



T.C.

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU OLAN HASTALARIN PLAZMA SOLUBLE
ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR DÜZEYİNİN DİĞER
ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. SEVİNÇ ASLAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TUNA DEMİRDAL

İZMİR-2015



T.C.

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU OLAN HASTALARIN PLAZMA SOLUBLE
ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR DÜZEYİNİN DİĞER
ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SEVİNÇ ASLAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TUNA DEMİRDAL

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Teşvik Kurulu tarafından 17798 evrak numarası ile desteklenmiştir.



T.C.
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enf.Hast.ve Klinik Mikr. Kliniği
TEZ SINAV TUTANAĞI



I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı : Dr.Sevinç ASLAN	Tarih 01 / 06 / 2015
Anabilim / Bilim Dalı : Enfeksiyon Hast.ve Klinik Mikrobiyoloji	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Tuna DEMİRDAL	

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

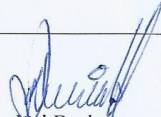
Tezin Başlığı: "Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Olan Hastaların Serum Soluble Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör Düzeyinin Diğer Enfeksiyon Belirteçleri ile Karşılaştırılması"
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı : 104
2- Tablo Sayısı : 37
3- Şekil Sayısı : 4
4- İstatistik Sayısı : 4
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 220 - TAM
6- Yazı Tertibi : Başarılı
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : Başarılı
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : Başarılı
9- Orijinal Olup Olmadığı : Orijinal

III-KARAR

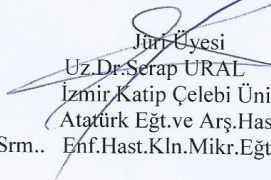
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak
 Kabulüne
 Reddine
 Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

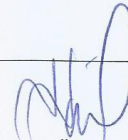
IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız


Jüri Başkanı
Prof.Dr.Tuna DEMİRDAL
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğit.Araş.Hast.
Enf.Hast.Kln.Mikr.Kln Eğt Srm..

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ


Jüri Üyesi
Uz.Dr.Serap URAL
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğt.ve Arş.Hast.
Enf.Hast.Kln.Mikr.Eğt Gör.


Jüri Üyesi
Prof.Dr.Hüsnü PULLUKÇU
İzmir Ege Üniv.Tıp Fak.
Enf.Hast.Kln.Mikr.Eğt.Gör.

ONAY
... / ... / 2015

Prof.Dr.M.Ali MALAS
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Sevinç ASLAN

TEŞEKKÜRLER

İyi bir hekim olmak için çıktığım bu yolda, engin bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan, sadece tıbbi eğitimim değil, her konuda yardım ve desteğini gördüğüm, tez çalışmam sırasındaki sabrı, özverisi ve titizliğiyle beni en doğru şekilde yönlendiren, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen kliniğimiz eğitim sorumlusu ve tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL'a,

Bilgili, tecrübeli, iyi ve uzmanlık alanında donanımlı bir hekim olarak yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, yeri geldiğinde anne şefkati ile yanımda hissettiğim, her konuda yardım ve desteğini gördüğüm, bundan sonra da, bana kattıkları ile her zaman yanımda olacaklarını bildiğim çok değerli klinik eğitim görevlileri; Uzm. Dr. İlknur VARDAR'a ve Uzm. Dr. Serap URAL'a,

Uzmanlık eğitim süreci içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, geniş tecrübeleriyle hekimlik eğitimime yön veren, hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen, değerli başasistanlarım ve uzmanlarım; Doç. Dr. Figen KAPTAN'a, Uzm. Dr. Sibel EL'e, Uzm. Dr. Nesrin TÜRKER'e, Uzm. Dr. Bahar ÖRMEN'e ve Uzm. Dr. Nurbanu SEZAK'a,

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, bilgi ve deneyimleriyle çalışmalarına yardımcı olan Prof. Dr. Selçuk KAYA, Doç. Dr. İlhan AFŞAR, Doç. Dr. Gamze KARATAŞ ŞENER, Prof. Dr. Münevver ERDİNÇ ve Doç. Dr. İlker DEVRİM ve Uz. Dr. Mehmet SONBAHAR olmak üzere beraber çalıştığım tüm hekimlere

İhtisas süresi boyunca beraber çalıştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize ve personellerimize,

Tıp mesleğindeki en yorucu dönemlerden biri olan asistanlık görevim boyunca her zaman yanımda olan, bana destek olan eşime, aileme ve yaşam sevincim olan sevgili oğlum Demir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sevinç ASLAN

Haziran 2015

İÇİNDEKİLER

TEZ SINAV TUTANAĞI	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİK DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Diyabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	3
2.3. İnsülin ve Dokulardaki Temel Etkileri	4
2.4. Diyabetes Mellitus'un Patogenezi	5
2.5. Diyabetes Mellitus'da Tanı	5
2.6. Diyabetes Mellitus'un Sınıflaması	6
2.7. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	7
2.8. Diyabetes Mellitus ve Enfeksiyonlar	8
2.9. Diyabetik Ayak Ülserleri	10
2.9.1. Diyabetik Ayak Ülser Patogenezi	11
2.9.1.1 Periferik Nöropati	11
2.9.1.2. Periferik Damar Hastalığı	13
2.9.1.3. Bozulmuş Biyomekanik	13
2.9.1.4. Charcot Deformitesi	14
2.9.2. Diyabetik Ayakta Metabolik ve Biyokimyasal Patogenez	15
2.10. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları	17
2.10.1. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Tanı	20
2.10.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme ve Etkenlerin Belirlenmesi	21
2.10.3. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Tanısında Laboratuvar Testleri	22
2.10.4. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Tanısında Görüntüleme Yöntemleri	22
2.10.5. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Vasküler Değerlendirme	23
2.10.6. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Nörolojik Muayene	24

2.10.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Osteomyelit	24
2.10.8. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Biyofilm	31
2.10.9. Diyabetik Ayak Ülserinde Sınıflama	31
2.10.10. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Olan Hastaya Genel Yaklaşım	39
2.10.11. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Etkenler	42
2.10.12. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Antibiyotik Tedavisi	43
2.10.13. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Cerrahi Tedavi	46
2.10.14. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Hiperbarik Oksijen Tedavisi	47
2.10.15. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Yara Yeri Örtüsü ve Pansuman	48
2.10.16. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Maggot Tedavisi	49
2.11. Serbest Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	57
5. BULGULAR	58
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	74
7. ÖZET	85
8. ABSTRACT	86
9. KAYNAKLAR	87

KISALTMALAR

DM	: Diyabetes Mellitus
DAE	: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
APG	: Açlık Plazma Glukozu
PG	: Plazma Glukozu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
HbA1c	: Glikozilenmiş Hemoglobin A1c
KH	: Karbonhidrat
NDDG	: National Diyabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)
TURDEP:	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
IDDM	: İnsülin Bağımlı Diyabetes Mellitus
NIDDM	: İnsülin Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus
ADA	: American Diyabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ESH	: Sedimentasyon Hızı
CRP	: C- Reaktif Protein
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz
SOD	: Süperoksit Dismutaz

- PMN** :Polimorfonükleer Hücre
- PEDIS** :Perfusion (doku beslenmesi), Extent/size (yayılım/büyükük),
Depth/tissue loss (derinlik/doku kaybı), Infection (enfeksiyon) ve Sensation (duyu)
- PTB** : Probe-To-Bone Test (Prob İle Kemiğe Dokunma Testi)
- SWMİ** : Semmes-Weinstein Monofilament İncelemesi
- Tc PO 2** : Transkutanöz parsiyel oksijen basıncı
- PFGE** : Darbeli Jel Elektroforezi
- PZR** :Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- MLST** :Multi-locus Sequence Typing- Çoklu Lokus Dizilim Tiplendirilmesi
- MADI-TOF** : Matriks Assisted Laser Desorption/İonization- Time of Flight Matriks Flight Lazer
Desorpsiyon / İonization- Zaman Destekli
- MRSA** :Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*
- GSBL** :Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
- VRE** : Vankomisin Rezistans Enterokok
- ACR** : American College of radiology (Amerika Radyoloji Koleji)
- TYBÜKS** :Yara Bakımı Ürünleri Sınıflandırma ve Kodlama Sistemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil

1. DM' de Enfeksiyon Patogenezi
2. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi
3. Kontrol grupları
4. Çalışma grupları ve alt gruplar

TABLolar DİZİNİ

Tablo

1. DM' lu hastalarda Sık Görülen Enfeksiyonlar
2. Diyabetik Ayakta Sık Görülen Deformiteler
3. Diyabetik ayak gelişiminde rol oynayan faktörler ve sonuçları
4. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri
5. Diyabetes Mellitus'un İmmün Sistem Üzerine Etkisi
6. Charcot eklemi ile osteomyelit ayırıcı tanısı
7. Sık Karşılaşılan Osteomyelit Etkenleri
8. Osteomyelit tedavisinde etkene göre kullanılacak antibiyotikler
9. Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner sınıflaması
10. PEDIS Sınıflaması
11. IDSA ve PEDIS sınıflandırması
12. Teksas Üniversitesi San Antonio Diyabetik Yara Sınıflaması
13. SINBAD Sınıflaması
14. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastanın hastaneye yatış kriterleri
15. Diyabetik ayakta görülen klinik durumlar ve ilişkili mikroorganizmalar
16. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Kullanılacak Antimikrobiyal Ajanlar
17. Yara Örtüleri
18. Çalışmaya katılan grupların demografik verileri
19. DAE açısından çeşitli risk faktörleri
20. Yara etyolojisi açısından grupların karşılaştırılması
21. Yara derinliği ile DAE şiddetinin ilişkisi
22. Grup 3 ve Grup 4 hastalarının ülser lokalizasyonları

23. DAE şiddeti ile ülser lokalizasyonunun ilişkisi
24. DAE düzeyi ile ateş ve osteomyelit ilişkisi
25. Derin doku kültüründe izole edilen bakteriler
26. Derin doku kültüründe üreme olup olmamasına göre DAE şiddetinin karşılaştırılması
27. DAE şiddeti ile uygulanan cerrahi girişimlerin karşılaştırılması
28. Rutin laboratuvar sonuçlarının gruplara göre dağılımı
29. suPAR ve enfeksiyon belirteçlerinin çalışma grupları ile karşılaştırılması
30. Grup 4 ile diğer grupların, suPAR ve diğer enfeksiyon belirteçleri açısından ikili karşılaştırılması
31. DAE şiddeti ile suPAR ile enfeksiyon belirteçlerinin karşılaştırılması
32. Enfekte grupların ikili karşılaştırılması
33. suPAR ile enfeksiyon belirteçlerinin cerrahi girişimler ile karşılaştırılması
34. Derin doku üreme olan ve olmayan hastaların suPAR ve diğer enfeksiyon belirteçlerinin karşılaştırılması
35. Osteomyeliti olan ve olmayan hastaların suPAR ve enfeksiyon belirteç düzeylerinin karşılaştırılması
36. Sağkalıma göre BK, NÖT, ESH, CRP, PCT ve suPAR değerleri ortalama dağılımı
37. suPAR ve enfeksiyon belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

GRAFİK DİZİNİ

Grafik

1. suPAR ve enfeksiyon belirteç değerlerinin Grup4 olgularını tanı gücü için çizilen ROC eğrisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin hormonunun yokluğu veya göreceli olarak insülin etkisinin azalması sonucu gelişen yaşam kalitesini azaltan, kronik metabolik bir hastalıktır (1). Günümüzde yaşam süresinin artmasına bağlı olarak diyabetik hastalarda kronik komplikasyonlarının görülme sıklığı da artmıştır. Major komplikasyonlar arasında mikro ve makrovasküler değişiklikler, koroner arter hastalığı, obezite, renal yetmezlik, retinopati, periferik nörolojik dejenerasyon, enfeksiyonlara artmış yatkınlık ile alt ekstremitte ülserasyonu ve enfeksiyonu sayılabilir. Bu komplikasyonlar, diyabetik hastalardaki en önemli mortalite ve morbidite nedenleridir (2,3).

Diyabetik hastaların %25'inde yaşamlarının bir döneminde ayak ülseri gelişmektedir (3). Bu ülserlerinin yaklaşık %80'i enfektedir ve bunun da %14–24'ü amputasyonla sonuçlanmaktadır (4,5,6). Diyabetik hastalardaki travma dışı alt ekstremitte amputasyonlarının da yaklaşık %50-70'i diyabetik ayak nedeni ile olmaktadır (7). Gençlerde Tip 2 diyabet görülme sıklığındaki belirgin artış, yaşamı tehdit eden ayak enfeksiyonlarının çok erken yaşlarda görülmesine neden olmaktadır (8,9).

Periferik nöropati ve periferik arter hastalığı diyabetin geç komplikasyonlarından olup; bu komplikasyonlara sahip bir hastada ortaya çıkan bası travması ülserlerin ana nedenini oluşturmaktadır. Oluşan ülserler çok hızlı enfekte olabilmekte, enfeksiyon derin dokulara ve kemiklere yayılabilmekte, bu da alt ekstremitte amputasyonlarına neden olabilmektedir (10).

Ayak ülserli bir hastanın ortalama hastanede kalış süresi ülseri olmayan diyabetiklerden yaklaşık %50 daha uzundur (11). Erken tanı ve tedavi yöntemleri ile diyabetik ayak hastalarının hastanede yatış süreleri, amputasyon sıklığında ve tedavi maliyetlerinde azalma ile hastanın yaşam kalitesinde artış amaçlanmaktadır (12).

Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların tanı ve takibinde kullanılan hematolojik ve bakteriyal tetkiklerin yararı oldukça kısıtlıdır. Bu hastaların yarısından fazlasında derin doku enfeksiyonu olmasına rağmen lökositöz bulunmayabilir (13,14).

Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör sistemi , serin proteaz ürokinaz- tip plazminojen aktivatör (uPA) , uPA reseptörü (uPAR) ve çeşitli inhibitörlerden oluşmuştur. uPA ve uPAR çoğunlukla nötrofil, monosit, makrofaj ve aktive T hücreleri gibi kan hücrelerinden

salınır ve hücre adezyonu, migrasyonu, farklılaşması ve proliferasyonu gibi çeşitli immun fonksiyonlarda rol alır (15,16).

suPAR hücre yüzeyinde aktif olan patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Artmış suPAR seviyeleri, immün ve inflamatuvar sistemlerin aktivasyonunun belirteci olarak kabul edilir. İnflamasyonun şiddetini yansıtır ve çeşitli hastalıklarda prognostik değere sahiptir (17).

Bu çalışma planlanırken; suPAR düzeyinin, diyabetik ayak enfeksiyonu tanısında yeri, diyabetik ayak enfeksiyonunun şiddeti ile korelasyonu, diğer enfeksiyon belirteçlerine üstünlüğü ve günümüzde kullanılan enfeksiyon belirteçlerine alternatif bir enfeksiyon belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağı sorularına cevap aranması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tarihiçesi

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülinin dokulardaki etkisinin bozulması sonucu, organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince

yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). “Diyabetes” kelimesi eski Yunanca’da “sifon” anlamına gelir ve aşırı idrar yapmayı ifade etmektedir. “Mellitus” kelimesi ise yine Yunanca’da “bal” anlamına gelen “mel” kelimesinden gelmektedir. M.Ö 1550 yılına ait Eber papirüsünde diyabetle uyumlu poliürik bir durumdan bahsedilmiştir. M.S birinci yüzyılda Kapadokya’da yaşayan Areteus, bu hastalığın kollarda, bacaklarda erimeye yol açtığını belirterek, akıp boşalma anlamında “diyabet” kelimesini ilk olarak kullanmıştır (18). John Rollo ise 1809’da "mellitus" kelimesini de eklemiştir. Cerrah Frederick G Banting, asistanı Charles H Best, biyokimyacı James B Collip ve fizyolog JJR Macleod tarafından insülin, 1921 yılında, keşfedilmiş, Amerikalı Elliot P Joslin ise diyabetik hastalara yönelik sistematik eğitim başlatan ilk hekimlerden biri olmuştur. İnsülin, 1980’lere kadar sadece hayvan pankreasından üretilmiş, genetik mühendisliğinin gelişimi ile insan insülinine benzer yapıda farklı emilim özellikleri olan değişik preparatlar da sentezlenmiştir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral ajanlar ise 1950’den beri bilinmektedir (19).

2.2. Diyabetes Mellitus’un Epidemiyolojisi

DM’un tanınması, tedavi programlarının belirlenmesi, erken dönemde tanı konulabilmesi ve bu konuda toplumsal sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi şarttır. Nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu, obezitede artış ve fiziksel aktivitede azalma nedeniyle gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda diyabet prevalansı hızla yükselmektedir (20). Ülkemizde Satman ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yayınlanan Türkiye Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP I) de diyabet prevalansı %7.2 olarak saptanmıştır (21). Yine Satman ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan TURDEP II çalışmasında ise diyabet sıklığının %13.7’ ye yükseldiği görülmüştür (22). Dünya genelinde 2011 yılı itibarıyla 366 milyon olan diyabetik hasta sayısının, 2030 yılında 552 milyon olacağı öngörülmektedir (23).

2.3. İnsülin ve Dokulardaki Temel Etkileri

İnsülini kodlayan gen, 11. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. İnsülin başlangıçta pankreas β hücrelerinde; tek zincirli, 86 amino asitten oluşan bir polipeptit-proinsülin şeklinde sentezlenir. Ardından proinsülin bağlayıcı kısımlarından bir tanesi (C-peptit) ayrılarak daha küçük yapıdaki, çift zincirli, 51 amino asitten meydana gelen insülini oluşturur (24).

Kas, yağ ve karaciğer dokularında glukozun regülasyonu insüline bağımlıdır. Ancak beyin, böbrek ve eritrositler için glukoz alımında insüline gerek yoktur. İnsülin glukoz kullanımına ek olarak glukagon hormonunun stimüle ettiği hepatik glukoz üretimini de engellemekte, böylece açlık sırasındaki kan glukoz düzeyini ayarlamaktadır. İnsülin ayrıca lipogenezi, glikojen ve protein sentezini stimüle ederek kas, karaciğer ve yağ dokusunda anabolik rol oynamaktadır. Lipid, glikojen ve protein yıkımını da engelleyerek hücre büyümesi ve farklılaşmasını uyarmaktadır (25).

2.4. Diyabetes Mellitus' un Patogenezi

Hastalığın patogenezi klinik tiplere göre farklılık göstermektedir. Tip I DM' de pankreas β hücrelerinde genetik ve immünolojik olarak harabiyet mevcuttur. Tip II DM' de ise insüline karşı periferik direnç, insülin sekresyonunda azalma ve aşırı hepatik glukoz üretimi vardır. Tüm bu olaylarda primer neden bilinmemekle birlikte, çevresel ve genetik faktörlerin, hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (26).

Hiperglisemi ile karakterize olan DM' ta özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve damarlar gibi birçok organda hasar meydana gelmekte, bu da fonksiyon kaybına ve yetmezliğe neden olabilmektedir (27).

2.5. Diyabetes Mellitus'da Tanı

Aşağıda belirtilen kriterlerden herhangi birinin varlığı diyabet tanısı koydurmaktadır (28). (tablo 1)

- Hemoglobin A1C (HbA1C)'nin \geq %6.5 olması, (Bu test Uluslararası Glikohemoglobin Standardizasyon Programı tarafından sertifikalı ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması ile standardize edilmiş metot kullanan laboratuvarlarda yapılmalıdır.)
- Açlık plazma glukozunun \geq 126 mg/dl olması, (Açlık en az 8 saat kalori alımının olmaması olarak tanımlanır.)
- Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukozunun \geq 200 mg/dl olması,
- Klasik hiperglisemi semptomları olan hastalarda, rastgele plazma glukozunun \geq 200 mg/dl olması.

