması $60,8 \pm 32,11 \text{ mm/h}$, CRP ortalaması $103,7 \pm 88 \text{ mg/L}$ olarak tespit edildi. Hastalarda HbA1C ortalaması $\%9,6 \pm 2,4$ olarak kaydedildi. Hastalara tekli veya çoklu olarak verilen antimikrobiyaller değerlendirildiğinde en sık kullanılan antibiyotik %72,9 (n=94) oranında florokinolonlardı. Sonra %52,7 (n=68) ile teikoplanin, %29,5 (n=38) ile piperasilin tazobaktam ve %13,2 (n=17)

ile meropenem bu sırayı izlemekteydi. Hastalarda ortalama tedavi süresi $33,6 \pm 21,7$ gün olarak belirlendi.

Tablo 9. DAE Olan Hastaların Kültür Üremelerinin, Antibiyoterapilerin, Laboratuvar Parametrelerinin ve Tedavi Süresinin Dağılımı

	N	%
DAE Kültür Üremesi		
Kültür alınmamış veya üreme yok	23	17,8
Üreme saptanan		
Polimikrobiyal	20	15,5
<u>Gram pozitif</u>		
<i>S. aureus</i> (7MRSA/14MSSA)	21	16,3
<i>KNS</i>	12	9,3
<i>Streptococcus pyogenes</i> / <i>Streptococcus agalactia</i>	3	1,6
Diğer Gram pozitifler	9	7,0
<u>Gram negatif</u>		
Enterobacter spp	14	10,9
<i>E.coli</i>	12	9,3
<i>P.aeruginosa</i>	8	6,2
Proteus spp	5	3,9
Klebsiella spp	2	1,6
Antibiyoterapi*		
Florokinolonlar	94	72,9
Teikoplanin	68	52,7
Piperasilin tazobaktam	38	29,5

Meropenem	17	13,2
Linezolid	13	10,1
Amoksisilin	5	3,9
Seftriakson	5	3,9
Tigesiklin	3	2,3
Sefazolin	3	2,3
Diğer	11	8,5

	Ortalama \pm SD	Ortanca değer (min- mak)
Lökosit sayısı ($10^3/uL$)	11,70 \pm 5,28	10,65 (4-33,4)
Sedimentasyon veya ESH (mm/saat)	60,82 \pm 32,11	57,00 (2-140)
CRP (mg/L)	103,65 \pm 88,00	75,00 (2-341)
HbA1C (%)	9,61 \pm 2,44	9,5 (5-16,7)
Tedavi Süresi (gün)	33,64 \pm 21,60	28,50 (7-120)

*: Birçok hastada birden fazla antibiyotik kullanılmıştır.

C-reaktif protein

Hastalarda ayaktaiki ülser durumuna göre verilerin dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir. Ülser durumuna göre cinsiyet, yaş, HbA1C dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$). Ülser durumuna göre osteomyelit düzeyinin karşılaştırılmasında istatistiki fark belirlendi. ($p<0,001$). Bu sonuç, açık yaraların derinliği ve büyüklüğünün osteomyelit gelişimi üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. Derin yaralar, enfeksiyon riskini artırarak osteomyelit gibi ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir. Ülser durumuna göre florokinolon, piperasilin tazobaktam ve meropenem kullanım oranlarının dağılımında istatistik olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla; $p=0,020$; $p=0,016$; $p=0,044$). 2 cm ve üzerinde açık yarası bulunan hastalarda diğer gruplara göre florokinolon kullanım oranı az, piperasilin tazobaktam ve meropenem kullanım oranı ise anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Enfektif parametrelerden lökosit düzeyinin dağılımında ülser varlığı ve boyutuna göre istatistiki fark belirlendi ($p=0,043$). Bu durum, büyük ve derin yaraların enfeksiyon riskini artırdığını ve dolayısıyla lökositlerin daha fazla aktive olduğunu ortaya koyabilir.

Tablo 10. Ülser Durumuna Göre Hastaların Özellikleri

	Yok veya sosis parmak (n=15)	0-2 cm açık yara (n=44)	2 cm ve üzeri açık yara+ akıntı (n=70)	P
Cinsiyet				
Kadın	3 (20)	10 (22,7)	20 (28,6)	0,683*
Erkek	12 (80)	34 (77,3)	50 (71,4)	
Yaş (yıl)	65 (51-80)	59,50(37-86)	59,5 (45-85)	0,056**
Komorbidite+DM Komplikasyon				
Yok	6 (40,0)	17 (38,6)	35 (50)	0,454*
Var	9 (60,0)	27 (61,4)	35 (50)	
HbA1C (mmol/mol)	9,44±2,49	9,49±2,20	9,71±2,59	0,861***
Osteomyelit				
ülser enfekte lezyon	4 (26,7)	6 (13,6)	9 (12,9)	<0,001*
falangeal osteomyelit	7(46,7)	30(68,2)	21(30)	
tarsal osteomyelit	4 (26,7)	8 (18,2)	40 (57,1)	
Cerrahi				
Medikal tedavi veya medikal tedavi+debritleme	10 (66,7)	22 (50,0)	40 (57,1)	
Parmak amputasyonu	4 (26,7)	20 (45,5)	5 (7,1)	
Metatars dahil amputasyon	0 (0,0)	1 (2,3)	5 (7,1)	-
Ayak amputasyonu	1 (6,7)	0 (0)	2 (2,9)	
Dizaltı amputasyon	0 (0)	1 (2,3)	18 (25,7)	
PEDIS Skoru				
2	4 (26,7)	5 (11,4)	3 (4,3)	0,054*
3	6 (40)	23 (52,3)	31 (44,3)	
4	5 (33,3)	16 (36,4)	36 (51,4)	
DAE Kültür Üremesi				
Kültür alınmamış veya üreme yok	10 (66,7)	9 (20,5)	4 (5,7)	
Polimikrobiyal	0 (0)	7 (15,9)	13 (18,6)	
Gram pozitif				
<i>S. aureus</i> (7 MRSA-14 MSSA)	3 (20)	8 (18,2)	10 (14,3)	-
<i>KNS</i>	0 (0)	6 (13,6)	6 (8,6)	
<i>Streptococcus(pyogenes/agalactia)</i>	0 (0)	1 (2,3)	2 (2,9)	
Diğer Gr+	0 (0)	3 (6,8)	6 (8,6)	
Gram negatif				
<i>Enterobacter spp</i>	0 (0)	6 (13,6)	8 (11,4)	
<i>E.coli</i>	1 (6,7)	2 (4,5)	9 (12,9)	
<i>P. aeruginosa</i>	1 (6,7)	0 (0)	0 (0,0)	
<i>Proteus spp</i>	0 (0)	1 (2,3)	4 (5,7)	
<i>Klebsiella spp</i>	0 (0)	1 (2,3)	1 (1,4)	

