

# Diyabetik Ayak ve İnfeksiyonu

M. Bülent Ertuğrul<sup>1</sup>, Selçuk Baktıroğlu<sup>2</sup>, Murat Aksoy<sup>2</sup>, Semra Çalangu<sup>1</sup>

## Giriş

Ayak infeksiyonları diyabetik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu infeksiyonların ekonomik, sosyal ve kişisel maliyetleri de oldukça fazladır. ABD’de diyabetik hastaların hastaneye başvurularının en az %20’sinde sebep ayak sorunlarıdır (1). Aynı ülkede alt ekstremitte amputasyonlarının başta gelen nedeni de diyabetik ayak infeksiyonlarıdır ve bu oran %50-70 arasında değişmektedir (1,2). Almanya’da da travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının %72’sinin nedeni diyabet olarak gösterilmektedir. Bu oran diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında 22 kat fazladır (3). Gerçekten, diyabetik hastaların yaklaşık dörtte birinin yaşamlarının herhangi bir döneminde alt ekstremitte infeksiyonu geçirdikleri ve bunların da yaklaşık %15-20’sinin amputasyonla sonuçlandığı bilinmektedir. Bugün ABD’de diyabet olan hastalarda ayak yaralarının tedavi maliyetinin yıllık 1 milyar dolara ulaştığı bildirilmektedir (4).

Ayak ülserlerinin prevalans ve insidansı konusunda kesin veriler elde etmek çok güç olsa da, İngiltere’de yapılmış toplum anketlerinde, diyabeti olan kişilerin %5.3-7.4’ünde ya aktif ülser ya da eski ülser öyküsü vardır ve herhangi bir diyabetik kişi için ömrü boyunca bu risk oranının %15 olduğu belirtilmektedir (5).

Ülkemizde de yaşlı nüfusun artmasına bağlı olarak diyabetli hasta sayısı geçmiş yıllara göre hızla artmakta ve buna bağlı olarak diyabetik ayak ve infeksiyonlarının sayısında belirgin artış gözlenmektedir. Ülkemizde 2000 yılında 20 yaş üzeri erişkinlerde yapılan bir çalışmada tip II diabetes mellitus prevalansı %7.2 olarak bildirilmiştir (6). Bu hastaların %5-7’sinde ayak patolojisi gelişeceği düşünüldüğünde en az 200 000-300 000 insanın bu sorunla karşı karşıya olduğu hesaplanabilir. Bugün bu işle ilgilenen hekim sayısının yetersizliği ve diyabetik hastalarda oluşan infeksiyonların kolay tedavi edilemeyeceğine ilişkin eski inanış nedeniyle ayak infeksiyonu olan hastalara kesin bir tedavi biçimi olarak amputasyon önerilmektedir. Bu nedenle soruna yönelik politikaların geliştirilmesi acil bir durum olarak karşımızda durmaktadır. Bu yazı sorunun çözümüne katkı sağlamak amacıyla yazılmıştır.

## Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Gelişiminin Fizyopatolojisi

Diyabetik hastalarda ayak infeksiyonlarına duyarlılığın artmış olması, birkaç faktöre bağlıdır. Bağışıklık sisteminin yetersizliği (nötrofil fonksiyon yetersizliği gibi), nöropati ve

vasküler yetmezlik bu faktörlerin en önemlileridir. Aynı faktörler bu grupta gözlenen iyileşmenin zayıf oluşunda da önemli rol oynamaktadır (1). Daha önceleri vasküler yetmezliğin infeksiyonun oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmekteydi. Gerçekten de yapılan çalışmalara göre, diyabet tanısı konulduktan 10-15 yıl sonra hastaların %50-85’inde vaskülopati gelişmekte ve hastalar vasküler cerrahi için aday konumuna gelmektedirler (7,8). Günümüzde ise diyabetik ayak infeksiyonu gelişiminde en önemli faktörün nöropati olduğu kabul edilmektedir. Nöropati ayak sorunları olan hastalarda diyabetin metabolik dengesizliği ve sinirlerde mikrovasküler sorunlar nedeniyle oluşmaktadır (2,9). Ayağın intrinsek kaslarını etkileyen motor nöropati, pençe ayak ve çekiç parmak gibi deformitelere yol açar (10). Bu deformiteler ayak üzerinde ağırlığın yanlış dağılımı sonucu, ayakkabı ile temas eden ayak bölgelerinde artmış basınç ve travmaya neden olur. Ayrıca duysal nöropati nedeni ile, hastalarda duysal iletimin azalması sonucu farkına varılmadan mekanik veya termal yaralanmaya maruz kalınması, deri ülserlerinin gelişmesine yol açar. Nöropati ile birlikte tıkaçıcı olmayıp fonksiyonel olan mikrovasküler sorunlar doku beslenmesinin bozulmasına yol açar. Bu hastalarda ateroskleroz erken yaşta başlar, çabuk ilerler ve multisegmenter dağılım göstererek makrovasküler hasarın oluşmasına neden olur. Mikro ve makrovasküler hasarın oluşması ile dokuda iskemi gelişmesi kaçınılmazdır. Ayrıca bu hastalardaki otonom nöropatiye bağlı aşırı kuruluk ve deride çatlamlar, eklem hareketinde kısıtlılık, yumuşak dokularda glikoz regülasyon bozukluğuna bağlı glikozillenme ve buna bağlı olarak oluşan hiperkeratoz, ülser gelişimi için diğer yardımcı faktörlerdir. Bu ülser bölgeleri bakterilerin yerleşmesi için oldukça elverişli alanlardır (Şekil 1).

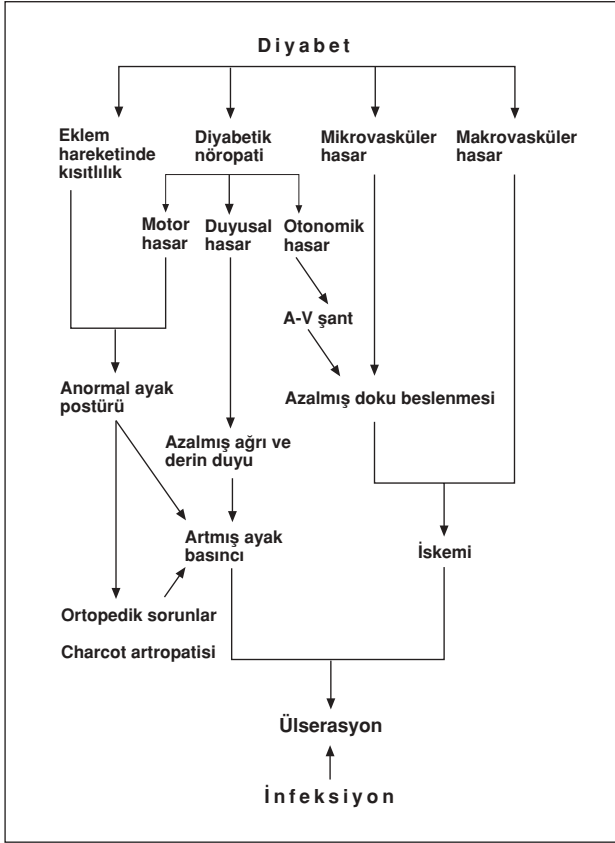
Boyko ve arkadaşları (12), 749 diyabetik hastada diyabetik ayak ülseri gelişimi için bağımsız risk faktörlerini araştırdıklarında, sırasıyla nöropati gelişimi, geçmişte ayak ülseri veya amputasyon öyküsü olması, şeker regülasyonunun insülin kullanımına gereksinim duyulacak kadar bozulması, Charcot eklemi deformitesinin gelişmesi, ideal kilodan 20 kg fazlası olma, kan glikoz regülasyonunun bozuk olması, eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olması ve diyabetik oftalmopatinin gelişmiş olmasını ayak ülseri gelişimi için risk faktörleri olarak bildirmişlerdir. Nöropati, ayak infeksiyonu için önemli yatıklaştırıcı faktördür ve kan şekeri regülasyonu iyi olmayan hastalarda nöropati gelişimi artmaktadır.