Ayrıca DM dışında glukoz intoleransının ara tipleri de tanımlanmıştır¹

Bozulmuş açlık glukozu (BAG): Açlık glukoz düzeyleri temelinde bir kategori olup, açlık PG 100-125 mg/dL olması olarak tanımlanır.

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT): OGTT'den 2 saat sonraki PG'nun 140-199 mg/dL veya HbA1c: %5.7–6.4 olması olarak tanımlanır.

2.6. Diyabetes Mellitus'un Sınıflaması

İlk kez 1979 yılında NDDG (National Diyabetes Data Group) tarafından sonrasında ise 1980 yılında WHO (DSÖ) tarafından diyabet kliniksel olarak sınıflandırılmıştır (29). Bu sınıflamada diyabet; insülin bağımlı diyabetes mellitus (IDDM) ve insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM) olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır (30). ADA (American Diyabetes Association) tarafından 1997 yılında önerilen etiyolojik sınıflamada ise, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine tip 1 ve tip 2 diyabet terminolojisi önerilmektedir (31). 2000 yılında ise, DSÖ, 1979 yılında yapılan sınıflamada bazı

değişiklikler yaparak "bozulmuş açlık glukozu " terimini eklemiştir (32). Günümüzde halen ADA ve DSÖ tarafından önerilen sınıflandırma kullanılmaktadır.

Etiyolojik Sınıflama (33)

1- Tip 1 DM (insülin yetersizliğine neden olan β -hücre yıkımı)

- İmmünolojik
- İdiyopatik

2- Tip 2 DM (insülin yetersizliğinden dolayı insülin direnci gelişimi ve insülin direncinden dolayı salgılanan insülin bozukluğu)

3- Diğerleri

- β -hücre fonksiyonlarının genetik bozuklukları
- İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar (Tip A insülin direnci, lipoatrofik diyabet vs.)
- Ekzokrin pankreas hastalıkları (Pankreatit, travma, neoplazi, hemokromatozis vs.)
- Endokrinopatiler (Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, akromegali vs.)
- İlaç veya kimyasal nedenli (Glukokortikoidler, tiroid hormonları, β -adrenerjik agonistler vs.)
- Enfeksiyonlar (Konjenital rubella, sitomegalovirüs vs.)
- Seyrek görülen immün aracılı diyabet formları (anti-insülin reseptör antikolları)
- Diyabete eşlik edebilen diğer genetik sendromlar (Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Prader-Willi sendromu vs.)

4- Gestasyonel DM

2.7. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetes Mellitus seyri sırasında görülebilen akut metabolik komplikasyonlar 4 grupta toplanmaktadır (34).

- 1-Diyabetik Ketoasidoz
- 2-Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom
- 3-Laktik Asidoz
- 4-Hipoglisemi.

DM seyrinde normoglisemi sağlanamaz ise, diyabetin kronik komplikasyonları oluşur.

Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonları (1,34).

1. *Makrovasküler Komplikasyonlar*

- Diyabetik Kalp Hastalığı
- Periferik Arter Hastalığı
- Serebrovasküler Hastalık

2. *Mikrovasküler Komplikasyonlar*

- Diyabetik Retinopati
- Diyabetik Nefropati
- Diyabetik Nöropati

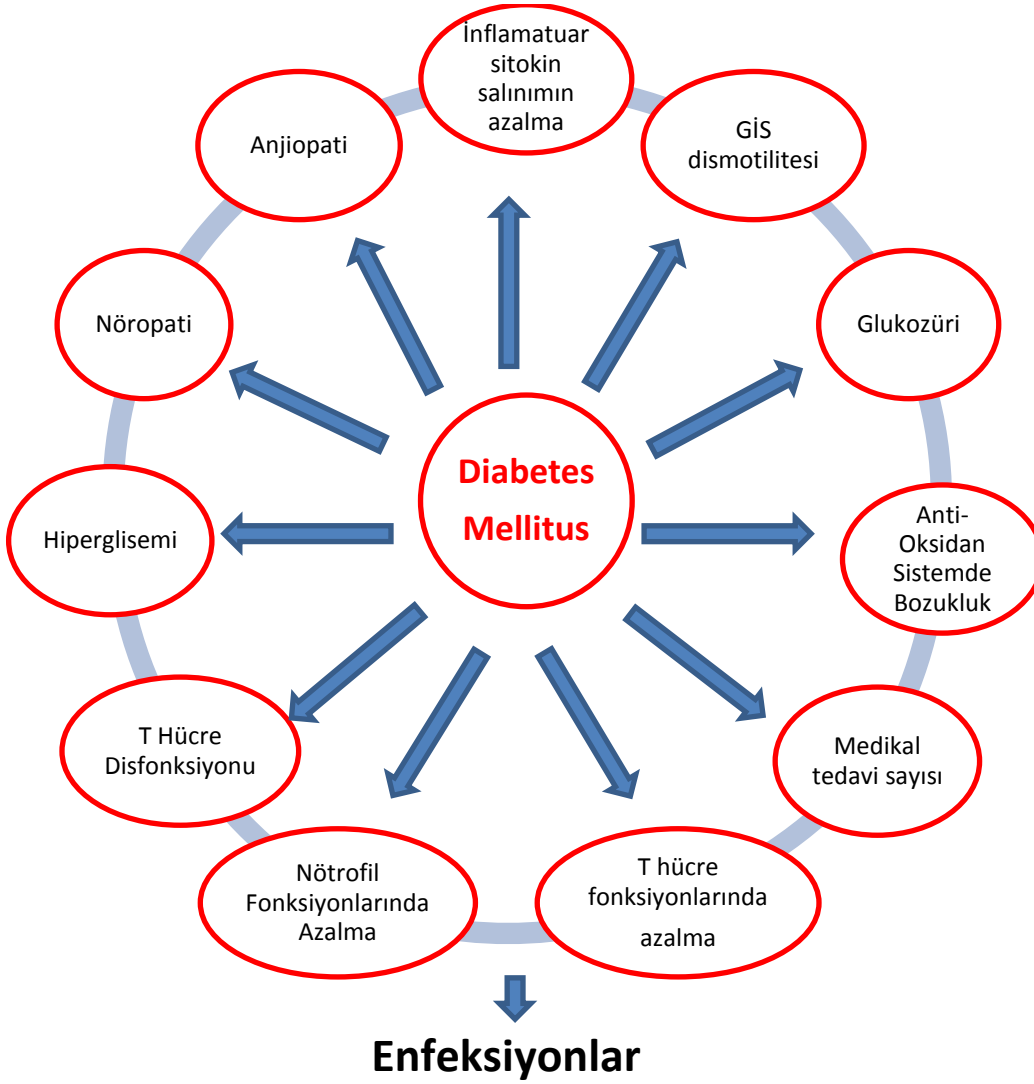
3-*Diğer Komplikasyonlar*

- Diyabetik ayak
- Hiperlipidemiler
- Nekrobiozis lipodika diabetikorum, mantar enfeksiyonları.

2.8. Diyabetes Mellitus ve Enfeksiyonlar

Diyabetik hastalarda, enfeksiyonlar daha ciddi seyretmektedir. Bu hastalarda morbidite ve mortalite riski de oldukça yüksek olup, enfeksiyon seyrinde görülen hiperglisemi, immün sistem baskılanmasına (nötrofil disfonksiyonu, antioksidan sistemin ve

humoral immüitenin baskılanması) neden olarak tüm sistem ve organları etkilemektedir (35). Bu etkiler Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. DM’ de Enfeksiyon Patogenezi (35)

Tip 1 diyabeti olan hastaların %25 inde C4 kompleman düzeyinde eksiklik mevcuttur. Yine tip 1 DM’lu hastalarda HLAB8 DR3 ilişkili olmayan bazı humoral immünite bozuklukları saptanmıştır. Kan glukoz düzeyi ile enfeksiyon prevalansı arasında doğru orantı mevcuttur. Metabolik kontrolü sağlanamamış hastalarda hüresel immünite bozukluğu (T hücre, makrofaj) meydana gelmekte ve hücre içi etkili mikroorganizmaların etken olduğu hastalıklar daha ağır seyretmektedir. Diyabetik hastalarda polimorf nüveli lökosit (PMNL) kemotaksis, adherens, fagositoz ve öldürme fonksiyonlarında bozukluk vardır ve metabolik

kontrolü kötü olan hastalarda, serumda bulunan kemotaktik faktörler azalmıştır. Bozulmuş olan immünite, metabolik kontrolle tekrar sağlanmaktadır (36).

DM' da enfeksiyon oluşumunu artıran ikincil nedenler arasında; ketoasidoz oluşumu, intravasküler girişimler, yanlış antibiyotik kullanımı, hastaneye sık yatış, üriner kateter uygulanması, periferik vasküler hastalık, nöropati, gastroparezi, kronik renal yetmezlik ve diyaliz, total parenteral beslenme sayılabilir (37). DM hastalarında sık görülen enfeksiyonlar tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. DM' lu hastalarda Sık Görülen Enfeksiyonlar Ve Etkenleri (35).

Hastalık	Mikroorganizma
Amfizematöz kolesistit	<i>Clostridium perfringens</i>
Yumuşak doku enfeksiyonları	Streptokok, anaeroplara, gram negatifler
Malign otitis eksterna	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mukormikozis	<i>Rhizopus spp. Rhizomucor</i>
İdrar yolu enfeksiyonları	<i>E. coli</i> , diğer gram-negatifler
Pnömoni	<i>S. pneumoniae</i> , influenza, Mantarlar

2.9. Diyabetik Ayak Ülserleri

Tüm dünyadaki yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak diyabet sıklığı artış göstermektedir. Diyabet küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya genelinde 2011 yılında 366 milyon olan, diyabetik hasta sayısının, 2030 yılında 552 milyon olacağı öngörülmektedir. Türkiye' de ise 3 milyon civarında olan diyabetik hasta sayısının 2030 yılında 6.2 milyon olacağı tahmin edilmektedir (21,23).

Diyabetik hastalardaki ayak ülserleri ve enfeksiyonları, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasının yanında, ciddi ekonomik yüke ve iş gücü kaybına neden olmaktadır (38). Yıllık diyabetik ayak enfeksiyonlarının insidansı %0.5-3 civarındadır. Periferik nöropati varlığında ise bu oran %5-7 çıkmaktadır (39,40).

Diyabetik hastaların %25'inde, yaşamlarının bir döneminde ayak ülseri gelişmektedir (3). Diyabetik hastaların %25' nin hastaneye yatış nedeni diyabetik ayak ülseridir. Bu ülserlerinde, %80 oranında enfekte olabileceği düşünülmektedir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının %14–24 ' ü amputasyonla sonuçlanmaktadır (4,5,6). Diyabetik hastalardaki nontravmatize alt ekstremitte amputasyonlarının da yaklaşık %50-70'i diyabetik ayak enfeksiyonları nedeni ile olmaktadır (7).

2.9.1. Diyabetik Ayak Ülser Patogenezi

Diyabetik ayak ülserinin gelişiminde birden fazla biyokimyasal, fizyolojik ve biyomekanik bozukluk rol almaktadır. Genel anlamda, diyabetik ayak ülserleri; nöropatik, nöroiskemik ve iskemik olarak üç grupta incelenebilir. Nöropatik ve nöroiskemik ayak %90 oranında birlikte bulunmaktadır (41).

Periferik nöropati ve vasküler hastalık ile travma, diyabetik ayak ülserler gelişiminde rol oynayan etmenlerdir (12). Periferik duysal nöropati ise travmaların hissedilmesini engelleyerek diyabetik ayak ülseri oluşumuna neden olan ana faktördür (42,43). Tüm diyabetik hastaların % 45-60 'ında periferik nöropati mevcuttur (44).

2.9.1.1 Periferik Nöropati

En sık görülen geç diyabet komplikasyonudur. Diyabetik nöropatinin nedeni günümüzde hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak ana teori, vasa nervosum'da meydana genel anjiopatinin sinir hücrelerinde iskemiye neden olduğudur (45,46). En sık distal simetrik nöropati şeklinde görülürken, polinöropati nedeniyle hastalarda duysal, otonomik ve motor nöropati birlikte görülebilmektedir (47,48).

Duysal nöropatide ağrı, ısı, vibrasyon, duyu azalmıştır ve dağılımı eldiven- çorap tarzındadır. Başlangıçta paresteziler görülürken, sonraki dönemlerde hipersensitivite ve son aşamada da tam duyu kaybı gelişmektedir (49). Duyu kaybı gelişen ayakta tekrarlayan travmalar, ülser gelişiminde oldukça önemlidir (42). Tekrarlayan minör travmalar metatars

başında kallus oluşumuna neden olmaktadır. Kallus üzerindeki basınç artışı, duyu kaybı ve travma ile birleştiğinde enflamasyon, doku ölümü (nekroz) ve ülser gelişimine yol açmaktadır (12,50).

Otonom nöropati gelişmesi sonucunda, sempatik innervasyonda hasar oluşmakta, yağ ve ter bezlerinde fonksiyon kaybı görülmektedir. Ayakta, plantar yüzde, anhidroz, kuruma, soyulma ve hiperkeratoz meydana gelmekte, özellikle basınç noktalarında tekrarlayan travmalar sonrasında da, çatlaklar ve yüzeysel epitel hasarları oluşmaktadır (51). Mevcut otonomik nöropatiye otoempatoktemi eklenmesi neticesinde ise, arteriyovenöz şantlar ve termoregulasyon disfonksiyonu meydana gelmekte, normal doku perfüzyonunu bozmakta ve ülser oluşumu kolaylaşmaktadır (52,53).

Motor nöropatinin etkileri kısmen daha erken gözükmemektedir. Ayağın intrinsek kaslarındaki paralizi sonucu atrofi ve fibrozis gelişmekte, fleksör ve ekstensör kaslar arasında bir dengesizlik oluşmaktadır. Parmaklarda pençeleşme ile birlikte ve metatarsal yağ yastıkçığındaki atrofi sonucunda metatars başı ile parmak uçlarına binen bası miktarı artmakta ve ülser gelişimi kolaylaşmaktadır (4,49).

2.9.1.2. Periferik Damar Hastalığı

Diyabet seyrinde, hem makrovasküler hem de mikrovasküler tutulum görülmektedir (54).

a. Makrovasküler Damar Hastalığı: Ana neden aterosklerozdur. Alt ekstremitte amputasyonları için major risk faktörlerinden biridir. Aynı zamanda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık açısından da risk oluşturmaktadır. Erken yaşta başlar, multisegmenter

tutulmuş ve hızlı seyrederek. En sık femoral arter ve popliteal arter tutulumu görülürken, trifurkasyon arter tutulumu da görülebilmektedir. Ayak bileği ve distaldeki damarlarda, nondiyabetik hastalara göre daha az tutulum mevcuttur (54,55).

b. Mikrovasküler Damar Hastalığı: Bazal membranda kalınlaşma görülür. Damar lümenindeki sorun tıkaçıcı değil işlevseldir. Kan akımının düzenlenmesinde ve kapiller geçirgenlikte değişkenlik ve inflamasyona karşı azalmış hiperemik yanıt mevcuttur (56). DAE olan hastaların %78.8 de periferik damar patolojileri mevcuttur (57).

2.9.1.3. Bozulmuş Biyomekanik

Kemik deformiteleri ve eklem hareket kısıtlılığı ayak biyomekaniğinin bozulmasına neden olmaktadır. Ayaktaki deformasyon sonucu meydana gelen yüksek basınç noktaları ülser gelişimine zemin hazırlamaktadır. En sık çekiç ve pençe parmak görülmektedir. Diyabetik hastalarda görülen ayak deformiteleri tablo 2’de verilmiştir. Statik durumda 10 kg/cm² üzerindeki ve dinamik olarak ise 50 N/cm² nin üzerindeki basınçların ülser gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Bozulmuş biyomekaniğe bağlı ortaya çıkan ülserler en sık parmak ucundaki plantar yüzde ve interfalangeal eklem dorsalinde, ayakkabı içinde, basıncın arttığı noktalarda oluşmaktadır (6).

Tablo 2. Diyabetik Ayakta Sık Görülen Deformiteler (6)

Çekiç parmak
Pençe parmak
Halluks valgus
Bunion
Tailors’s bunion
Ön bölüm varus veya valgusu
Parmak plantar fleksiyonu veya dorsifleksiyonu
Arka bölüm varus veya valgusu
Ekin
Geçirilmiş ayak enfeksiyonu sonucu meydana gelen değişiklikler
Charcot deformitesi

2.9.1.4. Charcot Deformitesi

Charcot atropatisi veya nöroatropatisi, diyabete bağı olarak, anatomik değişiklikler ve tekrarlayan ülserler ile seyreden bir ayak deformitesidir (58,59,60). Etyopatogenezi üzerinde pek çok tartışma mevcut olsa da genel görüş deformitenin, sinovitin ve efüzyonun eşlik ettiği eklem ligaman hasarı şeklinde başladığıdır. Ağrı duyusunda azalma ve devam eden kullanım sonucunda inflamasyon artmakta, bağ dokusundaki hasar, eklem ve kapsül hasarına dönüşmektedir. Devam eden süreçte eklem kırırdağında da dejenerasyon oluşmaktadır. Bütün bunlara ek olarak, aşil tendonunda meydana gelen esneklik kaybı ayak dorsifleksiyonunu sınırlamakta ve deformiteye katkıda bulunmaktadır (61). Sonuç olarak ayağın medial longitudinal arkında kollaps meydana gelmektedir. Devam eden süreçte, ayak intrinsik kaslarında atrofi gelişmekte ve metatarsofalangeal eklemlerde ekstansiyon, interfalangeal eklemlerde ise fleksiyon deformitesi gelişmekte ve Charcot deformitesinin orijinal görünümü ortaya çıkmaktadır. Ayrıca osteoporoz ve osteopeni oluşumunda kilit rol oynayan nükleer faktör kB/osteoprotegerin (RANKL/OPG) sinyal sisteminin akut Charcot nöroatropatisine neden olabileceği düşünülmektedir (62). Ayağın normal anatomisinin aşırı bozulması sonucunda ayağın basınç noktaları değişmekte ve bu durum ülser oluşumuna zemin hazırlamaktadır (51). Sıcak, kırmızı, şiş, ağrılı, ayağın medial kemerinin çöktüğü ve altında büyük ülserlerin oluştuğu tipik ayak deformitesi ile gelen hastada, Charcot deformitesi mutlaka düşünölmeli ve gereksiz, yanlış tedavileri engellemek için enfeksiyondan kesin ayırımının yapılması gerekmektedir (11).

2.9.2. Diyabetik Ayakta Metabolik ve Biyokimyasal Patogenez

Lens, beyin, periferik sinirler, eritrositler, böbrekler, karaciğer, pankreas adacıkları, aort ve kapiller damarlar gibi organlarda, glukoz hücrelere, insülden bağımsız olarak girmekte ve hücre içi glukoz konsantrasyonu doğrudan doğruya kan glukoz konsantrasyonuna bağı olarak değişmektedir. Fazla glukoz, polyol yoluna kayarak aldoz redüktaz enziminin katalizörlüğünde sorbitole dönüşmektedir. Bu dönüşüm sırasında NADPH (Nikotinamid

Adenin Dinükleotit Fosfat) tüketimi meydana gelmektedir. NADPH tükenmesiyle önemli bir antioksidan olan glutatyon gibi antioksidanların oluşumu azalmakta ve hücreler serbest radikal hasarına karşı korunmasız hale gelmektedir (63). Ayrıca hücre içinde biriken sorbitol osmotik basıncı arttırarak ödeme de neden olmaktadır. Periferik sinir sistemindeki hücre ödemi özellikle anatomik darlık alanlarında (karpal tünel, tarsal tünel gibi) sinirlerin sıkışmasına neden olarak nöropatiyi arttırıcı yönde etki göstermektedir(51).