Antibiyoterapi				
Florokinolon	13 (86,7)	37 (84,1)	44 (62,9)	0,020*
Teikoplanin	9 (60)	20 (45,5)	39 (55,7)	0,472*
Piperasilin tazobaktam	3 (20)	7 (15,9)	28 (40,0)	0,016*
Meropenem	1 (6,7)	2 (4,5)	14 (20,0)	0,044*
Linezolid	2 (13,3)	3 (6,8)	8 (11,4)	-
Amoksisilin	1 (6,7)	2 (4,5)	2 (2,9)	-
Seftriakson	0 (0)	3 (6,8)	2 (2,9)	-
Tigesiklin	0 (0)	0 (0)	3 (4,3)	-
Sefazolin	0 (0)	0 (0)	3 (4,3)	-
Diğer	1 (6,7)	4 (9,1)	6 (8,6)	-
Laboratuvar				
Lökosit (10 ³ /uL)	10,5 (6,05-23,0)	9(4,7-18,03)	11,03 (4,-33)	0,043**
Sedimentasyon (mm/saat)	53,53±33,79	57,63±33,01	64,41±31,17	0,368***
CRP (mg/L)	43 (4-244)	80 (2-253)	76 (5-341)	0,440**
Tedavi Süresi (gün)	29,0 (15-6)	30 (10-120)	22,0 (7-90)	0,751**

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Kruskal Wallis Testi

***: One Way ANOVA Testi

DAE hastalarında osteomyelit varlığına göre verilerin dağılımı Tablo 11’de gösterildi. Osteomyelit varlığına göre cinsiyet, yaş, komorbidite, komplikasyon varlığı, HbA1C dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$). Osteomyeliti olan hastalarda piperasilin tazobaktam kullanım oranı yüksek bulundu ($p=0,012$). Osteomyelit varlığına göre diğer tedavi ajanlarının kullanım oranlarının dağılımı benzer bulundu ($p>0,05$). Osteomyelit varlığına göre tedavi süresi ve enfektif parametrelerin dağılımında istatistiki fark belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 11. Osteomyelit Varlığına Göre Verilerin Dağılımı

	Osteomyelit Yok (n=19)(%)	Osteomyelit Var (n=110)(%)	P
Cinsiyet			
Kadın	8 (42,1)	25 (22,7)	0,090*
Erkek	11 (57,9)	85 (77,3)	
Yaş (yıl)	61,00 (47-77)	60 (37-86)	0,561**
Komorbidite+DM			
Komplikasyon			
Yok	6 (31,6)	52 (47,3)	0,204***
Var	13 (68,4)	58 (52,7)	
Cerrahi			
Medikal tedavi veya medikal tedavi+debriman	19 (100)	53 (48,2)	-
Parmak amputasyonu	-	29 (26,4)	
Metatars dahil amputasyon	-	6 (5,5)	
Ayak amputasyonu	-	3 (2,7)	
Dizaltı ampütasyon	-	19 (17,3)	

DAE Kültür Üremesi			
Kültür alınmamış veya üreme yok	7 (36,8)	16 (14,5)	
Polimikrobiyal	2 (10,5)	18 (16,4)	
<u>Gram pozitif</u>			-
<i>S. aureus</i>	3 (15,8)	18 (16,4)	
<i>KNS</i>	1 (5,3)	11 (10,0)	
<i>Streptococcus spp</i>	0	3 (2,7)	
Diğer Gram pozitif	1 (5,3)	8 (7,3)	
<u>Gram negatif</u>			
<i>Enterobacter spp</i>	0	14 (12,7)	
<i>E.coli</i>	3 (15,8)	9 (8,2)	
<i>P.aeruginosa</i>	0 (0,0)	8 (7,3)	
<i>Proteus spp</i>	1 (5,3)	4 (3,6)	
<i>Klebsiella spp</i>	1 (5,3)	1 (0,9)	
Antibiyoterapi			
Florokinolon	15 (78,9)	79 (71,8)	0,519***
Teikoplanin	9 (47,4)	59 (53,6)	0,613***
Piperasilin tazobaktam	1 (5,3)	37 (33,6)	0,012*
Meropenem	3 (15,8)	14 (12,7)	0,716*
Linezolid	0	13 (11,8)	0,213*
Amoksisilin	0	5 (4,5)	1,000*
Seftriakson	0	5 (4,5)	1,000*
Tigesiklin	0	3 (2,7)	1,000*
Sefazolin	0	3 (2,7)	1,000*
Diğer	0	11 (10)	0,367*
Laboratuvar			
Lökosit sayısı($10^3/uL$)	8,9 (4-21,3)	10,70 (4,7-33,4)	0,182**
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	50,27±34,35	62,63±31,52	0,132****
CRP (mg/L)	65 (4-340)	78 (2-341)	0,396**
HbA1C (mmol/mol)	9,30 (5,7-16,4)	9,60 (5-16,7)	0,218**
Tedavi Süresi (gün)	24 (10-53)	29 (7-120)	0,399**

*: Fisher Exact Testi

** : Mann Whitney U Testi

***: Pearson Ki-kare Testi

****: Bağımsız Gruplarda T Testi

DAE hastalarında cerrahi operasyon yapılmasına göre verilerin dağılımı Tablo 12'de gösterildi. Cerrahi yapılma durumuna göre cinsiyet, yaş, komorbidite, komplikasyon, HbA1C dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$). PEDIS skoru ile cerrahi yapılma oranları arasında istatistiki fark saptandı ($p=0,004$). PEDIS skoru yüksek olan hastalarda daha yüksek oranda cerrahi tedavi uygulandığı bulundu. Cerrahi yapılan hastalarda piperasilin tazobaktam kullanım oranı yüksek bulundu ($p=0,043$). Cerrahi tedavi yapılma durumuna göre diğer tedavi ajanlarının kullanım oranlarının dağılımı benzer bulundu

($p>0,05$). Enfektif parametrelerden eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) cerrahiye göre anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi. ESH nin cerrahiye göre anlamlı düzeyde farklı olduğu bulgusu, cerrahi müdahale gerektiren durumlarda inflamatuvar yanıtın belirginleştiğini göstermektedir.