Diyabetik nöropati için risk faktörlerini iki ana başlıkta toplayabiliriz (13).

- Değiştirilemez faktörler: İleri yaş, uzun süreli diyabet varlığı, HLA DR 3 ve HLA DR 4 genotip, uzun boylu olma.
- Değiştirilebilir faktörler: Hiperglisemi, hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyi, sigara ve alkol kullanımı.

(1) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul



Şekil 1. Diyabetik ayak infeksiyonunun fizyopatolojisi (Kaynak 11'den modifiye edilerek alınmıştır).

### Diyabetik Ayak Patolojisinde Sınıflama Önerileri

Sınıflamalar üç önemli amaca hizmet etmektedir. Birincisi tedavi planlarının standardizasyonu, ikincisi bu tür hastaların tedavilerini düzenleyen doktorlar arasında iletişimin sağlanması, üçüncüsü ise tedavinin devamı sırasında oluşacak olumlu veya olumsuz değişikliklerin belirlenmesidir (14).

Sınıflama yapılrken dört önemli soruya yanıt aranır: Yara yerinin derinliği parsiyel mi, yoksa tam kat mı? İnfeksiyon var mı? Kemik tutulumu var mı? İskemi var mı ve varsa ne derecede?

1981 yılında Wagner (15) tarafından geliştirilen sınıflama bu konuda önemli sınıflamalardan birisidir (Tablo 1). Bu şema lezyonun derinliğine dayanan, ülserin bulunmadığı ülser için risk taşıyan ayaktan bütün bir ayağın gangrenine kadar değişen altı basamağı içermektedir. Bu sınıflamanın eksik tarafı iskemiye değinilmemesidir.

### PEDIS Sınıflaması (16)

Wagner sınıflaması dışında pek çok sınıflama yapılmış olmasına karşın, Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu tarafından 2003 yılında açıklanan uzlaşma raporunda doku beslenmesi (Perfusion), yaygınlık/büyükük (Extent/size), derinlik/doku kaybı (Depth/tissue loss), infeksiyon (Infection) ve duyu (Sensation) değerlendirmeleri sonucu skorlama ile yapılan PEDIS sınıflaması uygulamaya sokulmuştur.

### Doku Beslenmesi (Perfusion)

*Evre 1:* Etkilenen ayakta periferik arter hastalığı (PAH) belirtilerinin olmamasına ek olarak:

- Palpabl dorsalis pedis veya posterior tibial arter
- "Ankle-brachial index" 0.9-1.1 veya "toe-brachial index" > 0.6
- Transkutanöz O<sub>2</sub> basıncı (TcPO<sub>2</sub>) > 60 mmHg

*Evre 2:* PAH belirtileri var, ancak ciddi iskemi yok. Claudicatio intermittens (kesik topallama) var.

- "Ankle-brachial index" < 0.9 fakat sistolik ayak bileği basıncı > 50 mmHg
- "toe-brachial index" < 0.6 fakat sistolik ayak parmağı basıncı > 30 mmHg
- TcPO<sub>2</sub> 30-60 mmHg

*Evre 3:* Ciddi iskemi varlığı

- Sistolik ayak bileği basıncı < 50 mmHg veya sistolik ayak parmağı basıncı < 30 mmHg
- TcPO<sub>2</sub> < 30 mmHg

### Yaygınlık/Büyükük (Extent/Size)

Eğer olanaklı ise debridman sonrası yara boyutları cm<sup>2</sup> olarak belirlenmelidir. Ülserin dış sınırları ülseri çevreleyen sağlam deriden itibaren ölçülmelidir.

### Derinlik/Doku Kaybı (Depth/Tissue Loss)

*Evre 1:* Yüzeysel tam kat ülser (dermisten daha derin dokulara penetre olmamış).

*Evre 2:* Derin ülser (dermisten altında, subkutan yapılara penetre olmuş, fasya, kas veya tendon tutulumu var).

*Evre 3:* "Probing to bone" (kemik sondajı=ucu künt aletle kemiğe dokunulabilmesi) yöntemi veya direkt bakı ile kemik ve eklemi de içerecek şekilde ayağın bütün katlarının tutulduğunun belirlenmesi (Resim 1).

### İnfeksiyon (Infection)

*Evre 1:* İnfeksiyon belirti ve bulguları yok.

*Evre 2:* İnfeksiyon sadece deri ve deri altı dokuları tutmuş (derin doku tutulumu veya sistemik bulgular yok), sayılan şu bulgulardan en az ikisi var: lokal şişlik veya indürasyon, ülser

Tablo 1. Ayak Lezyonlarında Wagner Sınıflaması (15)

<b>Evre 0:</b>	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için risk)
<b>Evre 1:</b>	Derin dokulara yayılımın olmadığı yüzeysel ülser
<b>Evre 2:</b>	Tendon, kemik, ligament veya eklemi içeren derin ülser
<b>Evre 3:</b>	Apse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
<b>Evre 4:</b>	Parmakları ve/veya metatarsı kapsayan gangren
<b>Evre 5:</b>	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve/veya ayağın bütünü gangreni



**Resim 1.** “Probing to bone” yöntemi ile ülser belirlenmesi (Kaynak 11 eğitim CD’sinden alınmıştır).

çevresinde 0.5-2 cm’den büyük eritem, lokal yumuşaklık veya ağrı, lokal sıcaklık artışı, pürülan akıntı. Deride inflamatuvar yanıt oluşturabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır (travma, gut artriti, akut Charcot osteoartropatisi, kırık, tromboz, venöz staz gibi).

**Evre 3:** İki cm’den büyük eritem ve yukarıda sayılan belirtilerden en az birisinin olması veya infeksiyonun deriden daha derin yapıları tutması, apse, osteomyelit, septik artrit, fasiit, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) belirtileri yok.

**Evre 4:** SIRS belirtileri ile beraber herhangi bir ayak infeksiyonu.

#### **Duyu (Sensation)**

**Evre 1:** Etkilenen ayakta duyu kaybı yok.

**Evre 2:** Etkilenen ayakta duyu kaybı var (ayağın plantar yüzeyinde üç bölgenin en az ikisinde 10 gr ağırlık veren monoflanmanlar ile belirlenmiş bası duyusunun yokluğu).