Diyabet hastalarında aşırı derecede artan glukoz non-enzimatik olarak biyomoleküllerin amino gruplarına çapraz bağlarla bağlanıp proteinlerin yapısını bozmaktadır. İleri glikolizasyon son ürünleri olarak adlandırılan bu bileşikler diyabette görülen pek çok mikro ve makrovasküler komplikasyondan da sorumlu tutulmaktadır (12,64,65). Diyabet hastalarında protein kinaz C, NADPH oksidaz aktivitesini arttırmaktadır. Artan NADPH oksidaz NADPH' den süperoksit radikali oluşumuna neden olmaktadır. Süperoksit SOD (süperoksit dismutaz) enzimi tarafından H₂O₂'e (hidrojen peroksit) dönüştürülmektedir. Hem H₂O₂ hem de protein kinaz c , eNOS (endotelial nitrik oksit sentetaz) aktivitesini arttırıp NO oluşumuna olumlu yönde etki göstermektedir. Ancak artan NO ve süperoksit radikali hemen birleşip peroksinitrit radikalini oluşturmaktadır. Peroksinitrit proteinlerin sülfidril gruplarının oksidasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve aterojenik düşük molekül ağırlıklı lipidlerin oluşumuna neden olmaktadır. Bunların net sonucu olarak hem mikrovasküler hem de makrovasküler olarak trombüsler oluşmakta, arteriolar hiyalinizasyonla birlikte kapillerler bazal membran kalınlaşmakta ve bu durum iskemiye neden olarak ülser gelişimini hızlandırmaktadır. Ayrıca lökosit göçü de olumsuz yönde etkilendiği için enfeksiyona yatkınlık da oluşmaktadır (12,66,67,68,69,70).

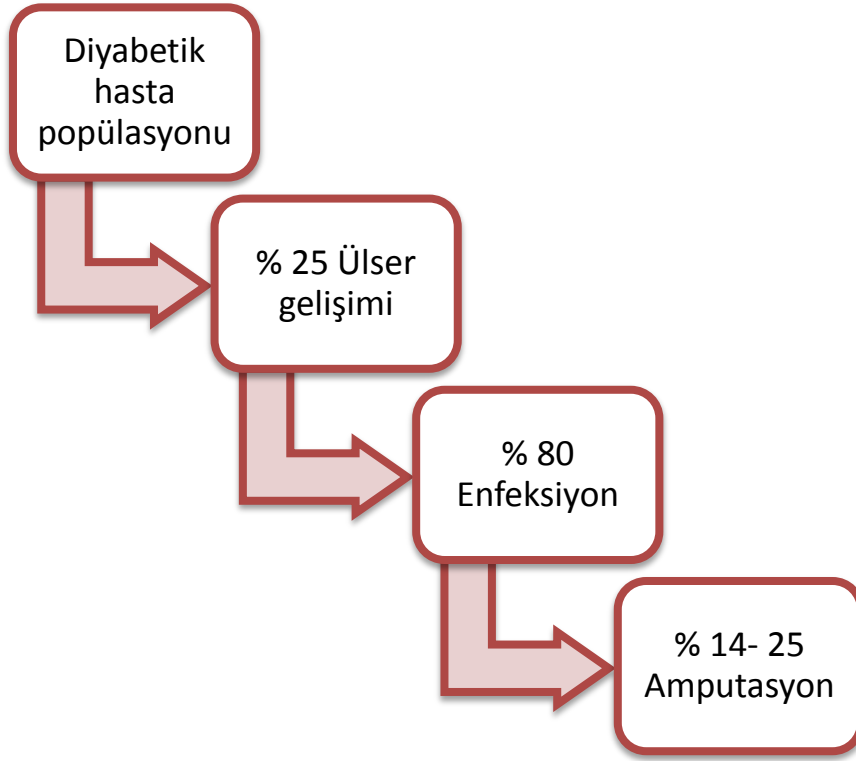
Tablo 3.Diyabetik ayak gelişiminde rol oynayan faktörler ve sonuçları (10).

Risk faktörleri	Risk faktörünün sonucu
Periferik nöropati	Normal ayak anatomisinin ve biyomekaniğinin bozulması sonucu artmış ayak basıncı
Periferik duyuşal nöropati	Koruyucu ağrı duyusunun kaybı sonucu tekrarlayan travmalara maruziyet
Periferik otonomik nöropati	Ayak terlemesinin azalması sonucu deride çatlaklar ve nasır oluşumu

Vasküler yetmezlik	Doku canlılığının ve yara iyileşmesinin gecikmesi, nötrofil göçünün azalması
Kontrolsüz kan şekeri	Bağışıklık sistemi bozuklukları, yara iyileşmesinde ve kollajen yapımında yetersizlik
Hastanın özellikleri	Görme kaybı, geçirilmiş amputasyonlar, hareket kısıtlılığı
Uyumsuz hasta davranışları	Ayak bakımı, temizlik kuralları ve önleyici tedbirlere uyumsuzluk
Sağlık sisteminin yetersizliği	Yetersiz hasta eğitimi, tedavi merkezlerinin yetersizliği, multidisipliner yaklaşım yetersizliği

2.10. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları

Diyabetik ayak enfeksiyonları öncelikli olarak nonenfekte ülser zemininde gelişmektedir. Diyabetik ayak ülseri gelişen hastaların yaklaşık %40 ile %80 'ninde diyabetik ayak enfeksiyonu gelişmektedir (71). (Şekil 2'de gösterilmiştir) Diyabetik ayak ülserlerinin yaklaşık yarısında ise hasta doktora başvurduğunda enfektedir. Ülser varlığı diyabetik ayak enfeksiyonu gelişimi için en önemli predispozan faktördür. ⁵ İyileşmeyen, uzun süreli ve sık tekrarlayan ülserler, kontamine olmakta ve bunu takiben enfeksiyon gelişmektedir (72). Yüzeysel bir enfeksiyon şeklinde başlayan ayak enfeksiyonu, erken ve uygun tedavi verilmediği durumlarda, hızlı bir şekilde kas, tendon, kemik ve eklemlere yayılabilir. Basit bir yumuşak doku enfeksiyonu, ekstremitte amputasyonlarına neden olabilir (4).



Şekil 2. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi (71).

Lavery ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (10), diyabetik ayak enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleri belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre kemiğin inspeksiyonla görülebildiği veya kılavuz bir tel vasıtasıyla kemiğe dokunulabilen ülser varlığı (probe to bone testi pozitif), 30 günden uzun süreli ülser mevcudiyeti, travma sonrası meydana gelen ülser ve periferik arter hastalığı olması (periferik nabızların alınamaması veya ankle brackial indeks < 0.9) diyabetik ayak enfeksiyonu için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Tüm risk faktörleri tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu İçin Saptanan Risk Faktörleri (10)

Probe to bone testi pozitifliği
30 günden uzun süreli ülser varlığı
Tekrarlayan ayak ülseri öyküsü
Travmatik nedenli meydana gelen ülser
Ampütasyon öyküsü olması
Periferik duyuşal nöropati

Renal yetmezlik veya renal transplantasyon olması

Çıplak ayak yürüme

Diyabetik hastaların, hücrel ve humoral bağışıklık sistemindeki yetersizlikler de, diyabetik ayak enfeksiyonu gelişimini kolaylaştırmaktadır (73). Hiperglisemi nedeniyle, nötrofillerin adherans, kemotaksi, fagositoz ve mikrobisidal fonksiyonları bozulmaktadır. Hücrel bağışıklık sisteminde rol oynayan hücrelerin, mikroorganizmaları, intrasellüler olarak yok etmekte kullandıkları toksik radikaller, süperoksidler ve hidrojen peroksidin salınımı azalmaktadır. Yine hiperglisemi sonucu proinflamatuvar sitokin salınımında artış meydana gelmekte, bu da inflamatuvar yanıtta artmaya ve insülin duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır. Kompleman kaskadındaki bozulma sonucu da spesifik ve fagosit aracılı kompleman yanıtta azalma ortaya çıkmaktadır (70,73). DM 'un immün sistem üzerine etkisi tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Diyabetes Mellitus'un İmmün Sistem Üzerine Etkisi (73).

Humoral bağışıklık sistemi

- Vazokontraksiyona neden olan endotelial nitrik oksit sentaz/ nitrik oksit sisteminin bozukluğu
 - İskemi
 - Polimorfonükleer (PMN) hücre salınımının bozulması
- Kompleman kaskadında bozukluklar
 - Kompleman kaskadının aktivasyonu
 - Spesifik kompleman yanıtının baskılanması
 - Fagosit aracılı kompleman yanıtta azalma
- Proinflamatuvar sitokin salınımında artış
 - İnflamatuvar yanıtta artma
 - İnsülin duyarlılığında azalma

Hücresel bağışıklık sistemi

- PMN fonksiyonlarında bozulma
 - Kemotakside azalma
 - Adezyonda azalma
 - Fagositozda azalma
 - Süperoksit oluşumundaki azalma nedeniyle hücre içi öldürme kapasitesinde azalma

Adaptif bağışıklık sistemi

- T ve B hücre fonksiyonları
 - Aşı yanıtında azalma
-
-

Diyabetik ayak ülser gelişim patogenezinde rol oynayan faktörler sonucunda, ayak enfeksiyona açık hale gelmektedir. Antibakteriyal defansın ve bakteriyal klirensin yetersiz olması nedeniyle basit bir enfeksiyon kolaylıkla ekstremitayı ve hatta yaşamı tehdit eder hale gelmektedir (71).

Diyabetik ayak enfeksiyonları insan yaşamını tehdit etmesinin yanında tedavisinin yüksek maliyetlerle sonuçlanması nedeniyle de önemli bir sorun teşkil etmektedir. Hastaneye yatış, medikal tanı ve tedavi, amputasyon ve rehabilitasyon hem uzun bir süreci kapsamakta hem de tedavi masrafları yüksek meblağlara ulaşabilmektedir (74,75).

2.10.1. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Tanı

Diyabetik ayak enfeksiyonunun tanısı, mikrobiyolojik, laboratuvar ve radyolojik tetkiklerden ziyade klinik olarak konulmaktadır (76). Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların doğru değerlendirilmesi için sistematik yaklaşım gereklidir. Hastaların çoğu hastaneye yatırıldığında bile yetersiz değerlendirilebilmektedirler (71).

DA enfeksiyonları değerlendirilirken 4 önemli noktaya dikkat edilmelidir (77).

1. Enfeksiyonun ağırlığı ve yayılımının belirlenmesi
2. Predispozan faktörlerin belirlenmesi
3. Mikrobiyal etkenin değerlendirilmesi
4. Dikkatli ayak muayenesi yapılması

Hastadan ayrıntılı anemnez alınmalı, geçirilmiş travma öyküsü, ülserin ne kadar süredir mevcut olduğu, eşlik eden sistematik semptomlar belirlenmeli, özellikle sepsis açısından dikkatli olunmalıdır (77).

Klinik değerlendirme yaparken, diyabetik bir hastanın ayağında mevcut olan her türlü lezyonda diyabetik ayak enfeksiyonu akla gelmelidir. Lezyon ayrıntılı bir şekilde tarif edilmeli, lokalizasyonu ve özellikleri, yayılımı belirtilmeli ve inflamasyonun klasik bulguları olan kızarıklık, ısı artışı, ödem, hassasiyet/ ağrı, pürülan sekresyon olup olmadığı araştırılmalıdır (57).

2.10.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme ve Etkenlerin Belirlenmesi

Diyabetik ayak ülserlerinde, hastanın klinik durumunu belirleyen en önemli faktörlerden biri yaranın enfekte olup olmadığıdır. Ağrı, nöroosteotropati ve iskemi; enfeksiyonu taklit eden semptomlarla karışımıza çıkabileceği için, ülser bölgesinde kötü koku,

pürülan akıntı, eritem, şişlik gibi lokal enfeksiyon bulguları; ateş, lökositöz gibi sistematik enfeksiyon bulguları aranmalıdır (57,78).

Diyabetik ayak ülserlerinin çoğu enfekte ve kolonizedir. Kolonizasyon nedeniyle çoğu kez kültür çalışmaları gerçek patojeni belirlemede yetersiz kalabilir. Kolonize olan ülserlerde, genelde nonreplikatif bakteriler bulunurken, kontamine ülserler de ise, doku hasarı veya immün yanıt oluşturmeyen bakteri üremesi mevcuttur (79,80).

Mikrobiyolojik açıdan DAE tanısında altın standart derin doku biyopsisi ile alınan materyalinin kültüründe etkenin üretilmesi, identifikasyonu ve antibiyogram duyarlılık testleri ile tedavide kullanılacak uygun antibiyotiğin belirlenmesidir. Derin doku kültürü alınmadığı durumlarda ülser tabanından küretaj materyali, pürülan eksüda ya da apse aspirasyon içeriğinin gram yayması, aerop ve anaerop kültürleri yapılmalıdır. Yumuşak doku enfeksiyonuna osteomyelit de eşlik ediyor ise kemik doku örneği alınmalı, alınan kemik materyalinin mikrobiyolojik incelemesinin yanında patolojik açıdan da incelenme yapılmalıdır (57).

DAE identifikasyonunda kullanılan moleküler yöntemler ise kısa sürede etkenin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Türkiye’de kullanılan moleküler yöntemler PFGE (Darbeli Jel Elektroforezi), PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), MLST (Multi-locus Sequence Typing- Çoklu Lokus Dizilim Tiplendirilmesi), MADI- TOF (Matriks Assisted Laser Desorption/İonization- Time of Flight) ve 16sRNA dizilim analizi’ dir. Bu yöntemler, etkenin hızlı ve güvenilir bir şekilde belirlenmesi ve genetik direnç paterninin saptanması açısından önemlidir. Moleküler analiz testlerin maliyeti yüksektir. Bununla birlikte hastanede kalış süresini kısaltarak tedavi maliyetinin azaltılmasına ve yaşam kalitesinin artmasına katkı sağlamaktadırlar (81,82).

2.10.3. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Tanısında Laboratuvar Testleri

Diyabetik ayak enfeksiyonu şikâyeti ile gelen her hastadan tam kan sayımı, açlık ve tokluk kan glukoz düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve glikozilenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) araştırılmalıdır (79). Beyaz küre sayısı normal veya artmış saptanabilir (83). Nonspesifik inflamatuvar belirteçlerden ESH, CRP ve prokalsitonin tanıdan ziyade daha çok hastaların takibinde kullanılmaktadır (14,84,85). ESH >40 mm/H veya CRP >20 mg/L üzerinde olması özellikle

derin doku enfeksiyonları ve osteomyelitle ilişkilidir (76,86,87). Serum albümin miktarı kronik ülseri olan hastalarda düşük seviyede saptanabilmektedir (88). Yüksek HbA1c seviyeleri ile hastalarda diyabet komplikasyonların görülme sıklığı artmakla, DAE gelişme riskinin de yüksek olduğu belirtilmektedir (79).

2.10.4.Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Tanısında Görüntüleme Yöntemleri

Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda, düz grafi ilk kullanılması gereken görüntüleme yöntemidir. Osteomyelit, osteoliz, fraktür, nöropatik çıkıklar, gaz gölgeleri, yabancı cisim ve yapısal ayak bozuklukları saptanabilmektedir (57). ACR (American College of radiology) özellikle osteomyelit tanısı için ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yönteminin direkt grafi olduğunu belirtmektedir (89).

Bilgisayarlı tomografi (BT) genellikle düz grafide tanı konulmakta zorlanılan hastalarda, kemik patolojilerini değerlendirmek amaçlı kullanılmaktadır. Kemik korteksteki yıkımı, periost reaksiyonunu, küçük odakları, medulla içindeki gaz ve yabancı cisimleri, sinüs yolunu, sekestr oluşumunu ve yumuşak doku durumunu göstermekte oldukça yardımcı bir görüntüleme yöntemidir (90).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) duyarlılığı ve özgünlüğü daha yüksek olması nedeniyle özellikle osteomyelit kuşkusunda, BT'ye tercih edilmelidir (57). MR ile ülserasyonlar, sinüs traktları, sıvı koleksiyonları veya abseler, ve sellülit ayrımı kolaylıkla yapılabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, enfeksiyon ve nöropati ayrıcı tanısında da, MR' ın kullanılabilirliği gösterilmiştir (89). Ahmad ve ark (91). tarafından yapılan bir çalışma, hem enfeksiyon hem de nöropatide eklem effüzyonlarının mevcut olduğunu, enfeksiyonda daha iyi diffüz kontrastlanma olurken, enfeksiyon dışı effüzyonda ise, ince ve halkasal kontrastlanma olduğunu göstermiştir. Osteomyelit tanısında kontrastlı MR görüntülemeleri ile duyarlılık % 88, özgünlük % 93 civarındadır (92).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), nükleer görüntüleme yöntemleri osteomyelit ve diğer patolojilerin ayrımında kullanılabilen diğer görüntüleme yöntemleridir (83,93,94).

2.10.5. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Vasküler Değerlendirme

Diyabetik ayak enfeksiyonu değerlendirilirken, alt ekstremiteler, vasküler risk faktörleri açısından da değerlendirilmelidir. Ayak bileği-brakial indeksi genel nüfus için non-invaziv bir tarama yöntemidir ve anjiyografi ile tanı konmuş PAH'lerde duyarlılık %95, özgüllük %99'dür (95). Ayak bileği – kol indeksi < 0.7 ayak parmağı kan akımı < 40 mmHg, transkutanöz oksijen basıncı (TcPO₂) < 30 mmHg altında ise kalp damar cerrahisi görüşü alınmalı ve ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Ayak bileği kol indeksi medial arter kalsinozisinden dolayı hatalı sonuç verebileceği unutulmamalıdır (96). Doppler ultrasonografi noninvaziv bir yöntemdir. Daralan damar segmentini, akım yönünü ve oklüzyonu saptayabilir. Periferik arteriyal hastalıkta duyarlılığı % 87, özgünlüğü ise % 94 ' tür. Diğer alternatif yöntemler ise MR anjiyografi (MRA) ve BT anjiyografi'dir. MRA darlığı ve oklüzyonu saptamada duyarlılığı % 97, özgünlüğü ise % 96'dır (97).

2.10.6. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Nörolojik Muayene

Duyusal, otonom ve motor nöropati açısından hasta muayene edilmelidir. 10 gr Semmes-Weinstein monofilamenti ile basınç hissi muayenesi, aşıl refleksi, iğne ucu ile bakılan ağrı testi, vibrasyon testi (128 Hz diapozon), vibrasyon eşliğinin tespiti (Biotesiometre) periferik duyuşal nöropati tanısında kullanılabilecek testlerdir (98).

2.10.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Osteomyelit

Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda, amputasyon oranlarının ve buna bağı mortalite, morbitide oranlarının yüksek olmasının en önemli nedenlerinden biri de diyabetik ayak enfeksiyonuna kronik osteomyelitin eşlik etmesidir. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %20-60 oranında osteomyelit görülebilmektedir (99,100).