Tablo 12. Cerrahi Operasyon Yapılmasına Göre Verilerin Dağılımı

	Cerrahi Yok (n=72)	Cerrahi Var (n=57)	P
Cinsiyet			
Kadın	22 (30,6)	11 (19,3)	0,146*
Erkek	50 (69,4)	46 (80,7)	
Yaş (yıl)	60,5 (37-86)	60,00 (42-85)	0,955**
Komorbidite+DM Komplikasyon			
Yok	36 (50)	22 (38,6)	0,196*
Var	36 (50)	35 (61,4)	
PEDIS Skoru			
2	12 (16,7)	0 (0)	0,004*
3	33 (45,8)	27 (47,4)	
4	27 (37,5)	30 (52,6)	
DAE Kültür Üremesi			
Kültür alınmamış veya- polimikrobiyal	11 (15,3)	9 (15,8)	
<u>Gram pozitif</u>			
<i>S. aureus</i> (7MRSA-14 MSSA)	12 (16,7)	9 (15,8)	
<i>KNS</i>	5 (6,9)	7 (12,3)	-
<i>Streptococcus</i> (<i>pyogenes</i> / <i>Agalactia</i>)	2 (2,8)	1 (1,8)	
Diğer Gr+	5 (6,9)	4 (7)	
<u>Gram negatif</u>			
<i>Enterobacter</i> spp	7 (9,7)	7 (12,3)	
<i>E.coli</i>	6 (8,3)	6 (10,5)	
<i>P.aeruginosa</i>	5 (6,9)	3 (5,3)	
<i>Proteus</i>	1 (1,4)	4 (7)	
<i>Klebsiella</i> spp	2 (2,8)	0 (0)	
Antibiyoterapi*			
Florokinolon	54 (75,)	40 (70,2)	0,541*
Teikoplanin	38 (52,8)	30 (52,6)	0,987*
Piperasilin tazobaktam	16 (22,2)	22 (38,6)	0,043*
Meropenem	8 (11,1)	9 (15,8)	0,435*
Linezolid	8 (11,1)	5 (8,8)	0,661*
Amoksisilin	3 (4,2)	2 (3,5)	1,000*****
Seftriakson	4 (5,6)	1 (1,8)	0,382*****
Tigesiklin	2 (2,8)	1 (1,8)	1,000*****
Sefazolin	0 (0,0)	3 (5,3)	0,084*****
Diğer	7 (9,7)	4 (7,0)	0,754*****

Laboratuvar			
Lökosit sayısı (10 ³ /uL)	10,4 (4,0-33,4)	10,9(6,1-30,7)	0,252**
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	55,60±31,97	67,29±31,37	0,044***
CRP (mg/L)	60 (4-341)	93,5 (2,321)	0,261**
HbA1C (mmol/mol)	9,52±2,42	9,72±2,47	0,650***
Tedavi Süresi (gün)	30 (8-120)	26,5 (7-90)	0,099**

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Mann Whitney U Testi

***: Bağımsız Gruplarda T Testi

****: Fisher Exact Testi

6.TARTIŞMA

Önümüzdeki yıllarda DM'in artacağı ve buna bağılı olarak DAE gibi komplikasyonların insidansında yükselme olacağı öngörülmektedir. DAE'nun tedavisinde uzun süreli antibiyotik kullanımı gerekmektedir. Artan antibiyotik direnci ve buna bağılı olarak tedavi seçeneklerinin azalabileceğı de göz önüne alındığında, DAE'nda etyoloji, prognoz ve çeşitli antibiyotik tedavilerine yanıt gibi konularda ayrıntılı güncel çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Demografik özellikler açısından irdelendiğinde olgularımızın %74'ü erkektir ve bu durum erkek cinsiyetin diyabetik ayak oluşumu açısından kolaylaştırıcı bir faktör oluşunu desteklemektedir. DAE risk faktörleri üzerine yapılan bir çalışmada da erkek cinsiyet baskın olarak %61.3 bulunmuştur (Lynar, Robinson, Boutlis, & Commons, 2019) .DAE üzerine yapılan başka bir çalışmada ise 231 hastanın 76.7%'i erkek cinsiyet olarak bulunmuştur (Akyüz, Mutlu, Güven, Başak, & Yılmaz, 2023). Bu ve benzeri çalışmalarda bu durumun erkeklerin daha fazla açık havada çalışma, ayak bakımına zayıf uyum ve yaşam tarzlarında cinsiyete bağılı farklılıklar ile açıklanabileceğı belirtilmiştir.

Özellikle diyabetik nefropati (DN) ve DAE hastalığı, birlikte sıkça görülen komplikasyonlardır. Araştırmalar, DM'li hastaların %20 ila %40'ında DN geliştiğini ve DAE hastalığı olan hastalarda kronik böbrek hastalığı riskinin önemli ölçüde arttığını göstermektedir. Bir çalışmada son dönem böbrek yetmezliği olan ayak amputasyonu yapılan diyabetik hastaların, diyabeti olup amputasyon yapılan popülasyondakinden 10 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Eggers, Gohdes, & Pugh, 1999). Bizim çalışmamızda da hastaların yaklaşık %15.5'inde kronik böbrek hastalığı (n=20) olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada DAÜ lü hastaların %20'sinden fazlasının bir veya daha fazla kardiyovasküler hastalık olayından muzdarip olduğu, farklı bir çalışmada ise DAE olan hastalarda diyabetik retinopati görülme sıklığının daha çok olduğu rapor edilmiştir (Serban et al., 2021; Zhang et al., 2023). Çalışmamızda da benzer bir eğilimin olduğu görülmektedir. Hastaların %55,0'inde diyabet mellitusuna bağılı bir komplikasyon veya komorbidite bulunması, DAE'nun yönetiminde kompleks bir klinik tabloyla karşılaşıldığını ve tedavinin başarısını etkileyebilecek faktörlerin varlığını vurgulamaktadır. Bu nedenle, DAE olan hastalarda, tedavi planının bu ek komorbiditeleri ve komplikasyonları da dikkate alarak bütüncül bir yaklaşımla belirlenmesi önemlidir.

Ülser durumuna göre osteomyelit düzeyinin karşılaştırılmasında istatistikî fark belirlenmiştir ($p<0,001$). Bu fark 2 cm ve üzerinde açık yarası bulunan hastalarda osteomyelit düzeyinin tarsal düzeyde yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum beklenen bir sonuçtur, çünkü derinlik ve alandaki büyüme sayesinde ayağın bütünlüğünü tehdit eden osteomyelit, septik artrit ve fasiit gibi durumlar daha sık karşımıza çıkmaktadır (Noorsyawala, Yusufa, Dahlan, & Dewib, 2020). Bu bulgular enfeksiyon şiddetini artıran klinik tablolardır.

Enfekte diyabetik ayak ülseri olan hastaların yaklaşık %20'si poliklinik ortamında ve hastaneye yatırılanların üçte ikisi başvuru esnasında enfekte kemiklere sahiptir. Şiddetli enfeksiyonu ve orta dereceli enfeksiyonu olanların çoğu, en azından başlangıçta hastaneye yatırılmalıdır (Lipsky, Berendt, Embil, & De Lalla, 2004). Çalışmamızda da 129 hastanın 81'i yatarak tedavi almış olup yatırarak tedavi ettiğimiz hastaların da benzer oranda orta-ağır düzeyde DAE ve buna benzer oranda osteomyelit olduğu saptanmıştır. DAE hastalarının %14,7'sinde ($n=19$) osteomyelit yok iken %45'inde ($n=58$) falangeal, %40,3'ünde ($n=52$) tarsal kemiklerde osteomyelit olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, literatürde belirtilen oranlarla uyumlu görünmektedir. Bu tür veriler, hastaların tanı ve tedavi süreçlerindeki önemli parametreler olarak değerlendirilebilir ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesine yardımcı olabilir (Uçkay, Gariani, Pataky, & Lipsky, 2014).