Bu test, Semmes-Weinstein (SW) flamanları ile yapılır. Farklı kalınlıkta monoflanmanlar kalından inceye doğru sırayla deriye dik olarak bastırılır. Farklı cilt bölgelerinde, deriye dokunmanın hasta tarafından algılandığı flaman kalınlığı kaydedilerek derinin duyu haritası çıkarılır.

#### **Diyabetik Ayakta Osteomyelit**

Diyabetik ayak infeksiyonlarının ileri evrelerinde osteomyelit önemli bir sorun olarak karşımıza çıkar (15). Osteomyelit genellikle bitişik yumuşak dokudaki infeksiyonun alttaki kemiğe yayılması ile gelişmektedir. Bildirilmiş pek çok seride ayak infeksiyonu olan diyabetik hastaların yaklaşık 1/3’ünde osteomyelite ait kanıtlar bulunmuştur ve diyabetik ayak ülseri bulunan seçilmiş grup üzerinde yapılan bir çalışmada ise hastaların 2/3’ünde osteomyelit saptanmıştır (2). Diyabet, infeksiyon ile ilişkili olmayan osteopatinin en sık nedenidir ve ayak

en sık tutulan bölgedir. Kemik infeksiyonu ile infeksiyon dışı nöropatik kemik lezyonlarını birbirinden ayırmak bazen son derece zor olabilir. Diyabetik hastalardaki tüm kemik lezyonlarının osteomyelit olarak değerlendirilmesi yanlıştır.

Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu diyabetik ayak osteomyelitinin tanısında henüz bir uzlaşma olmadığını belirtmektedir (11). Osteomyelit tanısını koymada ilk yaklaşım klinik değerlendirmedir. İki klinik bulgu osteomyelit varlığını düşündürür. Birincisi, geniş ve derin ülserasyon varlığında, alttaki kemiğin infekte olma olasılığı yüksektir. Newman ve arkadaşları (17), 2 cm²’den geniş ülser alanının osteomyelit tanısında %56 duyarlılığının ve %92 özgüllüğünün olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde, 3 mm’den derin ülserlerde de sığ ülserlere oranla daha fazla osteomyelit (%82’ye karşılık %33) görüldüğü

bildirilmiştir. Ülser derinliğini ölçmede en önemli klinik değerlendirme “probing to bone” yöntemidir (Resim 1) (18). Tanıda yardımcı ikinci klinik bulgu ise eritrosit sedimentasyon hızıdır (ESH). Yine Newman ve arkadaşları (17), ayak ülseri olan hastalarda ESH arttıkça osteomyelit olasılığının arttığını bulmuşlar ve ESH saatte 70 mm’nin üzerinde olan hastaların %100’ünde osteomyelit olduğunu saptamışlardır. Kaleta ve arkadaşları (19) da diyabetik ayak infeksiyonu olan hastalarda ESH’nin 70 mm/saat ve üzerinde olmasının osteomyelit tanısında duyarlılığının %89.5, özgüllüğünün ise %100 olduğunu bildirmişlerdir.

Klinik değerlendirme dışında direkt ayak grafisi, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi, üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme osteomyelit tanısında kullanılacak yöntemler olarak sayılabilir (2,20-24).



**Resim 2.** Wagner sınıflamasına göre evre 0 ayak lezyonu (9).



**Resim 3.** Wagner sınıflamasına göre evre 1 ayak lezyonu (Yüzeysel ülser infekte olabilir veya olmayabilir. Dr. Selçuk Baktıroğlu'nun arşivinden).

### Diyabetik Ayak Tedavisi

Hasta ile ilk kez karşılaşıldığında en doğru yaklaşım hastanın tüm sistemik muayenesinin yapılarak diyabetin tüm komplikasyonları açısından hastayı genel bir değerlendirmeye almaktır. Daha sonra ayak hasarının belirlenmesi ve belirlenecek sınıflamaya göre tedavi şemasının çıkartılması gerekmektedir. Ayak muayenesinde, deri bütünlüğü, vasküler yapının durumu, ayağın yapısı ve nörolojik duyarlılık kontrol edilmelidir. İlk aşamada amaç infeksiyonun önlenmesi, infeksiyon gelişmiş olan hastada ise amaç amputasyonun önlenmesidir (25).

**Tablo 2. Yüzeysel Ayak Ülserli 107 Hastanın Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler (28)**

Üreyen Bakteriler	Sayı	(%)
<i>S. aureus</i>	59	(26.7)
Koagülaz-negatif stafilokoklar	45	(20.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	21	(9.5)
<i>S. agalactiae</i>	15	(6.8)
Diğer streptokoklar	16	(7.2)
<i>E. coli</i>	7	(3.2)
<i>Klebsiella</i> spp.	12	(5.4)
<i>Enterobacter</i> spp.	8	(3.6)
<i>Enterobacteriaceae</i> ve nonfermentatif		
Gram-negatif çomaklar	17	(7.7)
<i>Corynebacterium</i> spp.	7	(3.2)
<i>Bacillus</i> spp.	3	(1.4)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	7	(3.2)
Diğer anaeroplara	5	(2.3)
Toplam	210	(100)

Minimal hasar bulunması durumunda (örneğin Wagner 0) koruyucu tedavi uygulanır (Resim 2). Koruyucu tedavide var olan diyabetin tedavisi, uygun ayak bakımı ve ayak üzerine uygulanan basıncın azaltılmasına yönelik önlemler (ayakların temiz tutulması, kuru ayağa yumuşatıcılar sürülmesi, uygun, bası yapmayan ortopedik ayakkabılar kullanılması, gerekiyorsa koltuk değnekleri veya tekerlekli sandalye kullanımı vb.) önerilmektedir (4,25). Bu dönemde hasta eğitim programları düzenlenmeli ve hastalara ayak bakımı konusunda eğitim verilmelidir. Eğer kallus oluşumu varsa kallusun debridmanı çoğu zaman gereklidir ve kallusun altında farkına varılmayan bir ülserasyonu açığa çıkarır (14,25).

Wagner evre 1 lezyonları sıklıkla nekrotik doku temeli olan yüzeysel ülserlerdir (Resim 3). Kronik ülser hipoksik, asidik ve hipoglisemiktir. Yumuşak doku myofibril kontraksiyonu yaranın kapanması için yeterli değildir. Nekrotik doku hem epitelizasyonu inhibe eder, hem de bakteri çoğalması için uygun ortam sağlar. Bu nedenle debridman çok önemlidir. Debridmanda amaç kronik yarayı akut ve temiz yara şekline dönüştürmektir (14). Bu durumdaki bir hastanın genellikle hastaneye yatması gerekmez. Ancak düzenli aralıklarla poliklinik kontrolüne gelerek tekrarlayan debridmanlar uygulanmalıdır (25). Debridman sırasında nekrotik doku, yara çevreleyen hiperkeratotik doku ve eğer yara infekte ise infekte alan uzaklaştırılmalıdır. Debridman sonrasında yara iyileşmesini kolaylaştırmak amacı ile ıslak-nemli pansuman materyali kullanılmalıdır. Bu dönemde ülser infekte olabilir veya olmayabilir. Eğer infekte değilse ülser alanın yeterince kanlanıp kanlanmadığı kontrol edilmelidir. Nabızlar palpe edilir, Doppler ultrasonografi ile damarların açık olup olmadığına bakılır. Ar-