Osteomyelit, mikroorganizmaların enfeksiyöz ve enflamatuvar süreçler sonucu kemik dokuda hasar oluşturması ile karakterize bir hastalıktır (101). Sıklıkla hematogen yayılım sonucu meydana gelen osteomyelit, akut osteomyelit olarak tanımlanmaktadır. Nekroz gelişmemiş kemik dokusunda kısa süreli mikroorganizma invazyonu ile karakterize bir durumdur. Hematojen yolla, enfeksiyon odağından komşuluk yolu ile veya travma sonrası direkt kontaminasyon ile mikroorganizmanın kemiğe invazyonu sonucu oluşan, kemikte nekroza neden olan ve sıklıkla tedavi amacı ile debritleme uygulanan kemik enfeksiyonu da, kronik osteomyelit şeklinde tanımlanmaktadır (102).

Osteomyelitinin tanısında klinik muayene önemlidir Hastalar ateş, üşüme-titreme, halsizlik gibi özgül olmayan şikâyetlerle başvurabilirler. Etkilenen bölgede noktasal ağrı veya fistül olabilir. Kronik osteomyelitte fistül varlığı tipik tanı koydurucudur (103). Diyabetik ayak enfeksiyonlarına bağlı olarak görülen osteomyelite, tutulum daha çok ön ayakta, en sık olarak da başparmakta meydana gelmektedir (103). Dolaşım problemi bulunmayan hastalarda, parmak tutulumu gösteren osteomyelitinin görüntüsü, kızarıklığın ve ödemin eşlik ettiği sosis parmak şeklindedir (57,104). Hastada ülser olmadan inflamasyon bulgularının olması ve daha önce amputasyon öyküsünün olması osteomyelit düşündürmelidir. Mevcut ülserin derinliği ve genişliği osteomyelit gelişimi için önemli bir faktördür. Çok merkezli bir çalışmada, yara yerinin genişliğinin 4.5 cm² den büyük olmasının (105), başka bir çalışmada da ülser derinliğinin 3 mm den fazla olmasının osteomyelit görülme sıklığının artırdığı saptanmıştır (106). Osteomyelit tanısında sınır değerler ülser genişliği 2 cm² ve derinliği 3 mm kabul edilmektedir (57,107-110). Palpe edilen ve görünen kemik dokusu mevcudiyeti de osteomyelit riskini artıran diğer bir faktördür (57,107). Steril metal bir prob aracılığı ile yapılan "probe to bone testi" ile DM hastalarının ayakları osteomyelit açısından değerlendirilebilir. Proben ucu yaradan içeriye yavaşça itilir. Sert, sürtünme hissi alınıyor ise test pozitif kabul edilir (111). Aragon- Sanchez ve ark. (112) 356 hastada yapılan bir çalışmalarında, probe to bone testinin osteomyelit hastalarında; duyarlılığını %97, özgüllüğünü %92 olarak bildirmişlerdir.

Osteomyelit tanısında laboratuvar tetkiklerinin yeri kısıtlı olmakla birlikte ESH, CRP, artmış lökosit düzeyi ve prokalsitonin tanı ve takip amaçlı başvuru olan nonspesifik enfeksiyon belirteçleridir. Özellikle ESH değerinin 70 mm/ saat ve üzerinde olması osteomyelit açısından bir gösterge olarak kabul edilmektedir (107,109,113). Yüksek ESH, CRP, WBC ve prokalsitonin düzeyleri, hem yumuşak doku enfeksiyonlarında hem de

osteomyelitte saptanabilir. Bu tetkiklerin osteomyelit tanı ve takibinde de kullanılabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (85,114).

Direkt ayak grafisi, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (US), üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) osteomyelit tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleridir (107). Osteomyelit ile ilişkili kemik patolojileri düz grafilere ancak 2-3 hafta sonra görülebilir. Düz grafilere osteopeni, periost kalınlaşması, kortikal erozyon ve yeni kemik formasyonu saptanması osteomyelit açısından anlamlıdır (112). Osteomyelite yönelik görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde düz grafilere duyarlılığı % 54, özgüllüğü ise % 68 saptanmıştır (115). Radyografi sadece kemik enfeksiyonları için değil, yabancı cisimlerin ve yumuşak dokudaki gazların görüntülenmesi için de yardımcıdır. Charcot osteoartropatisi ile mutlaka ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Tablo 6'da verilmiştir

Tablo 6. Charcot eklemi ile osteomyelit ayırıcı tanısı (116)

<i>Charcot Eklemi</i>	<i>Osteomyelit</i>
Tarsometatarsal eklemi tutar	Genellikle metatars başını tutar
Deri bütünlüğü bozulmamıştır	Deri üzerinde ülser bulunur
Derin dokuda minimal değişiklikler vardır	Derin dokuda apse vardır
Kemikte reaktif ödem vardır	Kemikte medüller apse vardır
Kemikte kaba fragmantasyon vardır	Kemikte kortikal destruksiyon vardır

MRG, osteomyelit tanısında sıklıkla kullanılan ve tanı değeri yüksek bir görüntüleme yöntemidir. T1 ağırlıklı görüntülerde yağ sinyal intensitesinde azalma ve T2 ağırlıklı görüntülerde kontrast tutulumuna bağlı yüksek sinyal intensitesi görülmesi osteomyelit açısından anlamlıdır. MRG'nin etkinliğinin değerlendirildiği metaanalizler sonucu, duyarlılığı % 90 ve özgüllüğü % 80 civarında saptanmıştır (109,115,117). Radyografiye ek olarak enfeksiyonun derinliği, apse ve nekroz varlığının saptanmasında da magnetik rezonans görüntüleme faydalıdır (112).

Üç fazlı kemik sintigrafisinin duyarlılığının yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Pozitif saptanması, iyileşen kemik kırığını, travma, geçirilmiş operasyon, Charcot ayağını ve enfeksiyonu gösterirken, negatif saptanması durumunda ise enfeksiyon ekarte

edilebilir (107). ^{99m}Technetium ve ¹¹¹İndium ile granüositlerin işaretlenmesi şeklinde kullanılan lökosit sintigrafisi de osteomyelit tanısında başvurulan görüntüleme yöntemlerindedir. Charcot ayağının ayırıcı tanısında MRG'ya göre tanı değeri daha fazladır (118). Ancak yumuşak dokudaki cerrahi sınırları belirlemede MRG daha üstündür (107).

2-fluoro-2deoxy-D-glucose hücre içi glukoz metabolizmasının bir belirteci olarak görev alır ve enflamasyon, enfeksiyon ve malignite de tutulumu artar. Osteomyelit tanısındaki yeri ile ilgili az miktarda çalışma olmakla birlikte duyarlılığının % 80- %100 ve özgüllüğünün % 93 civarında olduğu belirtilmektedir (93,113).

Kemik biyopsisi osteomyelit tanısında altın standart olarak kabul edilir. Hem histopatolojik incelemeye, hem de etkenin belirlenip uygun antibiyotik tedavisinin başlanmasına imkân tanımaktadır (57,119,108). Alınan örnek enfekte olmayan cilt bölgesinden perkutanöz biyopsi, açık cerrahi, debritleme veya amputasyon şeklinde alınmalıdır. Fistül girişinden veya yumuşak doku enfeksiyonu mevcut olan bölgeden alınan kültürler, osteomyelit tanısında yeterli değildir. Ayrıca kültür sonuçlarında, kontaminasyon nedeniyle yanlış pozitiflik veya uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı baskılanma nedeniyle de yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle histopatolojik incelemenin tanı değeri daha yüksektir. Histopatolojik olarak kemikte nekroz, involukrum, sekestrum, eksuda, yağ nekrozu ve kemik iliğinde ödem ve fibrozis olması osteomyelit açısından anlamlıdır (57,120,121).

Kemik biyopsisi kültürlerinden en sık izole etkenler sırasıyla *S. aureus* ve *S. epidermidis* şeklindedir. Enterobakteriler arasında ise *Echerichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus spp.* en sık izole edilmekte olup bunları *Pseudomonas aeruginosa* izlemektedir. En sık görülen etkenler tablo 7'de verilmiştir (113).

Tablo 7. Sık Karşılaşılan Osteomyelit Etkenleri

En sık	Orta sıklıkta	Nadir
<i>Staphylococcus aureus</i>	Streptokoklar	<i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i>
Koagülaz negatif stafilokoklar	Enterokoklar	Yavaş üreyen mikobakteriler Dimorfik mantarlar (<i>blastomycosis</i> , <i>coccidioidomycosis</i> , <i>sporotrichosis</i>) <i>Candida spp</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Mycoplasma spp</i> <i>Tropheryma whipplei</i>
	<i>Pseudomonas spp.</i>	
	<i>Enterobacter spp.</i>	
	<i>Proteus spp.</i>	
	<i>Escherichia coli</i>	
	<i>Serratia spp.</i>	
	Anaeroblar (<i>Finogdia</i>	
	<i>[Peptostreptococcus] spp.</i> ,	
	<i>Clostridium spp.</i> , <i>Bacteroides</i>	
	<i>Flagllis</i>)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		

Enfekte ve nekrotik dokuların temizlenmesi, uzun süreli uygun antibiyotik tedavisi osteomyelitte tedavinin ana prensipleridir (102). Antibiyotik tedavisine, cerrahi sonrası hemen başlanmalıdır (83). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA), cerrahi düşünülmemeyen hastalarda en az 3 ay, sadece yumuşak doku enfeksiyonu mevcutsa 1-3 hafta, cerrahi sonrası rezidü enfekte kemik mevcutsa en az 4- 6 hafta antibiyotik tedavisine devam edilmesini önermektedir (57).

β - laktam antibiyotikler ve vankomisin osteomyelit tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Sefalosporinler ve penisilinaz dirençli penisilinler özellikle düşük toksik etkileri ve osteomyelite sık karşılaşılan mikroorganizmalara etkili olmaları nedeniyle tercih edilmektedir. Sefazolin, ucuz olması, metisilin duyarlı stafilokok (MSSA) karşı mükemmel aktiviteye sahip olması ve güvenli olması medikal tedavide yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır. Seftriakson günde tek doz kullanılması nedeniyle, ayaktan tedavi edilecek hastalar için uygun bir tercihtir. Bazı uzmanlar, MSSA'nın etken olduğu osteomyelitlerde seftriakson tedavisinin verilmesi gerektiğini savunulmaktadır. Vankomisin, ampisilin dirençli enterokok ve metisilin-dirençli stafilokoklar osteomyelit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (83,122-124). Linezolid oksazolidinon sınıfının ilk onaylı ilaç ve stafilokok, streptokok ve vankomisine dirençli enterokok karşı mükemmel aktiviteye sahiptir. Oral

biyoyararlanımı yüksektir. Vankomisin dirençli enterokoklarda ve β -laktam ile vankomisin kullanamayan hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli kullanımında pansitopeni, periferik nöropati, optik nörit ve laktik asidoz görülebilmektedir. Tüm bu toksik profil, tedavi maliyetinin yüksek olması, deneysel çalışmalardaki başarısızlık oranı nedeniyle, linezolid'in kullanımı, vankomisin dirençli enterokok ve vankomisin tedavisini tolere edemeyen hastalarla sınırlı kalmıştır (83,125-129). Daptomisin, aerobik ve fakültatif gram pozitif patojenlere karşı bakterisidal aktiviteye sahip, siklik lipopeptit grubundan antimikrobiyal bir ajandır. Osteomyelit hastalarında yeni kullanılmaya başlanmıştır. Osteomyelit olan 220 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada daptomisinin tedavi etkinliği değerlendirilmiş, hastaların sadece %0.5'de kreatin fosfokinaz (CK) değerlerinde yükselme saptanmış ve hastaların %75'i başarılı bir sonuca ulaşılmıştır (130-132). MSSA osteomyeliti olan 50 hastanın katıldığı randomize bir çalışmada ise, 8 hafta trimetoprim-sülfametoksazol ve rifampin kombinasyonu ile 6 hafta parenteral, sonrasında 2 hafta oral kloksasilin tedavileri karşılaştırılmış ve etkinlik açısından bir fark saptanmamış ancak özellikle rifambisinin kombinasyon tedavilerindeki yüksek biyoaktivitesinin üstünde durulmuştur (133). Osteomyelit tedavisinde kullanılan ajanlar tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Osteomyelit tedavisinde etkene göre kullanılacak antibiyotikler (83).

<i>Etken</i>	<i>İlk Seçenek*</i>	<i>Alternatif</i>
--------------	---------------------	-------------------

Stafilokoklar		
• Metisilin Duyarlı (MSSA)	Nafsilin sodyum veya Oksasilin sodyum, 1.5-2 g IV 6x1, 4-6 hf Sefazolin, 1-2 g IV 3x1, 4-6 hf	Vankomisin, 15 mg/kg IV 2x1 4-6 hf
• Metisilin Dirençli (MRSA)	Vankomisin ^Φ , 15 mg/kg IV 2x1, 4-6 hf Daptomisin 6 mg/kg IV 1x1	Linezolid, 600 mg PO/IV 2x1, 6 hf Levofloksasin 500-750 mg PO/IV 1x1 + rifampin, 600-900 mg/gün PO, 6 hf
Penisilin Duyarlı Streptokok	Kristalize penisilin G, 20 × 106 U/24 st IV sürekli veya 6x1, 4-6 hf Seftriakson, 1-2 g IV ya da IM 1x1, 4-6 hf Sefazolin, 1-2 g IV 3x1, 4-6 hf	Vankomisin, 15 mg/kg IV 2x1 4-6 hf
Enterokok veya Streptokok (MIC ≥0.5 µg/mL)	Kristalize penisilin G, 20 × 106 U/24 st IV sürekli veya 6x1, 4-6 hf	Vankomisin, 15 mg/kg IV 2x1 4-6 hf ve isteğe bağlı olarak
<i>Abiotrophia</i> <i>Granulicatella</i> spp.	Ampisilin sodyum 12 g/24 st IV sürekli veya 6x1 ve isteğe bağlı olarak gentamisin sülfat, 1 mg/kg IV veya IM 3x1, 1-2 hf eklenebilir.	Gentamisin sülfat, 1 mg/kg IV veya IM 3x1, 1-2 hf eklenebilir.
Enterobakter	Seftriakson, 1-2 g IV 1x1 4-6 hf, Ertapenem 1 g IV q1x1	Siprofloksasin ^Φ , 500-750 mg PO 2x1, 4-6 hf, Levofloxacin 500-750 mg PO 1x1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sefepim, 2 g IV 2x1, Meropenem, 1 g IV 3x1 İmipenem, 500 mg IV 4x1, 4-6 hf	Siprofloksasin ^Φ , 500-750 mg PO 2x1, 4-6 hf Seftazidime, 2 g IV 3x1

* : antibiyotik seçimi in vitro duyarlılıklara göre yapılmalı

Φ : pediatrik hastalarda ve osteomyelit ile ilişkili kırık varlığında, kullanımdan kaçınılmalı

MIC: Minimal inhibasyon konsantrasyonu

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

2.10.8. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Biyofilm

Diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisinde diğerk bir sorunda biyofilm oluşturan mikroorganizmaların eradikasyonudur(134). Nemli yuzyeylerde bakteriler biyofilm tabakası içinde kronik kolonizasyon göstermektedir(135). Biyofilm enfeksiyonunda ise kolonizasyondan farklı olarak inflamatuvar bir süreç mevcuttur (136). Matür biyofilm, ekstrasellüler polimorfik (EPS) madde salgılayan kompleks bir yapıdır. EPS, agregasyon ve biyofilm tabakasındaki etkisi ile bakteriyi fagositozdan korur. Kronik yaralar, bağlanmayı kolaylaştıran hasarlı dokular ve kollegen, fibronektin gibi proteinler nedeniyle biyofilm oluşumu için uygun yerlerdir (135). Kronik yaraların iyileşmesine engel olan temel faktörlerden biri biyofilm tabakasıdır (137). Biyofilm içindeki bakterilerin çoğu, medikal tedavilere dirençlidir. Kronik yaralarda izole edilen stafilokoklar ve *P. aeruginosa* gibi bakteriler sıklıkla biyofilm oluştururlar (138). Diyabetik hastalardaki yüksek olan kan glukozu da biyofilm üretimine katkı sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda ortam glukozunu kullanan *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Vibrio cholerae* ve stafilokokların, yüksek kan şekeri sonucunda, EPS ekspresyonunun ve biyofilm oluşumunun arttığı gözlenmiştir. Biyofilm enfeksiyonlarında başarılı tedavi sonucu elde edebilmek için sık debritleme uygulamaları ile fiziksel uzaklaştırma önerilmektedir (139).

2.10.9. Diyabetik Ayak lserinde Sınıflama

Diyabetik ayak enfeksiyonu ile karşılaşan hekim, öncelikli olarak hastanın genel durumunu değerlendirmeli ve enfeksiyonun derecesini belirlemelidir. Günümüzde diyabetik ayak patolojisini sınıflamada kullanılan pek çok rehber bulunmaktadır. Ancak bu sınıflandırmaların her biri, farklı amaçlara yönelik ortaya konmuştur. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının uygun tedavi ve takiplerinin yapılabilmesi için tanımlayıcı, multidisipliner yaklaşımcı ve kullanıcı dostu olması gerektiği vurgulanmaktadır (9).

İlk olarak 1975 Shea tarafından dekübit ülseri mevcut olan hastalarda kullanılmak üzere standart bir yara sınıflama sistemi oluşturmuştur. Meggitt tarafından 1976 yılında hazırlanıp ve Wagner tarafından kullanılan, 1990 yılında da Meggitt-Wagner Sınıflaması olarak kabul edilen diyabetik ayak sınıflaması birçok eksiği olmasına rağmen günümüzde en sık kullanılan sınıflamalardan biridir (tablo 9). Bu sistem yara derinliğinin esasına

dayanmaktadır. Yara sıfırdan beşe kadar altı derecede sınıflandırılır. Bu sınıflamada enfeksiyon kriterleri sadece bir evrede, vasküler bulgular ise son iki evrede birden değerlendirilmektedir. Bu nedenle son iki grup genellikle birlikte değerlendirilmektedir, tanımlama ve tedavide bir değişiklik sağlamamaktadır (57).

Tablo 9.Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner sınıflaması

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu	
Evre 1	Derin dokulara yayılımın olmadığı yüzeysel ülser	Ulus
Evre 2	Yumuşak doku enfeksiyonu ile birlikte tendon, kemik, ligament veya eklemi içeren derin ülser	Uluslararası Diyabetik
Evre 3	Apse ve/veya osteomyelit içeren derin ülser	Ayak
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsı kapsayan gangren	Çalışma
Evre 5	Topuk ve/veya ayağın bütününün gangreni	Grubu

(IWGDF) tarafından ayak enfeksiyonlarının sınıflandırılması amacıyla geliştirilen ve sıklıkla tercih edildiği bir sınıflama yöntemi de **PEDIS** [Perfusion (doku beslenmesi), Extent/size (yayılım/büyüklik), Depth/tissue loss (derinlik/doku kaybı), Infection (enfeksiyon) ve Sensation (duyu)]'dir. Bu sınıflamada ayak ülserleri 5 kategoriye göre değerlendirilir: doku beslenmesi, yayılım, derinlik, enfeksiyon ve duyu kaybı. PEDIS yöntemine göre diyabetik ayak ülserlerinin sınıflandırılması Tablo 10'da gösterilmektedir (140).

Tablo 10.PEDIS Sınıflaması (140).