Yine yapılan bir çalışmada, PEDIS sınıflamasında kullanılan ülserasyon ve perfüzyon gibi parametrelerin amputasyonla anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. Yüksek PEDIS sınıfında olan hastaların majör veya minör amputasyon grubuna alındığı gözlemlenmiştir (Gandhi, Kadam, Kamepalli, & Kadam, 2019). Başka bir çalışmada ise ampute hastaların tamamında PEDIS skoru yüksek bulunmuştur (Gandhi, Kadam, Kamepalli, & Kadam, 2019). Benzer şekilde, çalışmamızda da PEDIS skoru yüksek olan hastalarda cerrahi müdahale oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, PEDIS sınıflamasının, DAE olan hastaların tedavi gereksinimlerini belirlemede önemli bir araç olduğunu ve yüksek riskli hastaların daha yakından takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

HbA1c düzeyleri diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Yüksek HbA1c düzeyleri, diyabet hastalarında kötü glisemik kontrolle bağlantılıdır ve vaskülopati ve nöropati için yüksek risk oluşturur. Tang ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-analizde, HbA1c seviyesinin DAÜ gelişimini öngören faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (Tang et al., 2023). Çalışmamızda olduğu gibi tanı anında ölçtüğümüz HbA1c düzeylerinin >9 olması, hastaların orta-ağır DAE geliştirme riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

CRP vücutta enfeksiyon veya inflamasyon durumlarında karaciğer tarafından üretilen bir proteindir. Yüksek CRP seviyeleri, genellikle vücuttaki inflamasyon veya enfeksiyonun varlığını gösterir ve hastalıkların seyrini izlemek için kullanılır. ESH ise, kanın içinde eritrositlerin ne kadar hızlı çöktüğünü ölçen bir testtir. ESH, inflamasyonun varlığını ve şiddetini gösteren bir belirteçtir; yüksek seviyeler, genellikle enfeksiyon, romatizmal hastalıklar veya diğer inflamatuvar durumlarla ilişkilidir. Her iki test de klinik pratiğe önemli bilgiler sunarak hastalıkların tanı ve takibinde kullanılır. Bir çalışmada, ortalama CRP değerlerinin majör veya minör amputasyonu olan hastalarda amputasyon geçirmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (Demirkol, Aktaş, Özcan, Tannier, & Erol, 2022) . Yayımlanmış epidemiyolojik çalışmalardaki, inflamatuvar belirteçler CRP ile DAE arasındaki ilişkinin sistematik olarak gözden geçirildiği başka bir meta-analizde ise , çalışma grubundaki CRP ‘nin kontrol grubuna kıyasla 0.81 (95% CI 0.49–1.12, z = 4.99, p = 0.000) daha yüksek olduğu, diyabetik ayak ülseri enfeksiyonu ile serum CRP seviyeleri arasındaki güçlü ilişkinin varlığı bulunmuştur (Zhang et al., 2022) . Bu bulgu ile birlikte enfeksiyon belirteçlerinden biri olan sedimentasyon hızının da özellikle osteomyeliti olan DAE olan hastalarda yüksek bulunduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada eritrosit sedimentasyon hızının DAE tanısı için en yüksek duyarlılığa sahip olduğu negatif değerlerinin tanı dışlamada kullanılabileceği belirtilmiştir (Majeed et al., 2019). Bizim çalışmamızda da cerrahi yapılan hastalarda CRP ve ESH’nin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,043). Bu sonuçlar, cerrahi müdahale gerektiren DAE’nun, inflamatuvar belirteçler açısından farklı bir klinik seyir izlediğini göstermektedir.

Kültür alınan tüm açık yaralı diyabetik hastalarda en sık üreyen ajan %16,3 (n=21) oranında *S. aerus* olarak belirlenmiştir. Üçüncü basamak bir merkezin yaptığı bir çalışmada en sık izole edilen etken *S.aureus*, *S.aureus* izolatlarının da %57’si (n = 25) metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) ve %43’ü (n = 19) MRSA’dır. (Neves, Duarte, Pinto, Formiga, & Neves, 2019). Bizim çalışmamızda da *S.aureus* suşlarının% 66 ‘sı (n=14) MSSA, %33’ü (n=7) MRSA olarak bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerin verilerinde olduğu gibi önceden tedavi almamış hastaların DAE’unda Gram-pozitif bakterilerin (*S.aureus*)öncelikli olmasında hijyen ve ayak bakımının buna katkı sağlayabileceğini (Varaiya, Dogra, Kulkarni, & Bhalekar, 2008), bu bulgulara özellikle Türkiye’de ki sağlık sistemindeki gelişmeler ve hijyen uygulamalarındaki iyileştirmeler gibi faktörlerin rol oynadığına işaret ettiğini düşünüyoruz. Bununla beraber etken olarak *S. auerus* sonrasında sırasıyla polimikrobiyal patojenler, *Enterobakter* ve *KNS* üremeleri tespit ettiğimiz çalışmamızda bulduğumuz verilerin, literatürdeki önceki çalışmalarla uyumlu

olduğu (Hüsers et al., 2020) ve özellikle kronik yaralarda polimikrobiyal etkenlerin daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Ülkemizde DAE olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise yara kültür üremesi saptanan 154 hastanın 132 sinin örneğinde gram negatif patojen üremiş olup bunların 46 tanesinde en sık üreyen mikroorganizma enterobakter olmuştur (Pehlivanoğlu, Yaşar, & Şengöz, 2011). Çalışmamızda da *S.aureus* sonrası baskın patojenlerden biri olan enterobakter (n=14) ülkemizde DAE tedavisinde enterobakter grubu etkenlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Eskiden orta ağır DAE ve osteomyelit olan olguların sadece amputasyon ile tedavi edileceği düşünülürken, günümüzde dünya çapında gelen verilerle antibiyoterapi ile tedavinin mümkün olduğu gösterilmiştir. Son bir randomize kontrollü çalışma, medikal ve cerrahi tedavi için benzer iyileşme oranlarını göstermiştir (Lázaro-Martínez, Aragón-Sánchez, & García-Morales, 2014). Lazaro ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar iki gruba ayrılmıştır; antibiyotik alan grup (AG) ve cerrahi grubu (CG). İlk gruba 90 gün sadece antibiyotik verilmekle birlikte diğer gruba konservatif cerrahi sonrası 10 gün süreyle antibiyotik verilmiştir. AG'de 18 hasta (%75) ve CG'de 19 hasta (%86,3) birincil iyileşmeye ulaşmıştır ($P = 0,33$). Çalışmamızda da, osteomyelit tanısı konmuş hastaların %55,8'inin sadece medikal antibiyotik tedavisi ile iyileştiği tespit edilmiştir. Bu tıbbi tedavi, debridman ve vakum yardımcı cerrahi tedavilerini kapsamaktadır.

DAE dahil olmak üzere komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları genellikle polimikrobiyaldir ve kombinasyon veya geniş spektrumlu tedavi gerektirmektedir. Geniş spektrumlu bir florokinolon olan moksifloksasin komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları için onaylanmıştır ve IV veya oral yollarla uygulanabilir . (Lipsky, Giordano, Choudhri, & Song, 2007). Yapılan bir çalışmada orta ila şiddetli DAE tedavisinde moksifloksasin, iv piperasilin-tazobaktam ± amoksisilin-klavulanat kadar etkili bulunmuştur (Lipsky et al., 2007).