yonu yaranın kapanması için yeterli değildir. Nekrotik doku hem epitelizasyonu inhibe eder, hem de bakteri çoğalması için uygun ortam sağlar. Bu nedenle debridman çok önemlidir. Debridmanda amaç kronik yarayı akut ve temiz yara şekline dönüştürmektir (14). Bu durumdaki bir hastanın genellikle hastaneye yatması gerekmez. Ancak düzenli aralıklarla poliklinik kontrolüne gelerek tekrarlayan debridmanlar uygulanmalıdır (25). Debridman sırasında nekrotik doku, yara çevreleyen hiperkeratotik doku ve eğer yara infekte ise infekte alan uzaklaştırılmalıdır. Debridman sonrasında yara iyileşmesini kolaylaştırmak amacı ile ıslak-nemli pansuman materyali kullanılmalıdır. Bu dönemde ülser infekte olabilir veya olmayabilir. Eğer infekte değilse ülser alanın yeterince kanlanıp kanlanmadığı kontrol edilmelidir. Nabızlar palpe edilir, Doppler ultrasonografi ile damarların açık olup olmadığına bakılır. Ar-



**Resim 4.** Wagner sınıflamasına göre evre 2 ayak lezyonu (Dr. Selçuk Baktıroğlu'nun arşivinden).





**Resim 5.** Wagner evre 3 ayak lezyonu (Dr. Selçuk Baktıroğlu'nun arşivinden).



**Resim 6.** Wagner evre 4 ayak lezyonu (Dr. Selçuk Baktıroğlu'nun arşivinden).

ter hastalığından kuşku duyuluyorsa girişimsel olmayan vasküler testler, örneğin ayak baş parmağı basınçları, transkütanöz oksijen takibi yapılabilir (4). Periferik damar hastalığı olan hastaların bir bölümü ayak damarlarında distal "by-pass" cerrahisi için adaydırlar. Geniş doku kaybı olmuş hastalarda bile revaskülarizasyon yapılması hızlı ve kalıcı iyileşmeyi sağlar. Yaşam kalitesinin ölçülmesine yönelik yapılmış çalışmalarda revaskülarizasyon sonrasında ülserasyonun iyileştiği, ağrının azaldığı, ekstremitte fonksiyonlarının normale döndüğü saptanmıştır (25).

Eğer ülser alan infekte ise, etkenin belirlenmesi ve bu etkene yönelik tedavinin düzenlenmesi en doğru yaklaşımdır. Bu amaçla, yüzeysel sürüntü şeklinde alınan kültür örneklerinin infeksiyon etkenlerinden daha çok kolonizasyonu yansıtmaması nedeniyle güvenilir olmadığı bilinmektedir (2,14,26). En güvenilir yöntem derin doku kültürlerinin yapılmasıdır. Eğer bu olanaklı değilse, ülserin tabanından küretajla elde edilen materyalin veya pürülan eksüdanın Gram yayması, aerop ve anaerob kültürleri, antimikrobik tedaviyi yönlendirecek gerekli bilgiyi sağlayabilir (2,14,27). Bu dönemde etken olarak karşımıza sıklıkla Gram-pozitif koklar çıkmaktadır (28) (Tablo 2).

Evre 2 lezyonlarda da (Resim 4) tedavi genel olarak evre 1'e benzer. Ülser alan daha derindir ve sıklıkla enfektedir. Bu evrede amaç amputasyon gerektirebilecek bir infeksiyonun önlenmesidir. Genellikle ekstremitayı tehdit etmeyen infeksi-

**Tablo 3. Kemik ve Yumuşak Dokudan İzole Edilen Mikroorganizmalar (30)**

Mikroorganizma Adı	Yumuşak Doku	Kemik Doku
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	14
<i>S.aureus</i>	14	13
MRSA*	11	10
MSSA**	3	3
<i>Acinetobacter</i> spp.	8	5
Enterokok	4	2
Koagülaz-negatif stafilokok	5	5
Metisiline duyarlı	2	2
Metisiline dirençli	3	3
<i>Streptococcus</i> spp.	4	3
Nonhemolitik	1	2
Alfa-hemolitik	1	-
Beta-hemolitik	2	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1
<i>Escherichia coli</i>	2	1
<i>Enterobacter</i> spp.	2	-
Peptostreptokok	3	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	1
<i>Candida</i> sp.	1	-
Toplam	69	47

\*Metisiline dirençli *S. aureus*

\*\*Metisiline duyarlı *S. aureus*



**Resim 7.** Wagner evre 5 ayak lezyonu (Dr. Selçuk Baktıroğlu'nun arşivinden).

yonlar vardır ve oral antibiyotiklerle tedavi edilebilirler (4,25). Sefalekssin, klindamisin, amoksisilin-klavulanat seçilebilecek antibiyotiklerdir. Bunlar dışında polimikrobik infeksiyonlar

omyelit varlığında yumuşak doku infeksiyonu etkeni ile osteomyelit etkenlerinin her zaman aynı olmayabileceği unutulmamalı ve tedaviye her iki dokudan alınan örneklerde üretilen

için yeni kinolonlar (levofloksasin) seçilebilir (4). Acil cerrahi veya tanıya yönelik çok sayıda test gerektiren hastalar dışında hastalar ayakta izlenebilir. Hastalar 72 saat sonra antibiyotik yanıtı açısından kontrol edilmelidir (4,25). Bu infeksiyonlar için 1-2 haftalık tedavi süresi genellikle yeterlidir (29). Hastaların bazılarında ameliyathane ortamında agresif debridman gerekebilir.

Ekstremiteleri tehdit eden infeksiyon ise sıklıkla polimikrobiktir ve *Staphylococcus aureus*, grup B streptokoklar, enterokoklar ve fakültatif Gram-negatif bakteriler birincil etkenlerdir. Beraberinde anaerob Gram-pozitif koklar ve *Bacteroides* spp. bulunabilir. Bu durumda hastalar yatırılmalı ve parenteral antibiyotik başlanmalıdır (25). Wagner sınıflamasına göre evre 3 ve 4 bu grup içinde değerlendirilmelidir (Resim 5 ve 6). Bu dönemde olaya osteomyelit de eklenmiştir. Osteomyelit

**Tablo 4. Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarının Tedavisinde Önerilen Antibiyotikler (1)**

İnfeksiyon Ciddiyeti	Sık Karşılaşılan Etkenler	Önerilen Antibiyotik(ler)
<b>Ciddi olmayan (oral)</b>		
Komplike edecek özellik yok	GPK	S-S pen; 1 Sef
Yakın zamanda antibiyotik kullanımı var	GPK ± GNÇ	FQ, -L-az
İlaç allerjisi		Klindamisin; FQ; T/S
<b>Ciddi (genel durumu stabil olana kadar İV daha sonra oral tedavi)</b>		
Komplike edecek özellik yok	GPK <sup>2</sup> ± GNÇ	-L-az; 2/3 Sef
Yakın zamanda antibiyotik kullanımı var/nekroz	GPK + GNÇ/anaerob	3/4 Sef; FQ + Klindamisin
<b>Yaşamı tehdit eden (uzamış İV tedavi)</b>		
Olasılıkla MRSA değil	GPK + GNÇ + anaerob	Karbapenem; Klindamisin + Aminoglikozid
Olasılıkla MRSA		Glikopeptid veya Linezolid + 3/4 Sef veya FQ + Metronidazol

<sup>1</sup> Ciddi infeksiyonlarda her zaman önerilen dozlarda; azotemi varsa mevcut klinik çalışmalara ve teorik bilgilere dayanarak modifiye et.