Perfüzyon (Doku Beslenmesi)	Derece 1	- Etkilenen ayakta periferik arter hastalığı (PAD) belirtileri yok ve bununla beraber, - Dorsalis PEDIS ve tibial arter palpabl - Ankle-brachial indeks (ayak bileği/kol basınç indeksi) 0.9-1.1 veya toe brachial indeks (ayak parmağı/kol basınç indeksi) > 0.6 - Transkutanöz O ₂ basıncı >60 mmHg
	Derece 2	- PAD belirtileri var ancak ciddi iskemi yok, - Claudicatio intermitens (aralıklı topallama) var, - Ankle- brachial indeks < 0.9 fakat sistolik ayak bileği basıncı > 50 mmHg - Toe –brachial indeks < 0.6 fakat sistolik ayak parmağı basıncı > 30 mmHg - Transkutanöz O ₂ basıncı 30-60 mmHg

	Derece 3	<ul style="list-style-type: none"> - Ciddi iskemi var - Sistolik ayak bileği basıncı <50 mmHg, - Sistolik ayak parmağı basıncı < 30 mmHg, - Transkutanöz O₂ basıncı < 30 mmHg
Yayılm/büyüklük		<ul style="list-style-type: none"> - Olanak varsa yara boyutları cm² olarak debridman sonrası belirlenmelidir. - Ülseri çevreleyen sağlam deriden itibaren ülserin dış sınırı ölçülmelidir.
Derinlik/Doku kaybı	Derece 1	- Yüzeysel tam kat ülser (Dermisten daha derin dokulara penetre olmamış)
	Derece 2	- Derin ülser (Dermis altında, subkutan yapılara penetre olmuş, tendon, kas veya fasya tutulumu)
	Derece 3	- Direkt bakı ile kemik ve eklemi çevirecek şekilde ayağın tüm katlarının tutulumu
Enfeksiyon	Derece 1	Enfeksiyon belirtisi ve semptomu yok
	Derece 2	-Yalnızca cilt ve subkutan dokuyu içeren enfeksiyon (Lokal şişlik veya endurasyon, ülser çevresinde 0.5-2 cm eritem, lokal hassasiyet ve ağrı, lokal ısı artışı, pürülan akıntı bulgularından en az ikisi bulunmalı
	Derece 3	- 2 cm'den büyük eritem ve derece 2'deki bulgulardan en az birisi var veya enfeksiyon daha derin yapıları tutmuş, apse, osteomyelit, septik artrit, fasiit var. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu belirtileri yok.

	Derece 4	-Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu belirtileri ile beraber herhangi bir ayak enfeksiyonu olması. İnflamatuvar yanıt aşağıdaki koşullardan 2 veya daha fazlasının varlığıyla açıklanır: <ul style="list-style-type: none"> • Vücut ısısı > 38 °C veya < 36 °C • Kalp atım hızı > 90 /dk Solunum hızı > 20 /dk • PaCO₂ < 32 mmHg • Lökosit sayısı > 12000 /mm³ veya < 4000/mm³ • Periferik yaymada %10 bant formu olması
Duyu	Derece 1	-Duyu kaybı yok
	Derece 2	- Duyu kaybı var. Aşağıdaki testlerden biri pozitif ; <ul style="list-style-type: none"> • 10 g-monofilament olarak belirlenen ayağın plantar yüzeyinin 2/3'ünde basınç duyusu kaybı, • Ayak başparmağında vibrasyon duyusu kaybı (vibrasyon eşiği >25 V ve diyapazon ile 128 Hz testleri birlikte yapıldıktan sonra)

PEDİS sınıflamasının ucuz olması ve diyabet ile ilişkili komplikasyonları saptaması oranının yüksek olması nedeniyle tercih edilen sınıflama yöntemlerindedir. Ancak çok ayrıntılı ve zaman alıcı olması nedeniyle eleştirilmiş ve daha çok araştırma amaçlı kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (141).

Diğer bir sınıflama ise Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından ilk olarak, 2004 yılında tanımlanan, sonrasında ise 2012 yılında tekrar düzenlenerek 'Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Tanı ve Tedavi Rehberi 'nde yer verilen sınıflamadır. Rehberde diyabetik ayak enfeksiyonuna klinik olarak yaklaşılmıştır. Diyabetik ayak, enfekte olmayan; enfekte ise hafif, orta ve ciddi olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. IDSA, PEDIS sınıflaması ile kendi sınıflandırmaları arasında küçük farklılıklar olduğu, aslında her iki sınıflamaya ortak tabloda yer verilebileceği (Tablo 11) ve daha kullanılabilir hale gelebileceğini belirtmiştir (57).

Enfeksiyon, lokal şişlik ya da endurasyon, eritem, lokal hassasiyet ya da ağrı, ısı artışı ve pürülan akıntıdan en az iki tanesinin bulunması olarak tanımlanmıştır. IDSA bu sınıflandırmayı açık, kolay anlaşılır, göreceli olarak daha az kategori bulunan ve deneyimsiz hekimler için de kullanıcı dostu olarak tanımlamaktadır.

Tablo 11.IDSA ve PEDIS sınıflandırması

Enfeksiyonun klinik göstergeleri	Enfeksiyon Derecesi	PEDIS Evre
<ul style="list-style-type: none">• İnflamasyon bulgusu olmayan yara	Enfekte değil	1
<ul style="list-style-type: none">• Yalnızca deri ve deri altı dokunun tutulduğu lokal enfeksiyon (Daha derin doku tutulumu ve sistemik enfeksiyon belirtileri bulunmamalı)• Ülser etrafında eritem varsa >0.5-≤ 2 cm arasında olmalı• Deride inflamasyona neden olan diğer nedenler (travma, tromboz, kırık vb.) dışlanmalı	Hafif	2

<ul style="list-style-type: none"> • Sistemik inflamasyon bulguları olmadan, >2 cm eritemle lokal infeksiyon ya da deri-deri altı dokulardan daha derine uzanan yapıların tutulumu (apse, osteomyelit, septik artrit, fasiit) 	Orta	3
<ul style="list-style-type: none"> • Lokal infeksiyonla birlikte SIRS belirtilerinin en az iki tanesinin bulunması: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ateş >38° C ya da <36° C ○ Kalp hızı >90 atım/dak. ○ Solunum sayısı >20/dak ya da PaCO₂<32 mmHg ○ Beyaz küre sayısı >12000 ya da <4000 hücre/μL ya da ≥%10 band formasyonu 	Ağır	4

Lavery ve ark. tarafından, 1996 yılında tanımlanan, Teksas Üniversitesi San Antonio Diyabetik Yara Sınıflaması ise (tablo 12), yara yüzeyi, derinliği ve enfeksiyon varlığı ile iskemi birlikte değerlendirilmekle birlikte, nöropati açısından değerlendirme bulunmamaktadır (142).

Tablo 12.Teksas Üniversitesi San Antonio Diyabetik Yara Sınıflaması (142).

Evre	Derece			
A	Epitelize, pre/postülseratif lezyon	Tendon, eklem veya kemiği içermeyen yüzeysel ülser	Tendon veya eklem kapsülüne ilerleyen ülser	Kemik veya ekleme ilerlemiş ülser
B	A+ infeksiyon	A+ infeksiyon	A+ infeksiyon	A+ infeksiyon
C	A+ iskemi	A+ iskemi	A+ iskemi	A+ iskemi
D	A+ infeksiyon +iskemi	A+ infeksiyon +iskemi	A+ infeksiyon +iskemi	A+ infeksiyon +iskemi

Bir diğ er sınıflama ise, Boyut (**S**ize, **A**rea, **D**epth), infeksiyon (**S**epsis), arteriyopati (**A**rteriopathy) ve denervasyon (**D**enervation) değ erlendirmeleri sonucu skorldama ile yapılan **S(AD)/SAD** sınıflamasıdır. Dört evrelemesi bulunan bu sınıflandırmada, infeksiyon tanımı yeterli olmadığı için günlük kullanımda pek kabul görmemiştir (57).

Bu sınıflandırma, 2008 yılında, Ince ve ark. tarafından **SINBAD** (**S**ite, **I**schemia, **N**euroopathy, **B**acterial **I**nfection, **D**epth) sınıflandırması (tablo 13) şeklinde yeniden düzenlenmiş olup sıfırdan altıya kadar olan skorldama ile daha kolay uygulanabilir hale getirilmiştir (57,143).

Tablo 13. SINBAD Sınıflaması(143).

Kategori	Tanım	SINBAD	S(AD)/SAD
Yerleşim	Ön ayak	0	-
	Orta ve arka ayak	1	-
İskemi	Pedal kan akımı tam (en az bir nabız alınıyor	0	0-1
	Pedal kan akımının azaldığına dair klinik bulgu	1	2-3
Nöropati	Yok	0	0-1
	Var	1	2-3
Bakteriyal Enfeksiyon	Yok	0	0-1
	Var	1	2-3
Alan	Ülser < 1 cm ²	0	0-1
	Ülser >1 cm ²	1	2-3
Derinlik	Deri ve deri altı tutulumu	0	0-1

	Tendon, kas ya da daha derin tutulum	1	2-3
Toplam skor		6	-

USI (Ulcer Severity Index), DUSS (Diabetic ulcer severity score), DFI Wound Score sınıflamaları ise yaygın olarak kullanılmayan diğer diyabetik ayak sınıflamalarıdır (57).

2.10.10. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Olan Hastaya Genel Yaklaşım

Diyabetik ayak yarası ile başvuran hastada en doğru yaklaşım, öncelikli olarak hastanın sistemik muayenesinin yapılmasıdır. Diyabetin tüm komplikasyonları açısından değerlendirilen hastada, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin de katkısı ile ayak hasarının belirlenmesi ve tercih edilen sınıflama yöntemine göre ayak hasarının derecelendirilmesi gerekmektedir. Hasta muayenesinde, deri bütünlüğü, vasküler yapının durumu, ayağın yapısı ve nörolojik duyarlılık kontrol edilmelidir. Hasta başvurduğunda öncelikli hedef, eğer DA yarası enfekte değilse enfeksiyon gelişiminin engellenmesi, enfekte ise hastanın amputasyon olmasının engellenmesidir. Hafif enfeksiyonlarda hasta, ayaktan izlenebilir ancak orta ve ağır enfeksiyonların, multidisipliner yaklaşımla, hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir(57). IDSA ya göre yatış kriterleri tablo 14’de verilmiştir

Tablo 14 .Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastanın hastaneye yatış kriterleri

Ciddi diyabetik ayak enfeksiyonu olanlar

Orta şiddetli enfeksiyonlarda komplikasyon varlığı(ciddi periferik hastalık, evde bakım olanaksızlığı)

Ayaktan tedavi ve takipte uyumsuzluk ihtimali

Ayaktan tedavide başarısızlık gösterenler

DAE olan hasta için oluşturulacak ekipte, diyabet kontrolü için endokrinoloji uzmanı, debritleme ve gerekli diğer cerrahi girişimler için ortopedi ve plastik cerrahi uzmanları, uygun antibiyotik tedavisinin başlanması için enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı, vasküler patolojileri saptama ve tedavisi amaçlı kalp damar cerrahisi uzmanı ve ayak bakımına yardımcı olacak yardımcı sağlık personelinin bulunması gerekmektedir (144).

Diyabetik ayak yarasının tedavisinden önce hastanın kontrolsüz diyabetinin tedavi edilmesi ve metabolik kontrolün sağlanması gereklidir. Diyabetik ayak yarası tedavi edilmeden kan şekeri seviyesinin düzenlenemeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır (145). Ülseri yüzeysel olan, komorbid hastalığı bulunmayan, hastanede yatış gereksinimi olmayan ve uzun yaşam beklentisi olan hastalarda HbA1c düzeyinin % 6.5'i aşmaması, açlık kan glukoz düzeyinin 70-120 mg/ dl arasında tutulması ve 2.saat postprandiyal kan glukoz düzeyinin 140 mg/dl' den düşük tutulması önerilmektedir. Hastanede yatmayan ve derin ülseri olan hastalarda komorbid bir hastalık yoksa, hastanın açlık kan glukozunun 130 mg/ dl aşmaması, 2. saat postprandiyal kan glukoz düzeyinin 140 mg/dl altında tutulması, HbA1c düzeyinin %7.0-7.5 arasında tutulması sağlanmalıdır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) ve Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), terminal dönemdeki bir hastada, komorbid hastalıkta mevcutsa veya kan glukoz takibinin sık yapılamayacağı durumlarda glisemik kontrolün daha esnek olmasını önermektedir (146).

Diyabetik ayak ülserini değerlendirirken, ülserin lokalizasyona, boyutlarına ve genişliğine, yara tabanının özelliklerine (fibrin, granülasyon, nekrotik doku varlığı), ülserin niteliğine (sınırlı, ağır, yaygın), eksudanın tipine (seröz, kanlı, irinli), yara çevresinde kallus, eritem ve maserasyon varlığına, kokusuna ve ülser bölgesindeki ağrının özelliklerine (kıyafet değiştirirken olması veya nöropatik ağrıda olduğu gibi yanıcı batıcı tarzda olması veya ağrı kaybı) dikkat edilmelidir. Diyabetik ayağın iskemik mi, nöropatik mi olduğunu mutlaka ayırt edilmeli ve her hastaya nörolojik ve periferik arter muayenesi yapılmalıdır (12).

Laboratuvar tetkiklerinden, tam kan sayımı, açlık ve tokluk kan glukoz düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C- Reaktif Protein (CRP) ve HbA1c istenmelidir (79). Hastada direkt ayak grafisi mutlaka çekilmeli ve gereğinde diğer görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmalıdır (79).

Diyabetik bir hastada, her türlü yara varlığında enfeksiyondan şüphelenmeli ve inflamasyon bulguları olan kızarıklık, ısı artışı, ödem, hassasiyet/ ağrı bulguları ve pürülan sekresyon araştırılmalıdır. Diyabetik ayakta 2 veya daha fazla inflamasyon bulgusu veya pürülan sekresyon, enfeksiyon lehinedir. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalar mutlaka onaylanmış bir sınıflama sistemine göre sınıflandırılmalıdır. Bu sınıflandırma yaranın derinliğine göre olabilir. Bu durumda deri ve yumuşak dokuyu tutan enfeksiyonlar yüzeysel enfeksiyon, süperfasyal fasya ve derin dokulara uzanan enfeksiyonlar ise derin doku enfeksiyonu şeklinde sınıflandırılır. Diyabetik ayak yaralarının diğer sınıflama şeklinde ise klinik bulgular dikkate alınır. Hafif enfeksiyonlar (= mild, yüzeysel, sınırlı derinlikteki enfeksiyonlar), orta ciddiyetteki enfeksiyonlar (= moderate, daha derin, daha geniş enfeksiyonlar), ciddi seyirli enfeksiyonlar (= severe, sistemik bulguların eşlik ettiği enfeksiyonlar) şeklinde sınıflandırılır. Hafif enfeksiyonda inflamasyon bulgularından en az 2 tanesi vardır, ancak yara etrafındaki kızarıklığın genişliği 2 cm altındadır. Orta ciddiyetteki enfeksiyonda ise hafif seyirli enfeksiyona ek olarak yara çevresindeki hiperemi 2 cm fazladır veya lokal yayılım, fasya, kas, eklem, kemik gibi derin doku tutulumu mevcuttur. Ancak sistemik bulgu yoktur. Ciddi seyirli enfeksiyonda ise ateş, taşikardi, titreme, kusma gibi sistemik bulgularda eklenmiştir ve acil müdahale edilmediği takdirde ekstremitayı hatta yaşamı tehdit edebilir (57,110).

Tüm diyabetik ayak yaraları kolonize kabul edildiği için aktif enfeksiyon düşünülmemen hastalardan kültür alınmamalıdır. Ancak enfekte diyabetik ayaklardan antibiyotik tedavisi verilmeden önce mutlaka numune alınmalıdır. Enfekte yara temizlenmeli ve debride edilmeli, sonrasında derin doku ve osteomyelit şüphesinde kemikten biyopsi veya küretaj şeklinde örnek alınmalı, aerop ve anaerop ekim yapılmalı, osteomyelit için hem mikrobiyolojik hem de patolojik örnekleme gönderilmelidir (57).

2.3.11. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Etkenler

Enfeksiyon etkenleri sıklıkla gram pozitif, gram negatif ve anaeroplardır. Bazı hastalarda polimikrobiyal enfeksiyonlarda görülebilir. Akut diyabetik ayak enfeksiyonlarında daha çok gram pozitif bakteriler etken olarak saptanmaktadır (57). *S. aureus* diyabetik yaralarda en sık karşılaşılan etkidir. Kronik ve öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda ise sıklıkla gram pozitif ve negatif etkenlerle karşılaşılmaktadır. Diyabetik yaraya gangren ve iskemi eşlik ediyor ise, gram pozitif ve negatif bakterilere, anaeroplarda eklenebilmekte ve polimikrobiyal enfeksiyonlar görülebilmektedir. Diyabetik ayak ve sık görülen etkenler tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Diyabetik ayakta görülen klinik durumlar ve ilişkili mikroorganizmalar (86,147)

Açık yara olmayan sellülit	<i>S.aureus</i> ve beta-hemolitik streptokoklar
Enfekte ülser, antibiyotik kullanmamış ^a	<i>S.aureus</i> ve beta-hemolitik streptokoklar
Enfekte ülser, kronik yara (> 1 ay), antibiyotik kullanmış ^b	<i>S.aureus</i> ve beta-hemolitik streptokoklar, Enterobacteriaceae
Masere olmuş ülser	<i>P.aeruginosa</i> (genellikle diğer etkenlerle kombine)
Uzun süre tedaviye rağmen iyileşmeyen yara ^c	Aerobik Gram pozitif koklar (<i>S.aureus</i> , KNS, enterokok), difteroidler, Enterobacteriaceae, Pseudomonas türleri, nonfermenter Gram negatifler, nadiren funguslar
Yaygın nekroz veya gangren, kötü koku	Mikst aerobik Gram pozitif kok (enterokok dahil), Enterobacteriaceae, nonfermenter Gram negatifler ve zorunlu anaeroplardır

^a sıklıkla monomikrobiyal

^b sıklıkla polimikrobiyal

^c antibiyotiklere dirençli türler sıktır (Metisilin rezistans *S.aureus* (MRSA), VRE, Genişlemiş Spektrumlu betalaktamaz (GSBL) pozitif enterik Gram negatif çomaklar)

Hastanın tedavisinde daha önce antibiyotik tedavisi kullanımı, amputasyon öyküsü olması, hastaneye yatış veya hastanın sağlık bakımı ile ilişkili olma gibi (diyaliz hastası vb.)

faktörler DAE'lerinde, dirençli organizmalarla (MRSA, vankomisine dirençli enterokok, GSBL pozitif enterik bakteriler vb.) enfeksiyon ve/veya kolonizasyona neden olabilir (71). MRSA daha önce hastanede yatan hastalarda izole edilmesine rağmen, artık toplum kökenli olgular da görülmektedir. Birkaç ülkede vankomisine (glikopeptid) orta duyarlı *S. aureus* suşlarının etken olduğu vaka bildirimleri mevcuttur. İzole edilen bu vankomisine (glikopeptid) orta duyarlı *S. aureus* suşlarının iki tanesinin diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalara ait olması da önemlidir (57,86,87).

2.10.12. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Antibiyotik Tedavisi

Diyabetik ayak enfeksiyonunda, tedavi başarısı için, uygun antibiyotik tedavisi seçilmeli ve enfeksiyon bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşacak dozda uygulanması gerekmektedir. Dar spektrumlu bir antibiyotik, polimikrobiyal enfeksiyonlarda etkisiz kalabilir. Geniş spektrumlu antibiyotik seçilmesi durumunda ise antibiyotik direnci gelişme riski ile ilaç toksisitesi ve tedavi maliyeti artmaktadır. Polimikrobiyal enfeksiyon düşünülen şiddetli enfeksiyonlarda geniş spektrumlu antibiyotik başlanması gereklidir. Şiddetli enfeksiyonlar ekstremiteleri ve hatta hayatı tehdit eden enfeksiyonlardır (87).