Osteomyeliti olan hastalarda, kemik içine iyi penetre olan ajanlar (örneğin florokinolonlar) ile 4-6 haftalık tedavilerin genellikle remisyona sağladığı raporlanmaktadır. Günümüzde diyabetik hastalarda da kullanılan florokinolonlar, ko-trimoksazol, linezolid gibi oral yolla alınabilen ve yüksek biyoyararlanıma sahip antibiyotikler sayesinde çoğu hasta ayaktan takip ve tedavi edilebilmektedir (Senneville et al., 2024). Çalışmamızda bu verileri destekler sonuçlar elde edilmiştir. Hastalara tekli veya çoklu antibiyoterapik ajanlar verilirken en sık tercih edilen ajanın %72,9 oranında florokinolon (bunların içinde en sık moksifloksasin) olduğu kaydedilmiştir (n=94).

Çalışmamız, osteomyelit tedavisinde florokinolonların etkinliğini ve kullanım sıklığını destekleyen literatürdeki bulguları doğrulamaktadır. Özellikle diyabetik hastalarda florokinolonlar gibi oral yolla alınabilen antibiyotiklerin kullanımı, hastaların ayaktan takip ve tedavi edilmesini kolaylaştırabilir.

Güncel kılavuzlara göre ciddi DAE'nun tedavisi, cerrahi tedavi ihtiyacının değerlendirilmesi, periferik arter hastalığının değerlendirilmesi ve varsa acil tedavi ve hem Gram pozitif hem de negatif bakterileri hedef alan ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin uygulanmasından oluşur. Daha sonra antibiyotik tedavisi hem klinik yanıt hem de kültür bulgularına göre ayarlanmalıdır (Schaper et al., 2020). Bununla birlikte, DAE'nda *S. aureus* ve *P. aeruginosa* gibi antibiyotiğe dirençli patojenlerin varlığı daha sık hale gelmektedir (Mougakou, Mastrogianni, Kyziroglou, & Tziomalos, 2023) (Tekin, Sürmeli, Işık, & Karabekmez). Buna bağlı olarak antibiyotik tedavisinin başarısızlık oranı da artmaktadır, 2018). (Tchero et al., 2018). Ülkemiz verilerinde MRSA'nın, enterobakter, psödomonas gibi patojenlerin de yüksek bulunduğu göz önüne alındığında, çalışmamızda tedavide kullanılan ajanların florokinolonlardan sonra %52,7'si (n=68) teikoplanin, %29,5'i (n=38) piperasilin tazobaktam ve %13,2'si (n=17) meropenem olmak üzere en sık kullanılan antibiyotikler olması dikkat çekicidir. Geniş spektrumlu bir karbapenem olan meropenem, DAE'nun yönetimi için onaylanmıştır (Matlock, Garcia, Moussavi, Long, & Liang, 2021). Bu ajanın DAE tedavisinde piperasilin-tazobaktam kadar etkili olduğu düşünülmektedir. Orta-ağır DAE'nda, hem ampirik hem de kültürde üreme olmayan hastalarda Gram negatif basiller de enfeksiyonun önemli bir nedeni olabilir. Bu nedenle, ampirik ve veya kanıt kültür üremesi olmayan hastalarda tedavide geniş spektrumlu antibiyotiklerin seçilmesi ve kültür sonuçlarına göre tedavinin uygun şekilde ayarlanması gerekmektedir. Çalışmamızda bu yönde bir yaklaşımın kabul gördüğünü ve antibiyotik seçiminde Gram negatif basillerin de dikkate alındığını belirtmek, sonuçların daha kapsamlı ve güvenilir olmasını sağlayabilir. Bu, hastaların tedavi edilmesi için daha etkili ve uygun bir yaklaşım sunabilir.

Hastalarda ortalama tedavi süresi $33,64 \pm 21,60$ gün olarak belirlenmiştir. DAE ve/veya sonrası gelişen osteomyelitler için genel öneri 4-6 haftalık bir süre olup (Dym & Zeidan, 2017) bu öneri çalışmamızla uyumlu görünmektedir. Ancak cerrahi müdahalenin rezidüel kemikteki osteomyeliti belirlemedeki sınırlılığı nedeniyle, tedavilerimizin 6 haftaya yakın bir süreyi kapsadığı ve bu süreçte parenteral ve/veya oral tedavinin dikkatli bir şekilde uygulandığı belirlenmiştir.

Tchero ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada, ağır DAE'nda piperasilin-tazobaktamın, ertapenem ve imipenem-silastatin'e üstün olduğu bulunmuştur. Orta şiddetteki enfeksiyonlarda ise bu antibiyotiklerin etkinliklerinin benzer olduğu tespit edilmiştir. (Tchero et al., 2018). Çalışmamızda da cerrahi geçiren ağır DAE hastalarında ve osteomyelitli hastalarda piperasilin-tazobaktam kullanım oranının yüksek olduğu görülmüştür. ($p=0,012$). ($p=0,043$). Bu durum, çalışmamızda etkin tedavilerin kullanılmış olduğunu ve ampirik veya etkene yönelik tedavilerde cerrahi (amputasyon) ihtiyacı olan DAE'nda doğru kararlar verildiğine işaret etmektedir. Piperasilin-tazobaktam kullanım oranının yüksekliği, doğru antibiyotik seçiminin yapıldığını ve bu seçimin hastaların tedavi süreçlerine olumlu yansıdığını göstermektedir. Piperasilin tazobaktam kullanımının anlamlı derecede yüksek bulunması antipsödomonal geniş spektrumlu bir antibiyoterapinin özellikle majör cerrahi gerektiren osteomyelit hastalarında faydalı olabileceğini düşündürülebilir. Çünkü piperasilin tazobaktam, *P. aeruginosa'* ya etkili antipsödomonal bir antibiyotiktir ve DAE'nun sıklıkla bu tür Gram negatif patojenlerle ilişkilendirildiği bilinmektedir. Dolayısıyla cerrahi sonrası olası enfeksiyonların önlenmesi veya tedavisi için etkili bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Ancak bu bulguların daha detaylı bir şekilde incelenmesi ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu çalışmalar piperasilin tazobaktam kullanımının cerrahi sonuçlar üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza ve tedavi planlarını daha iyi optimize etmemize yardımcı olabilir. Bu şekilde, cerrahi geçiren DAE olan hastalarda en etkili antibiyotik tedavi stratejileri belirlenebilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmamızın geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılmış olması, bazı verilerin eksik veya yetersiz olmasına yol açmıştır. Hastaların diyabet süresi gibi önemli bilgilerin eksikliği de bulguların tam olarak yorumlanmasını zorlaştırmıştır.

Ayrıca, tüm hastaların Doppler ultrasonografi sonuçlarına ulaşamamış olmamız, verilerin tam değerlendirilmesini engellemiştir.