<sup>2</sup> Stafilokoklarda var olan yüksek lokal metisilin direnci nedeniyle, bu mikroorganizmalara karşı vankomisin veya diğer uygun antistafilokoksik etkinliği olan ajanların kullanılması gerekebilir.

GPK = Gram-pozitif kok

GNÇ = Gram-negatif çomak

S-S pen = semi-sentetik (antistafilokoksik) penisilin

1 Sef = birinci kuşak sefalosporinler (sefalekssin, sefazolin)

FQ = fluorokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin)

-L-az = beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (amoksisilin/klavulanat, piperasilin/tazobaktam)

T/S = trimetoprim/sülfametoksazol

2/3/4 Sef = 2.,3.,4. kuşak sefalosporinler (sefoksitin, seftazidim, sefepim)

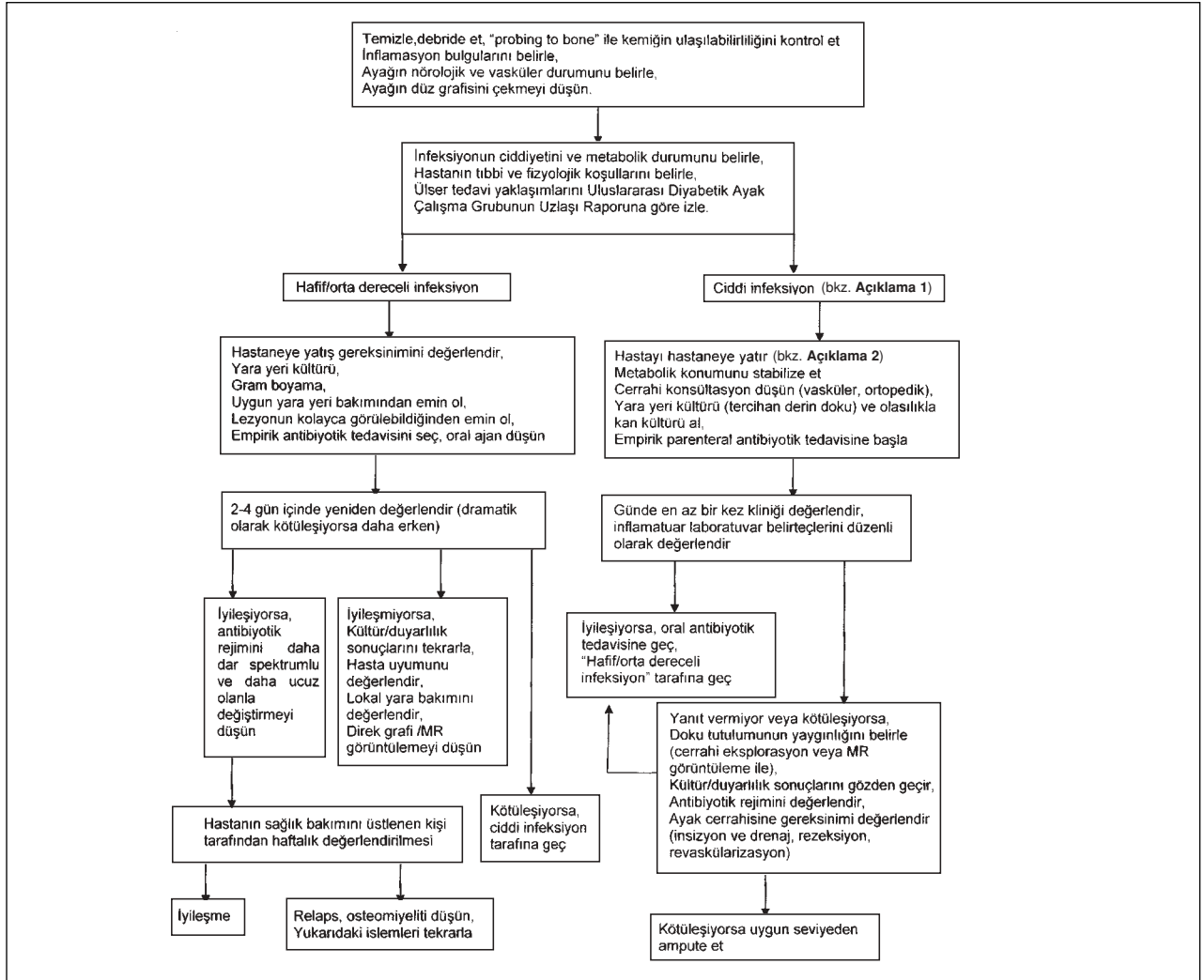
Karbapenem = imipenem/silastatin, meropenem, ertapenem

Aminoglikozid = gentamisin, tobramisin, amikasin

Glikopeptid = vankomisin, teikoplanin

etkenlere göre karar verilmelidir (2,17). Bölümümüzde diyabetik ayak osteomyeliti bulunan 45 hastada yapmış olduğumuz çalışmada her iki doku kültür sonuçları karşılaştırıldığında %10 hastada yumuşak doku ve kemik doku infeksiyon etkenleri farklı olarak bulunmuştur (30). Bu çalışmadaki etken mikroorganizmalar Tablo 3'te görülmektedir. Yumuşak dokudan elde edilen örneğe göre başlanmış bir tedavide tedaviye yanıt alınmaması durumunda bu durum mutlaka anımsanmalıdır. Doku

kültür örnekleri alındıktan sonra empirik başlamak için seçilecek ajan mutlaka bu mikroorganizmaların tümüne etkili olabilecek bir antibiyotik olmalı ve tedavi parenteral olmalıdır. Kültür-antibiyoqram testleri sonuçlandırıldığında spesifik tedaviye geçilebilir (28). Empirik tedavide önerilen antibiyotikler laktam/ laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar (ampisilin/sulbaktam veya piperasilin/tazobaktam gibi) olabilir (25). Alternatif tedavi seçeneği olarak siprofloksasin gibi bir kinolon se-



Şekil 2. Diyabetik ayak infeksiyonuna yaklaşım (16).

#### Açıklama 1: Bir infeksiyonun ciddi olabileceğini düşündürecek klinik özellikler

*Yaraya özgü* [1] Ülserasyon: subkutan dokulara penetrasyon, [2] Doku tutulumu: yumuşak doku (fasya, kas, eklem, kemik),

[3] Selülit: yaygın (>2 cm veya ülserasyondan uzakta), [4] Lokal belirtiler: ciddi inflamasyon, krepitasyon, büll, şişlik, dekolorasyon, nekroz/gangren, ekimoz veya peteşi.