Tüm diyabetik ayak yaraları kontamine veya kolonize olarak kabul edilmektedir. Tüm kronik yaralarda, bakteri ile hasta arasında bir etkileşim mevcuttur. Bu etkileşim, kontaminasyondan kolonizasyona veya lokal enfeksiyondan bakteriyemiye değişen şekillerde olabilmektedir (135). Kontamine yaralarda, yara yüzeyinde bakteri bulunmakla birlikte replikatif fazda değildir. Kolonize yaralarda ise bakteri replike olmaktadır, ancak doku hasarı ve immun yanıt oluşturmamaktadır. Kritik kolonizasyon seviyesi yara iyileşmesini bozan 'yüksek bakteriyel yük' (10^5 cfu mikroorganizma /gr doku) anlamında kullanılır. Kritik kolonizasyon seviyesi aşıldığında ise kolonize bakteriler nedeniyle salınan inflamatuvar sitokinler, yara tabanında doku hasarı oluşturur ve enfeksiyonun klasik bulguları meydana gelir (79,80). Bu nedenlerle, bazı araştırmacılar diyabetik ayak ülserlerinin subklinik olarak enfekte kabul edilmesi gerektiğini öne sürer. Ancak yayımlanmış çalışmalarda ne yara iyileşmesini arttırmak, ne de enfeksiyona karşı profilaksi yapmak amacıyla klinik olarak enfekte olmayan ülserlerde antibiyotik kullanma gerekliliğini destekleyen kanıt yoktur.

Uygunsuz antibiyotik kullanımı antimikrobiyal dirence yol açabileceğinden, maliyeti yükselteceğinden ve olası ilaç ilişkili yan etkilerden dolayı, enfekte olmayan ülserlerin tedavisinde antibiyotiklerin kullanımı önerilmemektedir (57,148,149).

Tüm enfekte yaralara, kültür alındıktan sonra ampirik antibiyoterapi uygulanmalıdır. Ampirik tedavi seçiminde ise, olası etken, enfeksiyonun şiddeti ve antibiyotik dirençli suşların yerel yaygınlığı temel alınmalıdır. Kesin tedavi, kültür sonucu ve ampirik tedaviye yanıtı göre şekillendirilmelidir. Hafif ve orta düzeydeki enfeksiyonlar için oral başlanan ampirik tedavi, aerobik gram-pozitif kokları, özellikle de en sık karşılaşılan ve virulan patojen olan *S. aureus*'u kapsamalıdır. Şiddetli enfeksiyonlarda parenteral ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (150). Sıcak iklime sahip, ayağın suyla temasının sık olduğu ülkelerde gram-negatif suşlarla (özellikle *P. aeruginosa*) sık karşılaşılmaktadır. Son bir yıl içinde hastanede yatıp MRSA kolonizasyonu veya enfeksiyonu saptanan, MRSA prevalansının yüksek saptandığı hastanede veya alanda bulunan hastalarda MRSA'nın etken olma ihtimali yüksektir. Bu özelliklere sahip hastaların ampirik tedavisine mutlaka antipsödomanal ve anti MRSA etkili antibiyotikler eklenmelidir (57).

Yakın zamanda antibiyotik tedavisi almamış akut enfeksiyonlu hastalarda semi-sentetik penisilin veya birinci kuşak sefalosporin gibi dar spektrumlu antibiyotikler ile tedavi başlanabilirken, toplum kaynaklı MRSA izolasyonunda kotrimoksazol, doksisisiklin veya klindamisin kullanılabilir. Hastane kaynaklı MRSA'da ise glikopeptid, linezolid veya daptomisin kullanılması gereklidir. Özellikle nekrotik veya gangrenli yaralarda ve arteriyel akımı zayıf olan hastalarda, sıklıkla anaeroplara aeroplara sinerjik olarak hareket etmeleri nedeniyle klindamisin, metronidazol gibi anaerop etkili ajanlar kullanılmalıdır (150). *Pseudomonas aeruginosa* riski olan hastalarda piperasilin tazobaktam, geniş spektrumlu karbapenemler ve MRSA koenfeksiyonu olan durumlarda glikopeptitlerle kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Penisilin allerjisi bulunan hastalarda ise florokinolonlar ile birlikte metronidazol veya klindamisin ile etkin spektrum sağlamaktadır (151).

Kinolonlar oral alım kolaylığı ve geniş doku dağılımı nedeniyle son yıllarda diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda sıklıkla tercih edilmektedir (86). Diyabetik ayak enfeksiyonunda kullanılabilinecek antimikrobiyal ajanlar tablo 16'da verilmiştir

Tablo 16. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Kullanılabilecek Antimikrobiyal Ajanlar (57)

	Olası etken	Antimikrobiyal ajan
Hafif şiddetteki diyabetik ayak enfeksiyonları	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Dikloksasilin, Klindamisin, Sefaleksin, Levofloksasin, Amoksisilin Klavulanat
	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	Doksasilin, Trimethoprim/ sulfamethoxazole
Orta şiddetteki diyabetik ayak enfeksiyonları	MSSA	Levofloksasin, Sefoksitin, Seftriakson, Ampisilin Sulbaktam, Moksifloksasin, Ertapenem, Tigesiklin
	<i>Streptococcus spp</i>	Levofloksasin veya Siprofloksasin ile Klindamisin kombinasyon tedavisi
	Enterobacteriaceae zorunlu anaeroblar	
	MRSA	Daptomisin, Linezolid, Vankomisin
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin Tazobaktam
Ciddi şiddetteki diyabetik ayak enfeksiyonları	MRSA, Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Zorunlu anaeroblar	Vankomisin, Seftazidime, Cefepime, Piperasillin Tazobactam, Aztreonam veya Karbapenemler

IDSA rehberindeki sınıflamaya, televansin ve 5. kuşak sefalosporinler gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanım ruhsatı olan ilaçlar dahil edilmemiştir.

Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların yönetiminde önemli sorunlardan birisi antimikrobiyal tedavinin süresidir. Hafif şiddetli, sadece yumuşak doku enfeksiyonu olan diyabetik ayak enfeksiyonlarında yaranın büyüklüğü ve şiddeti ile ilişkili olarak 1-2 haftalık oral tedavi süresi genel olarak yeterli olurken, orta şiddetli enfeksiyonda ve şiddetli enfeksiyonda en az 2 hafta tedavi verilmesi gereklidir. Bakteriyemi gelişen hastalarda tedavi süresi en az 2 hafta olmalıdır (152). Enfekte dokuların yeterli debridmanı, rezeksiyon veya amputasyon yapılması tedavi süresini kısaltabilir. Enfeksiyon alanının çok geniş olması, şiddetli gangren /nekrotik doku varlığı, vasküler yapının yetersizliği, hastada immünsupresyon, osteomyelit bulunması durumunda daha uzun tedavi süresi gerekir (57,86,152).

Akut osteomyelit tedavisi için parenteral olarak en az 6 hafta tedavi süresi gerekli iken, kronik osteomyelit varlığında kür için genellikle enfekte kemiğin debridmanı veya rezeksiyon gereklidir. Enfekte kemiğin tamamı çıkarıldığı durumda ameliyat sonrası 5 gün gibi daha kısa süreli tedavi yeterli olabilir. Tedavi enfekte kemik dokusunun tamamen çıkartılıp sadece yumuşak doku enfeksiyonunun kaldığı durumda parenteral ya da oral 2-4 hafta, canlı enfekte kemik kalmaya devam ediyorsa parenteral olarak 4-6 hafta verilmelidir. Cerrahi uygulanmamış ise tedavi süresinin 3 aya kadar uzatılması önerilmektedir (57,83).

2.10.13. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Cerrahi Tedavi

İdeal yara iyileşmesi için, yarada nekrotik materyal bulunmamalı, nemli ortam sağlanmalı, yara çevresi sağlıklı olmalı ve kontaminasyon veya enfeksiyon engellenmelidir. Bu ideal şartların sağlanabilmesi için de gerekli görülen yaralara sık debriman uygulanması önerilir (153). Debriman, yaradan nekrotik, enfekte dokuların, eskar, hematoma, abse materyali, kemik parçaları ve diğer doku artıklarının uzaklaştırılması işlemidir. Orta ve ciddi enfeksiyon varlığında mutlaka cerrahi branşlardan destek istenmelidir. Nöropatik ülserlerde nekrotik doku bulunması durumunda en kısa sürede debriman önerilirken, iskemik veya nöro-iskemik ülserlerde enfeksiyon bulgusu yoksa, öncelikli olarak mevcut makrovasküler dolaşım bozukluğunun düzeltilmesi önerilir (154). Derin dokularda gaz, abse veya nekrotik fasit varlığında ise acil cerrahi giriş uygulanması esastır (57).

2.10.14. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Hiperbarik Oksijen Tedavisi

HBOT (Hiperbarik Oksijen Tedavisi) tek kişilik veya çok kişilik basınç odaları içinde atmosfer basıncından daha yüksek basınç değerlerinde, %100 oksijen solutulması ile yapılan bir medikal tedavidir. 2.0-2.5 ATA (Atmosphere Absolute) arasında basınç değerlerinde, 90 dakika uygulanır. Sistemik bir tedavi olan HBOT, diyabetik ayak ülseri ve enfeksiyonuna bağlı major amputasyon riskini belirgin şekilde düşürmektedir (155-157).

Hiperbarik oksijen (HBO2) membran lipidleri ve proteinlerini oksitleyen, DNA'ya zarar veren ve bakteriyel metabolik fonksiyonları inhibe eden serbest oksijen radikallerinin üretimini artırır. Özellikle anaerob mikroorganizmalar üzerinde etkilidir ve lökositlerin bakterileri öldürmek için kullandığı oksijene bağımlı peroksidaz sistemini hızlandırır. Ayrıca bazı antibiyotiklerin bakteriyel hücre duvarından oksijene bağımlı transportunu kolaylaştırır (158).

Ülserli dokunun perfüzyon ve oksijenlenmesini belirgin şekilde düzelten HBOT, iskemik yaraların periferindeki oksijen gradyentini yükselterek ve anjiyogenez için gerekli olan oksijene bağımlı kollajen matriks formasyonunu artırarak, yara iyileşmesini hızlandırır. HBO2'ne bağlı hiperoksi, hızlı ve şiddetli bir vazokonstriksiyon cevaba neden olur. Vazokonstriktif etkisinden dolayı sağlam arteriollerin bulunduğu dokulara giden kan miktarı azalır, ancak plazmada çözünmüş olan yüksek oksijen miktarı nedeniyle dokularda hipoksi gelişmez ve yüksek oksijenasyonu sağlar (159).

Ülserin evresine bağlı olarak konvansiyonel tedavi yöntemleri ile birlikte %30-90 arasında iyileşme sağlamakta, amputasyon oranları ve seviyesi ile tedavi maliyetini de düşürmektedir (160).

2.10.15. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Yara Yeri Örtüsü ve Pansuman

İngiltere 'Drug Tariff' ve Amerika 'Reimbursement Guide'a uygun olarak hazırlanan Yara Bakımı Ürünleri Sınıflandırma ve Kodlama Sistemi (TYBÜKS) tarafından yara örtüleri iki grupta toplanmıştır. (tablo 17)

1. *Pasif Kapamalar* 2. *Aktif Kapamalar*

Tablo 17. Yara Örtüleri (153)

<i>Pasif Kapama Sistemleri</i>	<i>Aktif Kapama Sistemleri</i>
--------------------------------	--------------------------------

1) Kompozit örtüler	1) Topikal Negatif Basınç
2) Transparan film örtüler	2) Elektrik
3) Hidrokolloid örtüler	3) Işın Tedavisi
4) Hidrofiber Örtüler	4) Hiperbarik Oksijen Tedavisi
5) Hidrokapiller Örtüler	5) Topikal Oksijen Tedavisi
6) Köpük (Foam) Örtüler	6) Ozon Tedavisi
7) Alginat örtüler ve alginatlı yara doldurucuları	7) Larva Debridmanı (Maggot Terapi)
8) Yara doldurucuları .	8) Jet-Lavaj İrrigasyon Sistemi
9) Silikon jel tabakalar	9) Kök hücre teknolojileri
10) Antibakteriyel örtüler	10) Lazer Tedavisi
a) Gümüşlü Örtüler	11) Ultrasound
b) İyot bileşiği içeren örtüler	12) Hidrodebridman
c) Klorheksidin içerenler	
d) Diğerleri	
11) Hidrojel Örtüler	
12) Kompresyon Bandajları	
13) Özel emici ve yapışmaz yara örtüleri	
14) Koku Absorbe Ediciler	
15) Yara Temas tabakalar	
16) Yara Temizlik Ürünleri	
17) Deri Greftleri ve Greft Eşdeğerleri	
18) Diğerleri	

Klinisyen hangi yara örtüsünü kullanacağına yaranın durumuna göre karar vermelidir. Kuru ve nekrotik yaralarda serum fizyolojikli gazlı bez, yine kuru veya nekrotik yaralarda otolizi sağlamak için hidrojeller, kuru yaraları nemlendirmek için yarayı tam veya kısmı kapatan film tabakalar, eksüdalı yaralarda ise kurutmak, absorpsiyonu sağlamak ve otoliz oluşturmak için alginatlar, hidrokolloidler ve kolloidler gibi pasif kapatıcılar kullanılabilir (57).

Yaraya uygulanacak aktif pansuman yöntemlerinden biri topikal negatif basınç uygulamasıdır. Yaranın yüzeyine negatif basınç uygulanabilmesi için poliüretan (PU) veya polivinilalkol (PVA) köpükten tam olarak yara kavitesini kapatacak şekilde kesilir. Köpük, ortasından TRAC (therapeutic regulated accurate care) pedinin geçebileceği bir delik açılan yapışkan bir örtü ile örtülür. Yapışkan örtü nemli yara iyileşmesi için kapalı bir ortam yaratırken TRAC pedi, emme ve drenaj için VAC (Vacuum Assisted Closure) makinasına bağlanır (161). Yaraya subatmosferik basınç uygulanarak mevcut eksüdanın absorpsiyonu ve yara iyileşmesinin stimülasyonu sağlanır. Topikal negatif basınç lokalize ödem azaltıp, kan akışını uyarır, granülasyon oluşumunu indükler ve bakteriyel kolonizasyonu azaltır. Nemli yara ortamı sağlar. Epitel migrasyonunu çoğaltır. Yara kontraksiyonuna yardımcıdır (153).

2.10.16. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Maggot Tedavisi

Antibiyotik tedavisi dışında diyabetik ayak enfeksiyonlarında uygulanan bir diğer tedavi yöntemi maggot tedavisidir. Bu tedavide, nekrotik, fibrotik doku bulunan ve özellikle antibiyoterapiye dirençli enfekte yaralara, *Lucilla Sericata* sinek türlerinin larvaları kullanılarak bio-debridman uygulanır. Tetanoz veya anaerobik bakteri enfeksiyonlarına yol açabileceği için steril larvalar kullanılır. Sağlam cildi koruyarak santimetrekaareye 10 larva gelecek şekilde ekim yapılır ve üstü hidrokolloid bir film ile örtülür. Larvalar 4 günde pupa formuna girdiklerinden sağlıklı granülasyon dokusu elde edilene kadar iki-üç günde bir uygulama tekrarlanır. Larvaların nekrotik dokuları sivri çeneleri ile kesmeleri ve nekrotik pürülan materyali sindirmeleri sırasında karboksipeptidaz A ve B, lösin aminopeptidaz, kollajenaz ve serin proteaz enzimleri salgıladıkları gösterilmiştir (162,163). Maggot tedavisinde amaç, debridman yapmak, dezenfeksiyonun sağlanması, yara iyileşmesinin uyarılması ve biyofilm oluşumunun engellenmesi ve ortadan kaldırılmasıdır. 2004 yılında FDA tarafından onaylanan Maggot tedavisi, maliyetlerin azaltması ve uygulama kolaylığı nedeniyle gelecek vadeden bir tedavi şekli olarak dikkat çekmektedir (164,165).

2.11. Serbest Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü

Serbest ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR), ilk olarak 1991 yılında Ploug (166) ve ark. tarafından tanımlanmış olup, glikozil-fosfatidilinositol (GPI) bağlı membran proteini olan ürokinaz-tip plazminojen reseptörünün (uPAR) çözülebilir formudur. suPAR'ında üyesi olduğu ürokinaz-tip plazminojen aktivatör sistemi, serin proteaz ürokinaz-tip plazminojen aktivatör (uPA), uPAR ve çeşitli inhibitörlerden oluşan bir proteaz sistemidir. uPAR üç farklı homolog alt birimden (DI, DII ve DIII) oluşmaktadır. (Şekil 1'de gösterilmiştir) Temel olarak inflamasyonda görevli hücreler olan nötrofil, lenfosit ve makrofajların yüzeyinde bulunmakla birlikte endotel, keratinosit, fibroblast, düz kas hücreleri, megakaryosit ve çeşitli tümör hücrelerinde de tespit edilmiştir. Hücre adezyonu, migrasyon,

diferansiyasyon ve proliferasyon gibi çeşitli immün fonksiyonlarda rol oynamaktadır (167-170).

Enfeksiyöz uyarılar ve enflamasyon sonucu, lökositlerde uPAR miktarı artar. uPAR'ın hücre yüzeyine bağlandığı GPI taşıyıcısından ayrılması ile çözünebilir form olan suPAR oluşur (171). uPAR'ın suPAR formunu almasında GPI-spesifik fosfolipaz-D, katepsin G ve fosfatidilinositol spesifik fosfolipaz-C gibi proteazlar sorumludur. suPAR oluşuktan sonra, DI alt birimi, DII-III alt birimlerden, uPA, plazmin, kimotripsin, metalloproteinazlar (MMPs) ve elastazlar aracılığı ile ayrılmakta ve böylece şekil 2' de gösterildiği gibi ,suPAR_I, suPAR_{II-III}, suPAR_{I-III} formları oluşmaktadır (172).

Artmış suPAR seviyeleri, immün ve enflamatuvar sistemlerin aktivasyonunun belirteci kabul edilir. Enflamatuvar yanıtın derecesini yansıtır ve çeşitli hastalıklarda prognostik değere sahiptir (170). Plasma, idrar, kan, serum ve serebrospinal sıvıda, immün sistem aktivasyon derecesine bağlı olarak, çeşitli seviyelerde bulunabilmektedir (171,173-175). Direkt kemotaktik etkisi ile enflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu artırır (17). Pnömokoksik pnömoni, pürülan menenjit, immün sistem aktivasyonunun arttığı paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, insan immün yetmezlik virüs tip 1 enfeksiyonu, malarya, streptokok bakteriyemisi, sepsis, bakteriyel ve viral santral sinir sistemi enfeksiyonları, aktif pulmoner tüberküloz ve ayrıca solid organ tümörlerinde (küçük hücre dışı akciğer kanseri, meme, kolorektal, prostat ve over kanserlerinde) suPAR düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (15,172). Bunun yanında suPAR'ın yüksek kan konsantrasyonları hem sağlıklı hem de hasta kişilerde tek başına bağımsız bir değişken olarak, mortalite ile ilişkili bulunmuştur (176).

suPAR'ın plazmadaki yüksek orandaki çözünürlüğü, güvenilir bir klinik belirteç olarak kullanılabilmesinin önünü açmaktadır. Serum CRP, IL-6 ve prokalsitonin düzeyleri, serum suPAR düzeyleri ile korelasyon göstermektedir (177). suPAR düzeyi, kritik hastalarda tedavi süresince ilk bir haftada değişiklik göstermemektedir. Bu da, bir kez bakılan suPAR düzeyi ile kritik hastalarda, prognozunun değerlendirilebilmesine olanak sağlamıştır. Örnekleme zamanı önemli değildir, bu da suPAR'ı klinik rutin kullanımda avantajlı kılmaktadır (15,177). Çeşitli hastalıklar (enfeksiyon, travma, otoimmün) neticesinde meydana gelen enflamasyon seviyesini göstermede çok etkili olmakla birlikte vücudun

patojenlere karşı gösterdiği direnç seviyesinin, anlık olarak değerlendirilmesini de sağlamaktadır (172).