7.SONUÇ

Çalışmamızda, diyabetik ayak enfeksiyonlarında baskın cinsiyetin erkek, ortalama yaşın 61, en yaygın komorbiditelerin nefropati ve retinopati olduğu, ağır vakaların %60'ında osteomyelit görüldüğü, baskın mikroorganizmanın *S.aureus* (% 16,3) olduğu, tedavinin medikal tıbbi tedavi ve debridman ile sağlanabildiği, florokinolonların yaygın olarak kullanıldığı ve gerekli hastalarda en sık kullanılan ajanın piperasilin-tazobaktam olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, hastaların %55,8'inin yalnızca medikal antibiyotik tedavisiyle iyileşmesiydi. Ayrıca, daha önce yapılan bir çalışmada, hastaların ampütasyondan ölümden daha fazla korktuğunu belirtmesi, çalışmamızın ne kadar önemli bir yönü olduğunu vurgulamaktadır.

Önümüzdeki yıllarda diyabetin artacağı ve buna bağlı olarak DAE gibi komplikasyonların insidansında yükselme olacağı öngörülmektedir. DAE'nun tedavisinde uzun süreli antibiyotik kullanımı gerekmektedir. Artan antibiyotik direnci ve buna bağlı olarak tedavi seçeneklerinin azalabileceği de göz önüne alındığında, DAE'nda etyoloji, prognoz ve çeşitli antibiyotik tedavilerine yanıt gibi konularda ayrıntılı güncel çalışmalara ihtiyaç olduğu görülür.

Erken şüphe, değerlendirme ve teşhis, sonuçların iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Çalışmamız, tanı, teşhis ve karmaşık mikrobiyoloji alanlarında karşılaşılan bazı zorlukların yanı sıra antimikrobiyal tedaviyle ilgili öneriler sunmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, klinik uygulamalarda kullanılan antibiyotik tercihlerinin değerlendirilmesi ve osteomyelit tedavisindeki protokollerin iyileştirilmesi için önemli bir kaynak olabilir. Bu veriler, klinik kararların desteklenmesinde ve hastaların bakımında daha etkili stratejiler geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır.

Özellikle oral tedavi veya ileri evre DAE'nda uygun ajan, tedavi süresi, etken mikroorganizmalar, cerrahi veya debridman gibi konularda gelecekteki çalışmalar ve araştırmalar için potansiyel alanları vurgulamaktadır. Bu bulgular, ağır DAE ve osteomyeliti olan hastalarda tedavi stratejilerinin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.

8.KAYNAKÇA

- Aamir, A. H., Nasir, A., Jadoon, M. Z., Mehmood, K., & Ali, S. S. (2011). Diabetic foot infections and their management in a tertiary care hospital. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 23(1), 58-62.
- Ahluwalia, R., Maffulli, N., Lázaro-Martínez, J. L., Kirketerp-Møller, K., & Reichert, I. (2021). Diabetic foot off loading and ulcer remission: exploring surgical off-loading. *The Surgeon*, 19(6), e526-e535.
- Akyüz, S., Mutlu, A. B. B., Güven, H. E., Başak, A. M., & Yılmaz, K. B. (2023). Elevated HbA1c level associated with disease severity and surgical extension in diabetic foot patients. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 29(9), 1013.
- Apriani, R., Dahlia, D., & Kurnia, D. A. (2023). Penggunaan Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) terhadap Diabetic Foot Ulcer. *Journal of Telenursing (JOTING)*, 5(1), 1040-1049.
- Armstrong, D. G., Boulton, A. J., & Bus, S. A. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2367-2375.
- Blume, P. A., Walters, J., Payne, W., Ayala, J., & Lantis, J. (2008). Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes care*, 31(4), 631-636.
- Bowler, P., Duerden, B., & Armstrong, D. G. (2001). Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical microbiology reviews*, 14(2), 244-269.
- Boyanova, L., & Mitov, I. (2013). Antibiotic resistance rates in causative agents of infections in diabetic patients: rising concerns. *Expert review of anti-infective therapy*, 11(4), 411-420.
- Bozkır, M. A. (2020). İdrar Yolu Enfeksiyonlarından İzole Edilen Escherichia Coli Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilleri, Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üretimi ve Biyofilm Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Demir, T., Akıncı, B., & Yeşil, S. (2007). Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 21(1), 63-70.
- Brandt, S. L., Wang, S., Carrasco, S., DeJani, N., Glosson-Byers, N., & Serezani, C. H. (2016). Aberrant localized LTB4 production exacerbates methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin infection in diabetic mice. *The Journal of Immunology*, 196(1_Supplement), 200.215-200.215.
- Butalia, S., Palda, V. A., Sargeant, R. J., Detsky, A. S., & Mourad, O. (2008). Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *Jama*, 299(7), 806-813.
- Byren, I., Peters, E., Hoey, C., Berendt, A., & Lipsky, B. (2009). Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 10(18), 3033-3047.
- Canter, H. İ., Sönmez, E., Kayıççoğlu, A., & Özgür, F. (2015). Diyabetik Ayak ve Cerrahi Tedavisi. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk Plast Surg)*, 11(2).
- Chai, W. S., Cheun, J. Y., Kumar, P. S., Mubashir, M., Majeed, Z., Banat, F., . . . Show, P. L. (2021). A review on conventional and novel materials towards heavy metal adsorption in wastewater treatment application. *Journal of Cleaner Production*, 296, 126589.
- Chastain, C. A., Klopfenstein, N., Serezani, C. H., & Aronoff, D. M. (2019). A clinical review of diabetic foot infections. *Clinics in podiatric medicine and surgery*, 36(3), 381-395.
- Clayton Jr, W., & Elasy, T. A. (2009). A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clinical diabetes*, 27(2), 52-58.
- Cook, J. J., & Simonson, D. C. (2012). Epidemiology and health care cost of diabetic foot problems. *The diabetic foot: medical and surgical management*, 17-32.
- Delamaire, M., Maugeudre, D., Moreno, M., Le Goff, M. C., Allannic, H., & Genetet, B. (1997). Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic Medicine*, 14(1), 29-34.
- Demirkol, D., Aktaş, Ş., Özcan, T., Tannier, X., & Erol, Ç. S. (2022). Analysis of risk factors for amputation in patients with diabetic foot ulcers: a cohort study from a tertiary center. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 56(5), 333.