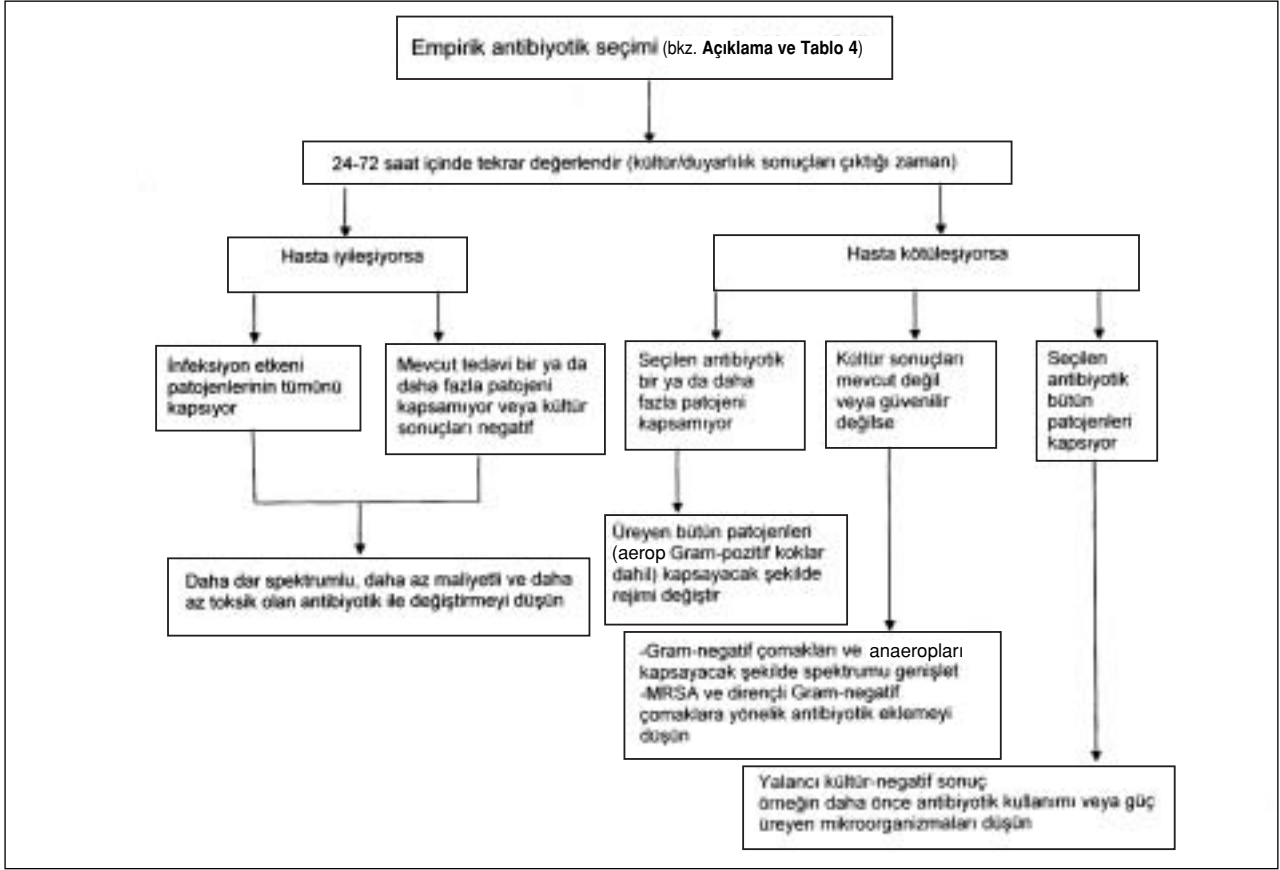
*Genel* [1] Prezantasyon: subkutan dokulara penetrasyon, [2] Sistemik belirtiler: lökositoz, ateş, döküntü, hipotansiyon, konfüzyon, volüm kaybı, [3] Metabolik kontrol: ciddi/kötüleştiren hiperglisemi, asidoz, azotemi, elektrolit bozukluğu, [4] Komplike edici özellikler: yabancı cisim varlığı, delici yaralanma, apse, venöz yetmezlik, lenfödem, cerrahi olarak implante edilmiş yabancı materyaller, [5] Mevcut tedavi: uygun antibiyotik tedavisine karşın ilerleme.

#### Açıklama 2: Hastaneye yatışı düşündürecek faktörler

[1] Ciddi infeksiyon, [2] Metabolik dengesizlik, [3] Parenteral antibiyotik gereksinimi (ayaktan hastalar için mevcut olmayan),

[4] Tanısal testlerin gereksinimi (ayaktan hastalar için uygun olmayan), [5] Ciddi ayak iskemisi, [6] Cerrahi girişim gereksinimi,

[7] Tedaviye uyumsuzluk, [8] Komplike pansuman malzemesi (tedavi amacıyla kullanılan) gereksinimi.



**Şekil 3.** Diyabetik ayak infeksiyonunda empirik antibiyotik tedavisi yaklaşımı (16).

**Açıklama:** Diyabetik ayak infeksiyonunda antibiyotik seçimini etkileyen faktörler

*İnfeksiyon ile ilişkili* [1] İnfeksiyonun klinik olarak ciddiyeti, [2] Son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı, [3] Osteomyelit (düşünülen veya kanıtlanmış), [4] İnfeksiyon bölgesinin vasküler durumu.

*Mikroorganizma ile ilişkili* [1] Etiyolojik ajan veya ajanlar (düşünülen veya bilinen), [2] Lokal antibiyotik duyarlılık verileri.

*Hasta ile ilişkili* [1] Antibiyotik alerjisi, [2] Konağın immünolojik durumu, [3] Hastanın seçimi, [4] Renal veya hepatik yetmezlik, [5] GİS emilim bozukluğu.

*İlaç ile ilişkili* [1] Güven profili, [2] Potansiyel ilaç etkileşimleri, [3] Doz sıklığı, [4] Mevcut formülasyonlar/sınırlamaları, [5] Maliyet (ilaç ve uygulama şekline yönelik), [6] İndikasyon, [7] Yayımlanmış etkinlik verileri.

çilebilir (31). Ancak bu ajanların anaeroplara karşı etkinliklerinin olmamasından dolayı tedaviye bir antianaerop ajan da eklenmelidir (4,14). Grayson ve arkadaşları (32), yaptıkları çalışmada, ekstremiteleri tehdit eden infeksiyonlarda imipenem/silastatin ile ampisilin/sulbaktam kullanımını karşılaştırmışlar ve tedavi etkinliği açısından istatistiksel fark olmadığını saptamışlardır. Bu infeksiyonlarda tedavi süresine, eğer infeksiyon yumuşak doku ile sınırlı ise en az iki hafta olmak üzere, klinik duruma göre karar verilmelidir (29). Olaya kemik dokunun da katıldığı kanıtlanmışsa tedavi süresi en az 6 hafta olacak şekilde uzatılmalıdır (4,25,29). Ayrıca nekrotik tüm dokuların cerrahi olarak debridmanı ana tedavi kuralı olarak uygulanmalıdır. Osteomyelit varlığında acil amputasyon işleminden kaçınılmalı ve ayak fonksiyonu korunacak şekilde kemik doku da temizlenmelidir (25). Tedavi başlangıcından 2 hafta sonra klinik durumda düzelleme sağlanmışsa oral tedaviye geçilebilir, ancak bu konu tartışmalıdır (25,29).

Yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda yine kültür için örnek alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine hemen başlanmalıdır. Hastalarda metabolik durum bozuk olduğundan destek tedavileri de yapılmalıdır (25). Bu tür infeksiyonlarda, etkenleri arasında *P. aeruginosa* düşünülüyorsa imipenem/silastatin ile birlikte, böbrek fonksiyonlarının yakın takibi yapılarak tedaviye bir aminoglikozid eklenebilir (4,14, 25). Bu tip lezyonlar genellikle Wagner evre 5 lezyonlardır (Resim 7) ve çoğunlukla amputasyonla sonuçlanır (33).

Diyabetik ayak infeksiyonu olan ve osteomyelit düşünülen hastalarda, maliyet analizine dayalı çalışmalarda, girişimsel olmayan testlerin hastalara ek maliyet getirdiği; ancak tedaviye çok az katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Bunun yerine toksik olmayan hastalarda, cerrahi debridmanın ardından, doku kültürünün verdiği mikrobiyolojik bilgi doğrultusunda antibiyotik tedavisinin daha iyi bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir (2). Sistemik infeksiyonu olmayan hastaların tedavisinde fark-



**Tablo 5 . Diyabetik Ayakta Ülserasyon veya Ampütasyon Sonrası Maliyet (10)**

Araştırmacı	Ülke	Maliyet (Dolar)
<b>Primer Bakım</b>		
Bouter <i>et al.</i> (1988)	Hollanda <sup>1</sup>	10 000
Apelqvist <i>et al.</i> (1994)	İsveç <sup>1</sup>	7 000
<b>Ampütasyon Sonrası Bakım</b>		
Connor (1987)	İngiltere <sup>1</sup>	14 000
Bouter <i>et al.</i> (1988)	Hollanda <sup>1</sup>	15 000
Bild <i>et al.</i> (1989)	ABD <sup>1</sup>	8 000-12 000
Reiber (1992)	ABD <sup>2</sup>	20 000-25 000
Thomson <i>et al.</i>	Yeni Zelanda <sup>1</sup>	11 000
Apelqvist <i>et al.</i> (1994)	İsveç <sup>3</sup>	43 000 <sup>4</sup> -65 000 <sup>5</sup>
Van Houtum <i>et al.</i> (1995)	Hollanda <sup>1</sup>	14 500
<b>Uzun Dönemde Bakım (3 yıllık dönem)</b>		
Apelqvist <i>et al.</i> (1995)	İsveç <sup>1</sup>	Primer bakım 16 000 <sup>4</sup> -26 000 <sup>5</sup> Ampütasyon sonrası bakım 43 100 <sup>6</sup> -63 100 <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hastanede yatış maliyeti, <sup>2</sup>Rehabilitasyonu da içeriyor, <sup>3</sup>Bakım sonrası total direkt maliyet, <sup>4</sup>İskemi yok, <sup>5</sup>İskemi var, <sup>6</sup>Minör ampütasyon, <sup>7</sup>Majör ampütasyon

lı tedavi seçenekleri konusunda yapılan başka bir çalışmada en az maliyeti olan tedavi yaklaşımının cerrahi debridmanı takiben uzun süreli oral antibiyotik tedavisi olduğu, en fazla maliyeti olan yaklaşımın ise acil ampütasyon olduğunu göstermiştir (21). Pitter ve arkadaşları (34) tarafından yapılan çalışmada, uygun antibiyotik kullanımı, sık aralıklarla pansuman ve gereğinde cerrahi debridman ile izlenen hastalarda, yüzeysel deri ülseri olan (Wagner 1-2) 26 hastanın 21'i (%81), derin doku infeksiyonu ve osteomyeliti olan (Wagner 3) 50 hastanın 35'i (%70) tedavi edilmiş, ancak gangreni bulunan (Wagner 4-5) 15 hastanın %93'ünde tedavi başarısız kalınmış ve tedavide başarısız olan hastalarda ayak infeksiyonu ampütasyon ile sonuçlanmıştır. Bu çalışmada da, sistemik toksik belirtileri olmayanlarda, kültür sonucu ile uyumlu uzun süreli antibiyotik kullanımının en ucuz tedavi şekli olduğu belirtilmiştir. Diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde önerilen antibiyotikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Diyabetik ayak infeksiyonlarında bu tedavilere ek olarak, en önemli tedavi yöntemi hiperbarik oksijen (HBO) tedavisidir. Wunderlich ve arkadaşları (35) yayımladıkları meta-analizde diyabetik ayak infeksiyonlu hastalarda yapılan 7 çalışmanın 4'ünde HBO tedavisinin HBO uygulanmayan hastalara göre olumlu yönde oldukça anlamlı sonuçlar verdiğini, birinde fark bulunmadığını, 2 çalışmada ise uygulanan hastaların uygulanmayanlara göre daha kötü sonuç verdiğini bildirmişlerdir.

Yeni bir topikal jel olan bekaplerin (insan rekombinant trombosit kaynaklı büyüme faktörü PDGF-BB) kullanılan yardımcı tedavi yöntemlerinden biridir (14,25). Bu jelin hem lokal hem de diferansiye olmamış mezenkimal hücreler üzerine

kemotaktik etkisi vardır. Wieman ve arkadaşları (36) tarafından iyi bir yara bakımı, agresif debridman, infeksiyon kontrolü, basıncın azaltılması ve bekaplerin jel uygulanması ile yara iyileşmesi oranlarının arttığı gösterilmiştir. Ancak çok pahalı bir tedavi biçimidir ve yalnız seçilmiş hasta grubunda diğer tedavilere yardımcı olacak bir yöntem olarak kullanılması doğru bir yaklaşım olacaktır.

Günümüzde tüm bu tedaviler dışında peksiganan asetat (bakteri hücre membranı üzerine etkili topikal antibiyotik), büyüme faktörü, granülosit koloni stimüle edici faktör ve benzeri çok değişik tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır. Ancak bunlar için şimdilik daha fazla çalışma yapılmalıdır (4,25,37, 38). Diyabetik ayak infeksiyonuna algoritmik yaklaşım Şekil 2'de; diyabetik ayak infeksiyonunda empirik antibiyotik tedavisi yaklaşımı ise Şekil 3'te özetlenmiştir.

### Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Prognoz ve Mortalite

Tüm bu tedavi yaklaşımlarına rağmen bir kez ayak infeksiyonu gelişen diyabetik hastalarda prognoz açısından yapılan araştırmalarda ilk infeksiyonu takip eden 1-3 yıl içinde toplam ampütasyon oranları % 40'a ulaşmaktadır (2). Apelqvist ve arkadaşları (39) tarafından yayımlanan araştırmada ilk infeksiyonun tedavi sonucu iyileşmesini takip eden 3 yıl içinde hastalarda mortalite oranı % 27, ampütasyon oranı ise % 41 olarak bulunmuş, mortalite oranı yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılmış popülasyona göre de 2-4 kat daha yüksek olarak saptanmıştır. İtalya'da yapılan benzer bir çalışmada ampütasyon sonrası 3 yıllık yaşam beklentisi % 50 olarak bulunmuştur (5). Bu nedenle diyabetik hastalarda ayak sorunlarının önceden belirlenmesi ve hastaların ayak bakımı konusunda bilgilendirilerek infeksiyon gelişmeden önce önlemlerinin alınması bu konudaki temel yaklaşım olmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Diyabet Federasyonu St Vincent Deklarasyonu'nda diyabetik ayak ile ilgili yakın dönem hedefin ampütasyon oranlarını % 50'nin altına çekmek olduğunu bildirmişlerdir. Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu'nun İsveç raporunda alınabilecek basit önlemler ile hastalarda ampütasyon oranlarının % 50 azaltılabileceği belirtilmektedir. Bu önlemler [1] Sürekli ayak ve ayakkabı kontrolünün yapılması, [2] Yüksek riskli hastalarda ayak bakımı (fizyoterapi ve eğitim), [3] Ayak lezyonu geliştiğinde multifaktöriyel ve multidisipliner yaklaşım, [4] Vasküler yapının kontrolü ve vasküler hastalığın tanısının erken konması, [5] Ampütasyon ve ayak ülseri kayıtlarının tutulması olarak bildirilmiştir (10).

### Diyabetik Ayakta Ülser Gelişimi ve Ampütasyon ile İlişkili Maliyet

Ülser gelişimi ve ampütasyona bağlı ekonomik maliyet oldukça yüksektir. Ayak ülserleri ve ampütasyona bağlı mali-

yet analizini yapan çalışmaların karşılaştırılması zordur. Bunun nedeni ülkelerin sağlık sistemlerinin farklı olmasıdır. Diğer bir neden ise, yapılan çalışmalar genellikle sağlık harcamalarını kapsayan maliyetlerdir ve indirekt maliyetleri (kişinin üretkenlik kaybı, ek mali ve sosyal destek gereksinimi vb.) kapsamamaktadır (Tablo 5).

### Kaynaklar

- Sapico FL, Bessman AN. Foot infections in the diabetic patient. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Second ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998:1270-2
- Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-26
- Trautner C, Haastert B, Giani G, Burger M. Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 1006-9
- Albrant DH. Management of foot ulcers in patients with diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40:467-74
- Jeffcoate W, Jarding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361: 1545-51
- Satman İ, Şengül AM, Uygur S, et al. The TURdep Group. Diabetes Div. Istanbul Univ. State Inst. Statistics and Min. Health-Turkey. 36th EASD Jarusalem, 17-21 September 2000. Provisional Programme p.49. *Diabetologia* 2000; Suppl 1
- Bridges RM, Deitch EA. Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. *Surg Clin North Am* 1994;74:537-55
- Hill SL, Holtzman GI, Buse R. The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. *Am J Surg* 1999;177:282-6
- Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchamer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 854-60
- Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LS. The diabetic foot. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 409-32
- The International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot. Amsterdam. 1999
- Boyko ES, Ahroni SH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999; 27: 1039-42
- Tanenber RJ, Schumer MP, Greene DA, Pfeifer MA. Neuropathic problems of the lower extremities in diabetic patients. In: Bowker JH, Pfeifer MA, eds. *The Diabetic Foot*. Sixth ed. Philadelphia: Harcourt Health Sciences, 2000: 33-64
- Mandracchia VJ, Yoho RM, Buddecke DE, Pendervis SA. The diabetic foot: treatment strategies. *Hosp Med* 1999; 35: 27-33
- Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2: 64
- The International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. 4th International symposium on the diabetic foot. Noordwijkenhout-The Netherlands. 22-24 May 2003
- Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers: diagnosing and monitoring by leukocyte scanning with indium In<sup>111</sup> oxyquinolone. *JAMA* 1991; 266: 1246-51
- Grayson MI, Gibbow GW, Balogh K, Levin E, Karahmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995; 273: 721-3
- Kaletka JL, Fleischli JW, Reilly CH. The diagnosis of osteomyelitis in diabetes using erythrocyte sedimentation rate: a pilot study. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001; 91: 445-50
- Tomas MB, Patel M, Marwin SE, Palestro CJ. The diabetic foot. *Br J Radiol* 2000; 73: 443-50
- Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC, et al. Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1995; 273:712-20
- Enderle MD, Coeper S, Schweizer H, et al. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care* 1999; 22: 294-9
- Harwood SJ, Valdivia S, Hung GL, Quenzer RW. Use of sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin Infect Dis* 1999; 28-1200-5
- Ünal SH, Birinci H, Baktroğlu S, Cantez S. Comparison of Tc-<sup>99m</sup> methylene diphosphonate, Tc-<sup>99m</sup> human immune globulin, and Tc-<sup>99m</sup>-labeled white blood cell scintigraphy in diabetic foot. *Clin Nuc Med* 2001; 26(12): 1016-21
- American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. *Diabetes Care* 1999; 22: 1354-60
- Gentry LO. Diagnosis and management of the diabetic foot ulcer. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 77-89
- Swartz MN. Diabetic foot and other chronic superficial skin ulcers. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* Fifth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1046-8
- Urbancic-Rovan V, Gubina M. Infection in superficial diabetic foot ulcers. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (Suppl 2): S184-5
- Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immun Med Microbiol* 1999; 26: 267-76
- Ertuğrul MB. *Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Kemik Doku ve Yumuşak Dokudan İzole Edilen İnfeksiyon Etkeni Mikroorganizmaların Karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 2003
- Muller M, Brunner M, Hollenstein U, et al. Penetration of ciprofloxacin into the interstitial space of inflamed foot lesions in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2056-8
- Grayson ML, Gibbson GW, Habershaw GM, et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 683-93
- Ulusoy S, Arda B, Bayraktar F, et al. Diyabetik ayak infeksiyonları: 179 olgunun değerlendirilmesi. *Flora* 2000; 5: 220-8
- Pitter D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew D. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively. *Arch Intern Med* 1999; 159(26): 851-6
- Wunderlich RP, Petters EJJ, Lavery LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy. Lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care* 2000; 23: 1551-5
- Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic ulcers. *Diabetes Care* 1998; 21: 822-6
- Falanga V. New treatments for diabetic foot ulcers, growth factors. In: Boulton AJM, Cornor H, Cavanagh PR, eds. *The Foot in Diabetes*. Third ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000: 169-78
- Edmond ME. New treatments for diabetic foot ulcers, dermagraft and granulocyte-colony stimulating. In: Boulton AJM, Cornor H, Cavanagh PR, eds. *The Foot in Diabetes*. Third ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000: 179-84
- Apelqvist J, Ragnarson-Tennwall G, Larsson J, Persson U. Long-term cost for foot ulcers in diabetic patient in a multidisciplinary setting. *Foot Ankle Int* 1995; 16: 388-94