Son yıllarda düşük dereceli enflamasyon terimi literatüre girmiş olup, bu terimle, sağlıklı kişilerde hastalık olmadığı halde görülen yüksek inflamasyon düzeyi kastedilmektedir. Yüksek hassasiyete sahip C-reaktif protein (high sensitivity CRP, hsCRP) düşük dereceli inflamasyonun en önemli belirteci olarak kabul edilmektedir (178). Eugen-Olsen ve ark tarafından yaptıkları bir çalışma neticesinde, suPAR'ın da hsCRP gibi düşük dereceli enflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini gösterilmiştir (172).

İmmun sistem aktivasyonu ile suPAR düzeyleri arasında güçlü bağlantılar olduğu bilinmekle birlikte suPAR'ın kendisinin proinflamatuvar etkinliği nedeniyle mi yükseldiği yoksa immün aktivasyonun net sonucu olarak mı yükseldiği tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Her ne şekilde olursa olsun, suPAR ve suPAR fragmanlarının immün sistem aktivasyon durumunu yansıttığının pek çok çalışma ile dökümente edilmiş olması suPAR'ı umut vaad eden bir belirteç olarak karşımıza çıkarmaktadır.

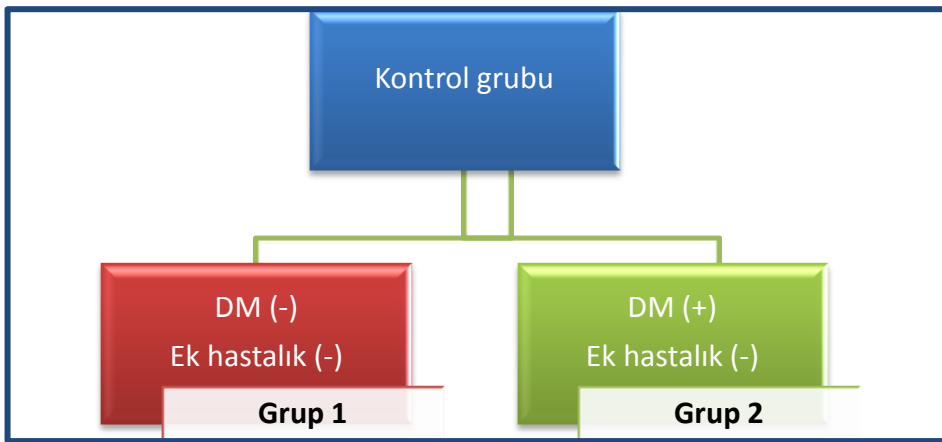
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, prospektif, randomize, kontrollü olarak planlandı. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Teşvik Komisyonu (BAPTEK) tarafından çalışmaya finansal destek sağlandı.

Çalışmaya, 10 Nisan 2014- 6 Nisan 2015 tarihleri arasında, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan veya diyabetik ayak konseyinde ayaktan takip edilen diyabetik ayak ülseri ve diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalar dahil edildi. Diyabetik ayak enfeksiyonu tanısı, Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzu eşliğinde, hastaların klinik olarak değerlendirilmesiyle konuldu.

Diyabetik ayak enfeksiyonu dışında enfeksiyon ve romatizmal hastalığı olanlar, son 6 hafta içerisinde cerrahi girişim geçirenler, malignite tanısı konulanlar, immunsupresif tedavi alanlar, gebe ve emziren kadınlar ile 18 yaş altındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın kontrol grubuna fizik muayene ve rutin laboratuvar sonuçlarına göre sağlıklı kabul edilen gönüllüler ve (diyabete bağlı olası suPAR yüksekliğini ayırt etmek için) DM'lu, ama akut veya kronik başka bilinen hastalığı olmayan pür DM hastaları dahil edildi. Kontrol grupları şekil 3'de gösterilmiştir.



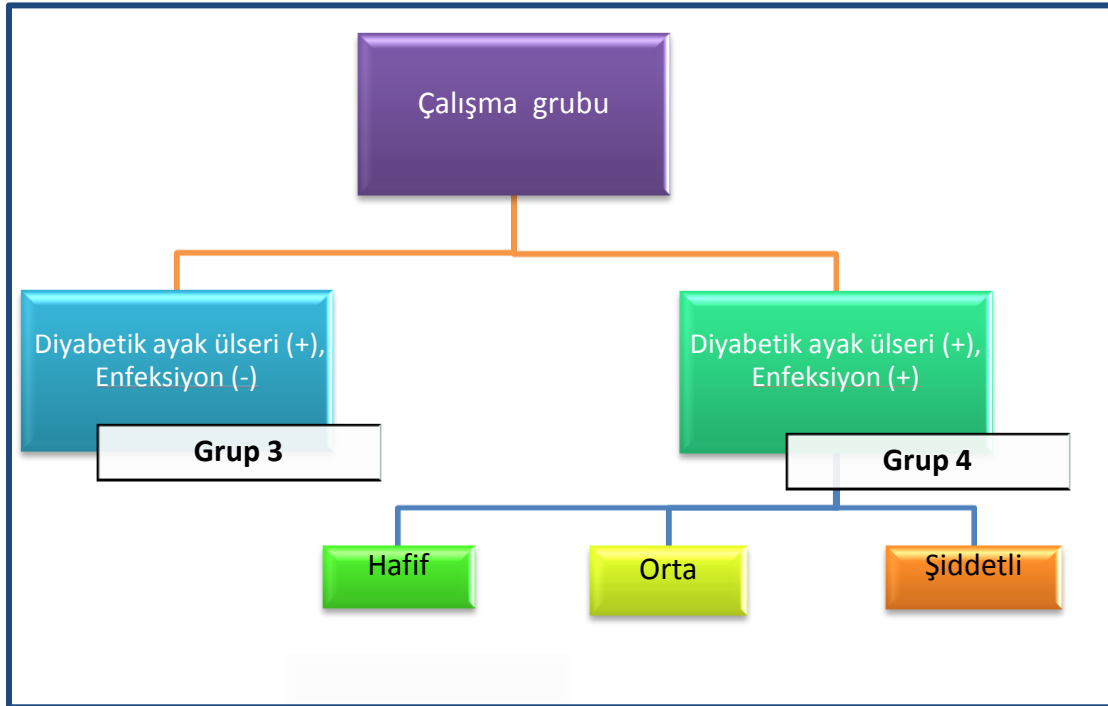
Sekil 3. Kontrol grupları

Çalışma grubu, diyabetik ayak ülseri olanlar (grup 3) ve diyabetik ayak enfeksiyonu olanlar (grup 4) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 4'e dahil edilen hastalar, IDSA sınıflamasına göre, enfeksiyonun düzeyi açısından 3 alt gruba ayrıldı.(şekil 4'de gösterilmiştir)

1. Hafif düzeyde diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalar [deri ve yüzeysel subkutan dokulara sınırlı ülser, 2 veya daha fazla inflamasyon bulgusu olan, ülser çevresinde 2 cm altında sellülit mevcut olup, sistemik bulgu olmayan hastalar]

2. Orta düzeyde diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalar [Sistemik ve metabolik olarak iyi durumdaki hastalar, 2 cm üstünde sellülit veya lenfatik yayılım mevcut olanlar yüzeysel fasyanın altına yayılım veya, apse, gangren, kas, tendon, eklem, kemik tutulumu],

3. Şiddetli düzeyde diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalar [Sistemik toksisite veya metabolik instabilitesi olan enfeksiyonlar; titreme, ateş (≥ 38 °C veya ≤ 36 °C), taşikardi (90/dak üstü), hipotansiyon, taşipne (solunum sayısı 20/dak üstünde ve $PaO_2 < 32$ mmHg) konfüzyon, kusma, lökositoz (WBC > 12000 veya < 4000), asidoz, ciddi hiperglisemi, azotemi semptomlarından en az ikisi mevcut olan hastalar]



Şekil

4. Çalışma grupları ve alt gruplar

Çalışmaya alınan tüm hastalardan, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onamı alındı. Hastaların demografik bilgileri, DM tipi, süresi, öykü, fizik muayene ve ayak lezyonu muayene bulguları olgu takip formlarına kaydedildi. Enfekte lezyonlardan deri biyopsisi, pürülan sekresyonların aspirasyonu veya debridman sonrasında yara yatağından küretaj

materyali şeklinde doku kültürü yapıldı. Kapalı lezyonlardan ise ince iğne aspirasyonu ile kültür örneği alındı. Doku biyopsisi yapılabilen örnekler anaerop sıvı taşıma besiyeri ile laboratuvara ulaştırıldı ve anaerop jar içerisinde kanlı agara ekimi yapıldı. Plaklar 48 saat 35 °C’de anaerobik şartlarda bekledikten sonra üreme açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm klinik örneklerin rutin olarak kanlı agar, eozin metilen blue agar ve saboraaud-dekstroz agar besiyerlerine ekimleri yapıldı. Kültür numuneleri, 35 °C’de 24 saat etüvde, aerop ortamda inkübe edildikten sonra izole edilen mikroorganizmalar tanımlandı. Yapılan gram boyama değerlendirmesine göre, gram negatif mikroorganizmalar için TSİ, indol, sitrat, üre ve hareket testleri uygulandı. Gram pozitif mikroorganizmalar için katalaz, katalaz pozitif olanlar için de koagülaz testleri yapıldı. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute, M02-A11) kılavuzuna uygun olarak Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemi ile Mueller Hinton Agar besiyerinde belirlendi. Etkenlerin tanımlanması için klasik yöntemlere ek olarak, Bd (Becton Dickinson ABD) phoenix otomatize sistem kullanılarak, gram pozitif ve negatif paneller aracılığı ile bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılığı saptandı.

Osteomyelit değerlendirmesi için hastalara düz kemik grafisi çekildi. Düz grafilerde osteopeni, periost kalınlaşması, kortikal erozyon ve yeni kemik formasyonu saptanması osteomyelit açısından anlamlı kabul edildi. Yine osteomyelit tanısı amaçlı hastalara "probe to bone testi" uygulandı. Probun ucu yaradan içeriye yavaşça itildi. Sert, sürtünme hissi alınıyor ise test pozitif kabul edildi. Gerekli görülen hastalarda osteomyelit için MR tetkiki yaptırıldı. Osteomyelit tanısı konulan hastalardan plastik cerrahi uzmanı tarafından kemik biyopsisi alındı. Sürüntü kültürleri değerlendirm dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalara uygulanan cerrahi işlemler olgu takip formlarına kaydedildi.

Ülser tipi nöropatik, iskemik ve nöroiskemik olarak sınıflandırıldı. Nöropati tanısı için Semmes-Weinstein monofilament testi kullanıldı. Ayağın plantar yüzeyinde 3 bölgenin en az 2'sinde 10 gr ağırlık veren monofilamanlarla belirlenmiş bası duyusunun yokluğu, nöropati olarak kabul edildi. İskemiye bağlı ülserin ayırıcı tanısı için bilateral alt ekstremitte venöz/arter doppler USG'den yararlanıldı.

Çalışma grubuna dahil edilen hastalarda, başvuru anında hemogram, açlık kan glukozu, HbA1c, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin

(PCT), kreatinin, BUN (Kan üre nitrojen, blood urea nitrogen), AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz) düzeyleri araştırıldı.

suPAR ölçümü için tüm hastalardan alınan 4 ml venöz kan, K3EDTA'lı mor kapaklı tüplere alındı. Steril koşullarda, 10 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazmalar, çalışma anına kadar derin dondurucuda -80°C'de temiz ve kuru eppendorf tüplerde saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. suPAR standartları, kontrol örnekleri ve hasta örnekleri beyaz mikro kuyucuk karıştırma plağında, peroksidaz konjuge anti-suPAR ile karıştırıldı. Daha sonra bu solüsyon, beyaz mikro plaktan anti suPAR ile kaplanmış ve optik olarak temiz olan mikro kuyucuklara transfer edildi. Bir saatlik inkübasyon periyodu boyunca, solid faz antikor, suPAR ve peroksidaz ile konjuge antikorlar içeren sandviç yapının ortaya çıkması beklendi. Inkübasyon sonrasında her bir kuyucuğa 250 mikrolitre yıkama solüsyonu kullanılarak, 5 kez yıkama yapıldı. Kromojen solüsyon ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Stop solüsyonu (H₂SO₄) eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda, 450nm'de absorbanslar okunup, standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELİSA yöntemi için, Biotek marka (ELX50, ELX800, Amerika) yarı otomatik elisa cihazında, suPAR elisa kiti (suPARnostic, Virogates, Danimarka, referans no:E001,lot no:204LK1-1) kullanıldı.

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 22 paket programında yapıldı. Kategorik verilerin, Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher'ın Kkesin ki-kare Testi, trend analizi; sürekli değişkenleri normal dağılım varsayımlarını karşılamadığından (Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilks p<0,05) Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ile hafif, orta ve şiddetli ayak enfeksiyonu olan hastaların verilerinin, iki gruplar şeklinde karşılaştırmalarda Mann Whitney U, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal Wallis H (Post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann

Whitney U) istatistiksel analizleri kullanıldı. suPAR ve diğer enfeksiyon belirteçlerinin Grup 4 olgularını tanı gücü ROC analizi ile değerlendirildi, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ROC eğrileri MedCalc demo programında çizildi ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.BULGULAR

Çalışmada Grup 1'e (n=38) sağlıklı gönüllüler, Grup 2'ye (n=40) ek hastalığı olmayan diyabetik gönüllüler, Grup 3'e (n=33) enfekte olmayan diyabetik ayak ülseri olan hastalar ve Grup 4'e (n=48) enfekte diyabetik ayak ülseri olan toplam 159 gönüllü dahil edildi. Bunlardan 81(%50,95)'i erkek ve 78(%49,05)'i kadın idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı($p=0.382$). Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların, enfeksiyon düzeyine göre gruplandırıldığında ise, hafif enfeksiyon 10, orta düzeyde enfeksiyon 30 ve şiddetli düzeyde enfeksiyon 8 hastada saptandı. Gruplarda çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4'ün sırasıyla 54.26 ± 12.1 , $51,23\pm 10.2$, 5.21 ± 11.9 , 60.73 ± 1 idi. Grup 4'deki hastaların yaş ortalamaları diğer 3 gruptaki hastaların yaş ortalamasına göre yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$). Çalışmaya

dahil edilen toplam 120 diyabetik hastanın, % 7'si Tip 1 DM (n= 8) ve % 93'ü Tip 2 DM (n=112) idi. Gruplar arasında diyabet tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.733).

Gruplarda DM hastaların ortalama diyabet yaşları, sırasıyla 7.48±6, 13.06±9, 14.63±8.6 idi. Grup 3ve 4 deki DM hastaların yaş ortalaması Grup 2' deki hastaların diyabet yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p= 0.0001).

Çalışma grubundaki hastalar diyabetik ayak ülseri süresi açısından incelendiğinde, Grup 3'deki hastaların, ortalama ülser süresi 36.55±52.5 gün, grup 4'deki hastaların ise 21.98±27.6 gün idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.357).

Gruplarda antidiyabetik ilaç kullanımı incelendiğinde, grup 4'de yalnızca insülin kullanan hastaların sayısının (n=27,% 56.3), Tek başına diyet ya da oral antidiyabetik kullananlara ve oral antidiyabetik ile insülin kombine kullananlara göre yüksekti, sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.001). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18.Çalışmaya katılan grupların demografik verileri

	<i>Grup1(n=38)</i>	<i>Grup2(n=40)</i>	<i>Grup3(n=33)</i>	<i>Grup4(n=48)</i>	*p
Hasta yaşı	54.26±12.1	51.23±10.2	59.21±11.9	60.73±11	0.001*
<i>Cinsiyet</i>					
<i>Kadın</i>	20 (52,6)	23 (57,5)	16 (48,5)	19 (39,6)	0,382
<i>Erkek</i>	18 (47,4)	17 (42,5)	17 (51,5)	29 (60,4)	
DM süresi (<i> yıl</i>)	- (-)	7.48±6.0	13.06±9.0	14.63±8.6	0.0001**
DAÜ süresi(<i>gün</i>)			36.55±52.5	21.98±27.6	0,357***
<i>DM İlacı</i>					
<i>Diyet, n(%)</i>	- (-)	13 (32.5)	2 (6.1)	4 (8.3)	0.001****
<i>OAD, n (%)</i>	- (-)	13 (32.5)	11 (33.3)	9 (18.8)	
<i>İnsülin, n(%)</i>	- (-)	13 (32.5)	12 (36.4)	27 (56.3)	
<i>İnsülin+OAD, n(%)</i>	- (-)	1 (2.5)	8 (24.2)	8 (16.7)	

*Kruskal Wallis H, **Pearson Ki Kare , ***Mann Whitney U, ****Fisher'in Keskin Ki Kare Testi

Hastalar, diyabetik ayak enfeksiyonuna neden olabilecek çeşitli risk faktörleri açısından sorgulandı ve muayene edildi. DM eğitimi, daha önce amputasyon öyküsü olması, ayakta deformite veya kemik çıkıntısı varlığı, basınç noktalarında değişim, nasır varlığı, uygunsuz ayakkabı kullanımı ve yetersiz sosyal destek açısından grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak % 53,1(n=43) oranında hastaların yeterli DM ve DM ayak enfeksiyonu eğitiminin olmadığı ve % 75,3 (n=61) oranında uygun olmayan ayakkabı kullandıkları tespit edildi. Çeşitli risk faktörleri açısından hasta verileri tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. DAE açısından çeşitli risk faktörleri

		Grup3 <i>n (%)</i>	Grup4 <i>n (%)</i>	ƒ
DM ve DA Eğitimi	Yok	17 (51.5)	21 (43.8)	0.491
	Var	16 (48.5)	27 (56.3)	
Amputasyon öyküsü	Yok	25 (75.8)	29 (60.4)	0.150
	Var	8 (24.2)	19 (39.6)	
Ayakta deformite veya kemik çıkıntıları	Yok	24 (75)	32 (66.7)	0.426
	Var	8 (25)	16 (33.3)	
Basınç noktalarında değişim	Yok	16 (48.5)	15 (31.3)	0.117
	Var	17 (51.5)	33 (68.8)	
Uygunsuz ayakkabı kullanımı	Yok	10 (30.3)	10 (20.8)	0.331
	Var	23 (69.7)	38 (79.2)	
Sosyal destek	Yok	12 (36.4)	20 (41.7)	0.631
	Var	21 (63.6)	28 (58.3)	

*Pearson Ki Kare

Yara etyolojisi açısından, diyabetik ayak ülserleri, iskemik, nöropatik, nöroiskemik, venöz yetmezlik ve travma kaynaklı olmak üzere 5 grup altında incelendi. Tablo 20’de gösterildiği gibi, grup 4’deki hastaların %27,1 (n=13) ‘de iskemik patolojilerin olduğu ve sadece bu etyolojinin grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptandı (

p=0,046). Tablo 20’de yara etyolojisi açısından grup 3 ve 4’ ün karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 20. Yara etyolojisi açısından grupların karşılaştırılması

	<i>Grup3</i> <i>n (%)</i>	<i>Grup4</i> <i>n (%)</i>	<i>*p</i>
<i>İskemik</i>	3 (9.1)	13 (27.1)	0.046*
<i>Nöropatik</i>	18 (54.5)	31 (64.6)	0.364*
<i>Nöroiskemik</i>	3 (9.1)	11 (22.9)	0.106*
<i>Venöz Yetmezlik</i>	1 (3)	3 (6.3)	0.642**
<i>Travma Kaynaklı</i>	5 (15.2)	9 (18.8)	0.674*

*Pearson Ki-Kare, **Fisher’in Kesin Ki-Kare Testi

Yara derinliği ile diyabetik ayak enfeksiyonunun ilişkisi incelendiğinde şiddetli enfeksiyonu olan hastaların hepsinde (n=8), yara derinliğinin subkutan dokuları aştığı veya kemiğin palpable olduğu görüldü. Hafif ve orta düzeyde enfeksiyonu olan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,009). Tablo 21’de yara derinliği ile enfeksiyon şiddetinin ilişkisi verilmiştir.