- Dinh, T., Snyder, G., & Veves, A. (2010). Review papers: current techniques to detect foot infection in the diabetic patient. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 9(1), 24-30.
- Dym, H., & Zeidan, J. (2017). Microbiology of acute and chronic osteomyelitis and antibiotic treatment. *Dent Clin North Am*, 61(2), 271-282.
- Eggers, P. W., Gohdes, D., & Pugh, J. (1999). Nontraumatic lower extremity amputations in the Medicare end-stage renal disease population. *Kidney international*, 56(4), 1524-1533.
- Eroğlu, N. (2018). DIABETES MELLITUS'UN KOMPLİKASYONLARI. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, 1(2), 6-12.
- Ertugrul, B., Oncul, O., Tulek, N., Willke, A., Saçar, S., Tunccan, O., . . . Turhan, O. (2012). A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 31, 2345-2352.
- Ertuğrul, B., Uçkay, I., Schöni, M., Peter-Riesch, B., & Lipsky, B. A. (2020). Management of diabetic foot infections in the light of recent literature and new international guidelines. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(4), 293-305.
- Gandhi, C., Kadam, P., Kamepalli, V., & Kadam, Y. (2019). PEDIS grading and its role in diabetic foot ulcer management. *International Surgery Journal*, 6(7), 2548-2552.
- Gangwar, A., Kumar, P., Singh, R., & Kush, P. (2021). Recent advances in mupirocin delivery strategies for the treatment of bacterial skin and soft tissue infection. *Future Pharmacology*, 1(1), 80-103.
- Gardner, S. E., Hillis, S. L., Heilmann, K., Segre, J. A., & Grice, E. A. (2013). The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*, 62(3), 923-930.
- Ghotaslou, R., Memar, M. Y., & Alizadeh, N. (2018). Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *Journal of wound care*, 27(7), 434-441.
- Giurato, L., Meloni, M., Izzo, V., & Uccioli, L. (2017). Osteomyelitis in diabetic foot: a comprehensive overview. *World journal of diabetes*, 8(4), 135.
- Hobizal, K. B., & Wukich, D. K. (2012). Diabetic foot infections: current concept review. *Diabetic foot & ankle*, 3(1), 18409.
- Huang, Y., Cao, Y., Zou, M., Luo, X., Jiang, Y., Xue, Y., & Gao, F. (2016). A comparison of tissue versus swab culturing of infected diabetic foot wounds. *International journal of endocrinology*, 2016.
- Hüasers, J., Hafer, G., Heggemann, J., Wiemeyer, S., John, S. M., & Hübner, U. (2020). Predicting the amputation risk for patients with diabetic foot ulceration—a Bayesian decision support tool. *BMC medical informatics and decision making*, 20, 1-10.
- Jafar, N., Edriss, H., & Nugent, K. (2016). The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *The American journal of the medical sciences*, 351(2), 201-211.
- Jeffcoate, W. J., & Lipsky, B. A. (2004). Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clinical Infectious Diseases*, 39(Supplement_2), S115-S122.
- Kono, S., Nakagawachi, R., Arata, J., & Lipsky, B. (2014). Massive gas forming gangrene in a diabetic foot infection. *Clin Res Foot Ankle*, 2, 4.
- Kwon, K. T., & Armstrong, D. G. (2018). Microbiology and antimicrobial therapy for diabetic foot infections. *Infection & chemotherapy*, 50(1), 11.
- Lam, K., Van Asten, S. A., Nguyen, T., La Fontaine, J., & Lavery, L. A. (2016). Diagnostic accuracy of probe to bone to detect osteomyelitis in the diabetic foot: a systematic review. *Clinical Infectious Diseases*, 63(7), 944-948.
- Lavery, L. A., Armstrong, D. G., Murdoch, D. P., Peters, E. J., & Lipsky, B. A. (2007). Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clinical Infectious Diseases*, 44(4), 562-565.
- Lavery, L. A., Armstrong, D. G., Wunderlich, R. P., Mohler, M. J., Wendel, C. S., & Lipsky, B. A. (2006). Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes care*, 29(6), 1288-1293.
- Lázaro-Martínez, J. L., Aragón-Sánchez, J., & García-Morales, E. (2014). Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes care*, 37(3), 789-795.

- Leichter, S. B., Allweiss, P., Harley, J., Clay, J., Kuperstein-Chase, J., Sweeney, G. J., & Kolkin, J. (1988). Clinical characteristics of diabetic patients with serious pedal infections. *Metabolism*, *37*(2), 22-24.
- Lipsky, B. A., Aragón-Sánchez, J., Diggle, M., Embil, J., Kono, S., Lavery, L., . . . Peters, E. J. (2016). IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, *32*(Suppl 1), 45-74.
- Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Cornia, P. B., Pile, J. C., Peters, E. J., Armstrong, D. G., . . . Karchmer, A. W. (2012). 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*, *54*(12), e132-e173.
- Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Deery, H. G., Embil, J. M., Joseph, W. S., Karchmer, A. W., . . . Norden, C. (2006). Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plastic and reconstructive surgery*, *117*(7S), 212S-238S.
- Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Embil, J., & De Lalla, F. (2004). Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *20*(S1), S56-S64.
- Lipsky, B. A., Giordano, P., Choudhri, S., & Song, J. (2007). Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *60*(2), 370-376.
- Lynar, S. A., Robinson, C. H., Boutlis, C. S., & Commons, R. J. (2019). Risk factors for mortality in patients with diabetic foot infections: a prospective cohort study. *Internal medicine journal*, *49*(7), 867-873.
- Macdonald, K. E., Boeckh, S., Stacey, H. J., & Jones, J. D. (2021). The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC infectious diseases*, *21*, 1-10.
- Majeed, A., Mushtaq, A., Iftikhar, A., Zahid, U., Malik, M. N., Razzaq, F., & Al Mohajer, M. (2019). Role of inflammatory markers in diagnosing diabetic foot infection: a meta-analysis. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, *27*(5), 251-259.
- Mathes, S. J., FENG, L.-J., & Hunt, T. K. (1983). Coverage of the infected wound. *Annals of Surgery*, *198*(4), 420-429.
- Matlock, A., Garcia, J. A., Moussavi, K., Long, B., & Liang, S. Y.-T. (2021). Advances in novel antibiotics to treat multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Internal and Emergency Medicine*, *16*(8), 2231-2241.
- Moallemi, S. K., Niroomand, M., Tadayon, N., Forouzanfar, M. M., & Fatemi, A. (2020). Diagnostic value of erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in detecting diabetic foot osteomyelitis; a cross-sectional study. *Archives of Academic Emergency Medicine*, *8*(1).
- Mougakou, E., Mastrogianni, E., Kyziroglou, M., & Tziomalos, K. (2023). The role of novel antibiotics in the Management of Diabetic Foot Infection. *Diabetes Therapy*, *14*(2), 251-263.
- Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., & Zinman, B. (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, *32*(1), 193-203.
- Ndosi, M., Wright-Hughes, A., Brown, S., Backhouse, M., Lipsky, B. A., Bhogal, M., . . . Nixon, J. (2018). Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabetic Medicine*, *35*(1), 78-88.
- Neves, J. M., Duarte, B., Pinto, M., Formiga, A., & Neves, J. (2019). Diabetic foot infection: causative pathogens and empiric antibiotherapy considerations—the experience of a tertiary center. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, *18*(2), 122-128.
- Noor, S., Zubair, M., & Ahmad, J. (2015). Diabetic foot ulcer—a review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *9*(3), 192-199.
- Noorsyawala, R., Yusufa, F. J., Dahlan, K., & Dewib, R. M. (2020). PEDIS Classification in Diabetic Foot Ulcers Patients. *Journal of Indonesian Society for Vascular and Endovascular Surgery*, *1*(2), 2715-1239.

- Oto, M. (2008). Diagnosis of Chronic Osteomyelitis and Value of Medical-surgical Treatment Combination. *Pamukkale Medical Journal*(1), 50-58.
- Özbayer, C., Yağcı, E., & Kurt, H. (2018). Obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci arasındaki bağlantı: İnflamasyon. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1(2), 27-36.
- Paraskevas, K. I., Baker, D. M., Pompella, A., & Mikhailidis, D. P. (2008). Does diabetes mellitus play a role in restenosis and patency rates following lower extremity peripheral arterial revascularization? A critical overview. *Annals of vascular surgery*, 22(3), 481-491.
- Pehlivanoğlu, F., Yaşar, K. K., & Şengöz, G. (2011). Diyabetik Ayak İzolatlarındaki Direncin Toplum ve Yoğun Bakım Ünitesi Dirençleriyle Karşılaştırılması. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*, 49(4).
- Peterson, N., Widnall, J., Evans, P., Jackson, G., & Platt, S. (2017). Diagnostic imaging of diabetic foot disorders. *Foot & Ankle International*, 38(1), 86-95.
- Pitocco, D., Spanu, T., Di Leo, M., Vitiello, R., Rizzi, A., Tartaglione, L., . . . Zaccardi, F. (2019). Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 23.
- Pittet, D., Wyssa, B., Herter-Clavel, C., Kursteiner, K., Vaucher, J., & Lew, P. D. (1999). Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Archives of Internal Medicine*, 159(8), 851-856.
- Prompers, L., Huijberts, M., Schaper, N., Apelqvist, J., Bakker, K., Edmonds, M., . . . Mauricio, D. (2008). Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*, 51, 1826-1834.
- Ramakant, P., Verma, A., Misra, R., Prasad, K., Chand, G., Mishra, A., . . . Mishra, S. (2011). Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia*, 54, 58-64.
- Schaper, N. C., van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Hinchliffe, R. J., Lipsky, B. A., & Board, I. E. (2020). Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease
- Senneville, É., Albalawi, Z., van Asten, S. A., Abbas, Z. G., Allison, G., Aragón-Sánchez, J., . . . Oz, O. (2024). IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 40(3), e3687.
- Senneville, E., Lombart, A., Beltrand, E., Valette, M., Legout, L., Cazaubiel, M., . . . Fontaine, P. (2008). Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes care*, 31(4), 637-642.
- Serban, D., Papanas, N., Dascalu, A. M., Stana, D., Nicolae, V. A., Vancea, G., . . . Balasescu, S. A. (2021). Diabetic retinopathy in patients with diabetic foot ulcer: A systematic review. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 20(2), 98-103.
- Soldevila-Boixader, L., Fernandez, A. P., Laguna, J. M., & Uckay, I. (2023). Local antibiotics in the treatment of diabetic foot infections: a narrative review. *Antibiotics*, 12(1), 124.
- Sotto, A., Richard, J.-L., Jourdan, N., Combescure, C., Bouziges, N., Lavigne, J.-P., & Foot, N. U. H. W. G. o. t. D. (2007). Miniaturized oligonucleotide arrays: a new tool for discriminating colonization from infection due to *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers. *Diabetes care*, 30(8), 2051-2056.
- Tang, W., Zhao, Y., Cheng, Z., Xu, J., Zhang, Y., & Liu, X. (2023). Risk factors for diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Vascular*, 17085381231154805.
- Tekin, F., Sürmeli, M., Işık, E., & Karabekmez, F. E. Wagner Evre III ve IV Diyabetik Ayak Ülserlerinin Mikrobiyolojik Değerlendirmesi. *Abant Medical Journal*, 6(2), 38-47.
- Terzi, M., Cengiz, N., & Onar, M. K. (2009). Diyabetik nöropati. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 21(1).
- Tchero, H., Kangambega, P., Noubou, L., Becsangele, B., Fluieraru, S., & Teot, L. (2018). Antibiotic therapy of diabetic foot infections: A systematic review of randomized controlled trials. *Wound Repair and Regeneration*, 26(5), 381-391.
- Thaarup, I. C., Iversen, A. K. S., Lichtenberg, M., Bjarnsholt, T., & Jakobsen, T. H. (2022). Biofilm survival strategies in chronic wounds. *Microorganisms*, 10(4), 775.

- Tigen, e. t., & Mülazımoğlu, I. (2016). Ortopedik Enfeksiyonlarda Laboratuvar, Mikrobiyolojik Tanı ve Antibiyotik Tedavisi. *Turkiye Klinikleri Orthopaedics and Traumatology-Special Topics*, 9(4), 9-14.
- Türeyen, a. (2019). Diyabetik Ayakta Yeni Güncel Arayışlar ve Bakım Yönetimi. *Turkiye Klinikleri Internal Medicine Nursing-Special Topics*, 5(1), 75-83.
- Uçkay, I., Aragon-Sanchez, J., Lew, D., & Lipsky, B. A. (2015). Diabetic foot infections: what have we learned in the last 30 years? *International Journal of Infectious Diseases*, 40, 81-91.
- Uçkay, I., Gariani, K., Pataky, Z., & Lipsky, B. A. (2014). Diabetic foot infections: state-of-the-art. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(4), 305-316.
- Uygur, M. M., & Yavuz, D. G. (2017). Diyabet tanısı ve sınıflandırılması. *Turkiye Klinikleri J Nutr Diet Special Topics*, 3(3), 120-129.
- Uzun, G., Mutluođlu, M., Ülçay, A., Ay, H., Memis, A., Karakas, A., . . . Turhan, V. (2015). Diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle piperasilin/tazobactam tedavisi alan hastalarda nötropeni insidansı: retrospektif kohort çalışma. *Hemoglobin*, 11, 1.3.
- Varaiya, A. Y., Dogra, J. D., Kulkarni, M. H., & Bhalekar, P. N. (2008). Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in diabetic foot infections. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 51(3), 370-372.
- Vardakas, K. Z., Horianopoulou, M., & Falagas, M. E. (2008). Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: an analysis of data from randomized controlled trials. *Diabetes research and clinical practice*, 80(3), 344-351.
- Wukich, D. K., Raspovic, K. M., & Suder, N. C. (2018). Patients with diabetic foot disease fear major lower-extremity amputation more than death. *Foot & ankle specialist*, 11(1), 17-21.
- Zhang, L., Fu, G., Deng, Y., Nong, Y., Huang, J., Huang, X., . . . Zhang, W. (2023). Risk factors for foot ulcer recurrence in patients with comorbid diabetic foot osteomyelitis and diabetic nephropathy: A 3-year follow-up study. *International wound journal*, 20(1), 173-182
- Zhang, W.-Q., Tang, W., Hu, S.-Q., Fu, X.-L., Wu, H., Shen, W.-Q., & Chen, H.-L. (2022). C-reactive protein and diabetic foot ulcer infections: A meta-analysis. *Journal of Tissue Viability*, 31(3), 537-543.