Tablo 21. Yara derinliği ile DAE şiddetinin ilişkisi

		<i>Diyabetik Ayak Enfeksiyonu</i>			<i>Total n(%)</i>	<i>*p</i>
		<i>Hafif</i> <i>n (%)</i>	<i>Orta</i> <i>n (%)</i>	<i>Şiddetli</i> <i>n (%)</i>		
Yara Derinliği	<i>Yüzeyel</i>	1 (10)	2 (6.7)	- (-)	3 (6.3)	
	<i>Subkutan dokulara penetre</i>	7 (70)	11 (36.7)	- (-)	18 (37.5)	0.009*
	<i>Probe to bone +/- kemik inspeksiyonu</i>	2 (20)	17 (56.7)	8 (100)	27 (56.3)	

*Fisher’in Kesin Ki-Kare Testi

DAE oluşumuna yatkınlık açısından, ülser yerleşiminin, parmak, önayak, orta ayak ve arka ayakta olmasına göre grup 3 ve grup 4 incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplara göre ülser yerleşiminin dağılımı tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Grup 3 ve Grup 4 hastalarının ülser lokalizasyonları

		<i>Grup3</i> <i>n (%)</i>	<i>Grup4</i> <i>n (%)</i>	<i>Total</i> <i>n (%)</i>	<i>*p</i>
<i>Parmak</i>	Yok	12 (36.4)	23 (47.9)	35 (43.2)	0.302*
	Var	21 (63.6)	25 (52.1)	46 (56.8)	
<i>Ön ayak</i>	Yok	30 (90.9)	45 (93.8)	75 (92.6)	0.683**
	Var	3 (9.1)	3 (6.3)	6 (7.4)	
<i>Orta ayak</i>	Yok	31 (93.9)	42 (87.5)	73 (90.1)	0.462**
	Var	2 (6.1)	6 (12.5)	8 (9.9)	
<i>Arka ayak</i>	Yok	21 (63.6)	26 (54.2)	47 (58)	0.396*
	Var	12 (36.4)	22 (45.8)	34 (42)	

**Pearson Ki-Kare, **Fisher’in Kesin Ki-Kare Testi*

Mevcut olan enfeksiyonun şiddeti ile ülser yerleşiminin ilişkisi incelendiğinde, hafif, orta ve şiddetli enfeksiyonu olan hastalardaki ülser yerleşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 23’de ülser lokalizasyonu ile DAE şiddetinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 23. DAE şiddeti ile ülser lokalizasyonunun ilişkisi

		<i>Diyabetik ayak enfeksiyonu</i>			<i>*p</i>
		<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Şiddetli</i>	
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>Parmak</i>	Yok	4 (40)	16 (53.3)	3 (37.5)	0.721
	Var	6 (60)	14 (46.7)	5 (62.5)	
<i>Ön ayak</i>	Yok	8 (80)	29 (96.7)	8 (100)	0.178
	Var	2 (20)	1 (3.3)	- (-)	
<i>Orta ayak</i>	Yok	9 (90)	26 (86.7)	7 (87.5)	1.000
	Var	1 (10)	4 (13.3)	1 (12.5)	
<i>Arka ayak</i>	Yok	8 (80)	15 (50)	3 (37.5)	0.151
	Var	2 (20)	15 (50)	5 (62.5)	

**Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi*

Şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu bulunan 8 (%100) hastada, yüksek ateş mevcuttu. Hafif ve orta düzeyde enfeksiyonu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.0001).

Diyabetik ayak enfeksiyonu bulunan 48 hastanın 28 (%58.3)'inde osteomyelit saptanırken, hafif düzeyde enfeksiyonu olan 2 (% 20) hastada, orta düzeyde enfeksiyonu olan 19 (% 63,3) hastada ve şiddetli enfeksiyonu bulunan 7 (% 84) hastada osteomyelit saptandı. Şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda osteomyelit, hafif ve orta düzeyde enfeksiyonu olan hastalara göre daha yüksek saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0.012). Tablo 24'de diyabetik ayak enfeksiyonunun şiddet ile ateş ve osteomyelit ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 24. DAE düzeyi ile ateş ve osteomyelit ilişkisi

		<i>Diyabetik ayak enfeksiyonu</i>			<i>*p</i>
		<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Şiddetli</i>	
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>Ateş</i>	Yok	10 (100)	30 (100)	- (-)	0,0001
	Var	- (-)	- (-)	8 (100)	
<i>Osteomyelit</i>	Yok	8 (80)	11 (36.7)	1 (12.5)	

n (%) Var 2 (20) 19 (63.3) 7 (87.5) **0.012**

*Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Diyabetik ayak enfeksiyonu bulunan 48 hastadan alınan derin doku kültürlerinde, 26 (%54.2) hastada toplam 30 patojen izole edildi, 4 hastada polimikrobiyal üreme oldu. Elde edilen patojenlerin 22 tanesi (% 73) gram negatif bakteri, 8 tanesi (% 27) gram pozitif bakteri idi. Hastalardan en sık izole edilen bakteri *P. aeruginosa* (n=7, % 23.3) idi. Bunu sırasıyla, *E. coli* (n=5, %16.6), *Klebsiella spp.*(n=4, %13.3), *Staphylococcus aureus* (n=3, % 10) ve *Enterococcus spp.* (n=3,%10) izledi. Tablo 25'de izole edilen mikroorganizmalar görülmektedir.

Tablo 25. Derin doku kültüründe izole edilen bakteriler

Gram pozitif bakteriler	n=8	%	Total %
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	37.5	10
<i>Enterococcus spp.</i>	3	37.5	10
<i>Streptococcus spp.</i>	1	12.5	3.3
<i>Gemella morbillorum</i>	1	12.5	3.3
Gram negatif bakteriler	22	%	Total %
<i>Pseudomonas spp.</i>	7	31.8	23.3
<i>E. coli</i>	5	22.7	16.6
<i>Klebsiella spp.</i>	4	18.1	13.3
<i>Proteus spp.</i>	2	9	6.6
<i>Morganella morganni</i>	2	9	6.6
<i>Enterobacter spp.</i>	1	4.5	3.3
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	4.5	3.3

Derin doku kültüründe üreme olan ve olmayan hastalardaki ayak enfeksiyonunun şiddetine bakıldığında, enfeksiyonun şiddeti ile kültür pozitifliği açısından istatistiksel bir fark saptanmadı(p=0.507). (Tablo 26)

Tablo 26. Derin doku kültüründe üreme olup olmasına göre DAE şiddetinin karşılaştırılması

		<i>Diyabetik Ayak Enfeksiyonu</i>				<i>p</i>
		<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Şiddetli</i>	<i>Total</i>	
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>Derin Doku Kültürü</i>	Üreme yok	5 (50)	12 (40)	5 (62.5)	22 (45.8)	0.507
	Üreme var	5 (50)	18 (60)	3 (37.5)	26 (54.2)	
Total		10 (20,8)	30 (62.5)	8 (16.7)	48 (100)	

*Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Diyabetik ayak enfeksiyonu tanısı ile takip edilen 33 (% 68.75) hastaya cerrahi uygulanırken, 15(%31.25) hasta, sadece yara bakımı ile takip edildi. Cerrahi olarak hastalara en sık debritleme (n=13, %39,4) uygulanırken, bunu sırasıyla, parmak amputasyonu (n=7, %21,2) ve diz altı amputasyonu (n=6, % 18.2) izledi. Enfeksiyon şiddeti ile uygulanan cerrahi arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,602). (tablo 27)

Tablo 27. DAE şiddeti ile uygulanan cerrahi girişimlerin karşılaştırılması

		<i>Diyabetik Ayak Enfeksiyonu</i>				<i>p</i>
		<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Şiddetli</i>	<i>Total</i>	
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>Cerrahi Girişim</i>	Debritleme	4 (80)	7 (35)	2 (25)	13 (39,4)	0.602
	Parmak amputasyonu	1 (20)	5 (25)	1 (12.5)	7 (21,2)	
	Ayak amputasyonu	- (-)	3 (15)	2 (25)	5 (15.2)	
	Diz altı amputasyonu	- (-)	3 (15)	3 (37.5)	6 (18,2)	
	Diz üstü amputasyonu	- (-)	2 (10)	- (-)	2 (6,1)	

*Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Gruplara göre olguların laboratuvar değerlerinin ortalama dağılımı incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, açlık kan şekeri, BUN-kreatinin, t.protein, albümin ve globulin değerleri, grup 4'de diğer 3 gruba göre yüksek saptandı. Hb değerleri Grup 4' de düşük saptandı ve istatistiksel

olarak anlamlı idi ($p=0,00$). HbA1c değerleri açısından, DM olan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). (tablo 28)

Tablo 28. Rutin laboratuvar sonuçlarının gruplara göre dağılımı

	<i>Grup1</i>	<i>Grup2</i>	<i>Grup3</i>	<i>Grup4</i>	<i>*p</i>
	<i>Ort.±SS</i>	<i>Ort.±SS</i>	<i>Ort.±SS</i>	<i>Ort.±SS</i>	
NÖT (/mm ³)	3623,6 ±1016,5	4610 ±1331,1	5692,4 ±1356,	10209,5 ±5467,7	0,0001
LEN (/mm ³)	2181 ±726.3	2721.7 ±886.7	2220.9 ±698.7	1866.9 ±877.5	0.0001
HB (g/dL)	13.3±1.5	13.4±1.5	13±1.9	11.1±1.7	0.0001
TROM (/mm ³)	251973.6 ±60767.8	302450 ±76367.8	302212.1 ±90204.5	364666.6 ±124187.1	0.0001
GLU (mg/dL)	95.8±43.2	167.4±95.1	167.5±65.8	203.1±101.9	0.0001
BUN (mg/dL)	13.1±5.2	15.6±9	19.2±12.4	28.7±17.7	0.0001
KRE (mg/dL)	0.7±0.1	0.7±0.1	1±0.7	1.6±1.5	0.0001
AST (U/L)	17.42±4.61	22.63±20.19	18.91±11.02	24.79±45.01	0.642
ALT (U/L)	18.5±14.8	26.1±31.4	19.8±10.6	20.7±26.7	0.062
T.PR (g/dL)	7±0.4	7.2±0.7	7.4±0.5	6.7±0.7	0.0001
ALB (g/dL)	4.2±0.2	4.1±0.4	3.8±0.4	3.1±0.6	0.0001
GLOB (g/dL)	2.8±0.3	3.0±0.5	3.5±0.6	3.6±0.5	0.0001

HbA1c (%)	10.1±8.9	8.4±2.2	9.3±2.1	0.124
---------------------	----------	---------	---------	-------

*Kruskal Wallis-H Testi

Gruplara göre enfeksiyon belirteçleri ve suPAR'ın dağılımı incelendiğinde, Grup 4'teki hastaların suPAR dahil tüm enfeksiyon belirteç değerlerinin, diğer gruplara göre yüksek olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.0001). (tablo 29).

Tablo 29. suPAR ve enfeksiyon belirteçlerinin çalışma grupları ile karşılaştırılması

	<i>Grup1</i> <i>Ort.±SS</i>	<i>Grup2</i> <i>Ort.±SS</i>	<i>Grup3</i> <i>Ort.±SS</i>	<i>Grup4</i> <i>Ort.±SS</i>	<i>*p</i>
BK (/mm3)	6422.39±1540.2	8069.08±1852	8723.03±1807.7	13166.88±5661.4	0.0001
NÖT (/mm3)	3623.68±1016.5	4610±1331.1	5692.42±1356.2	10209.58±5467.7	0.0001
ESH (mm/h)	12.89±7.1	21.2±13.2	35.39±16.2	78.69±25.1	0.0001
CRP (mg/L)	0.28±0.2	0.47±0.3	1.1±1.1	8.69±8.3	0.0001
PCT (ng/mL)	0.01±0	0.07±0.1	0.11±0.1	0.63±1.3	0.0001
suPAR (ng/mL)	1.85±0.8	1.65±1	2.63±1	5.9±2.7	0.0001

*KruskalWallis-H Testi

Grup 4 ile diğer gruplardaki suPAR ve enfeksiyon belirteçlerinin ikili istatistiksel karşılaştırılmasında, gruplar arasında istatistiksel fark saptandı (p=0,00). (tablo 30)

Tablo 30. Grup 4 ile diğer grupların, suPAR ve diğer enfeksiyon belirteçleri açısından ikili istatistiksel karşılaştırılması

	<i>Grup1-Grup4</i> <i>*p</i>	<i>Grup2-Grup4</i> <i>*p</i>	<i>Grup3-Grup4</i> <i>*p</i>
BK	0.0001	0.0001	0.0001
NÖT	0.0001	0.0001	0.0001
ESH	0.0001	0.0001	0.0001
CRP	0.0001	0.0001	0.0001
PCT	0.0001	0.0001	0.0001

suPAR **0.0001** **0.0001** **0.0001**

*Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U

Enfeksiyonun şiddeti ile enfeksiyon belirteçlerinin düzeyleri karşılaştırıldığında ise, tablo 31’de gösterildiği gibi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo 31. DAE şiddeti ile suPAR ile enfeksiyon belirteçlerinin karşılaştırılması

	<i>Diyabetik Ayak Enfeksiyonu</i>			<i>*p</i>
	<i>Hafif Ort.±SS</i>	<i>Orta Ort.±SS</i>	<i>Şiddetli Ort.±SS</i>	
<i>BK (/mm3)</i>	10613±2608.1	11724.3±3934.3	21768.7±6287.8	0.001
<i>NÖT (/mm3)</i>	7419±2735.8	8919±3871.3	18537.5±5611.7	0.001
<i>ESH (mm/h)</i>	61.7±23.3	81±23.2	91.2±26.2	0.039
<i>CRP (mg/L)</i>	3.74±4	8.1±7.5	16.8±10.3	0.006
<i>PCT(ng/mL)</i>	0.19±0.1	0.6±1.6	1.1±0.7	0.006
<i>suPAR (ng/mL)</i>	4.22±1.0	5.7±2.4	8.7±3.3	0.011

*KruskalWallis-H Testi

Enfeksiyon belirteçleri açısından, hafif, orta ve şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalar, ikili gruplar şeklinde karşılaştırıldığında, özellikle şiddetli enfeksiyonu olan hastaların, suPAR dahil tüm enfeksiyon belirteç düzeylerinin, hafif enfeksiyonu olan gruptan yüksek olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$). (Tablo 32)

Tablo 32. Enfekte grupların ikili karşılaştırılması

	<i>Hafif-Orta</i>	<i>Hafif-Şiddetli</i>	<i>Orta-Şiddetli</i>
	<i>*p</i>	<i>*p</i>	<i>*p</i>
<i>BK (/mm3)</i>	0.553	0.002	0.0001
<i>NÖT (/mm3)</i>	0.223	0.001	0.0001
<i>ESH (mm/h)</i>	0.047	0.010	0.216
<i>CRP (mg/L)</i>	0.092	0.002	0.022
<i>PCT(ng/mL)</i>	0.205	0.003	0.008
<i>suPAR (ng/mL)</i>	0.130	0.006	0.022

*Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U

DAE olan 33 (% 68.75) hastaya cerrahi girişim uygulandı. Hastalara uygulanan cerrahi girişimler ile suPAR ve enfeksiyon belirteçleri karşılaştırıldığında, sadece debritleme uygulanan hastaların CRP değerleri, dizüstü amputasyon uygulanan hastaların CRP değerlerine istatistiksel fark saptandı ($p=0.039$). Diğer belirteçler açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 33)

Tablo 33. suPAR ile enfeksiyon belirteçlerinin cerrahi girişimler ile karşılaştırılması

Cerrahi girişim						
	Debritleme Ort.±Ss	Parmak amp Ort.±Ss	Ayak amp Ort.±Ss	Diz altı amp Ort.±Ss	Diz üstü amp Ort.±Ss	*p
<i>BK(mm³)</i>	11775.3 ±5018.3	14674.2 ±6225.6	12340 ±7676.1	20410 ±6228.9	9015 ±3005.2	0.054
<i>NÖT(mm³)</i>	8673 ±4780.3	11274.2 ±5986.8	9542 ±6535.8	17431.6 ±6244.6	6320 ±2474.87	0.054
<i>ESH (mm/h)</i>	76.2±27.4	72.4±24.2	84.8±32.6	96.1±17.9	51.5±30.41	0.230
<i>CRP (mg/L)</i>	6.5±6.1	11.0±12.0	6±3.4	19±8.8	2.2±1.5	0.039
<i>PCT(ng/mL)</i>	0.3±0.2	0.9±1.4	0.3±0.4	0.9±0.94	0.09±0.06	0.140
<i>suPAR (ng/mL)</i>	5.8±2.8	5.8±2.8	8.6±2.7	7±2.77	6.2±4.45	0.397

*KruskalWallis-H Testi

Derin doku kültüründe üreme olan 26 (%54.1) hasta ile üreme olmayan 22 (%45.8) hastanın suPAR ve enfeksiyon belirteçleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 34)

Tablo 34. Derin doku üreme olan ve olmayan hastaların supar ve diğer enfeksiyon belirteçlerinin karşılaştırılması

	<i>Derin Doku Kültürü</i>		<i>*p</i>
	<i>Üreme yok</i> <i>Ort.±SS</i>	<i>Üreme var</i> <i>Ort.±SS</i>	
<i>BK (/mm3)</i>	14713.64±6623.51	11858.08±4418.17	0.123
<i>NÖT (/mm3)</i>	11762.27±6226.81	8895.77±4440.51	0.098
<i>ESH (mm/h)</i>	83.68±22.31	74.46±27.05	0.255
<i>CRP (mg/L)</i>	9.5±9.63	7.99±7.3	0.756
<i>PCT(ng/mL)</i>	0.85±1.88	0.44±0.77	0.664
<i>suPAR (ng/mL)</i>	5.94±2.78	5.86±2.82	0.877

**Mann Whitney U analizi*

Osteomyeliti olan 28 (%58.3) hasta ve olmayan 20 (% 41.7) hastanın suPAR ve diğer enfeksiyon belirteçleri açısından karşılaştırıldığında, osteomyeliti olan hastaların ESH ve suPAR değerleri, osteomyeliti olmayan hastalara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (p=0.001). (Tablo 35)

Tablo 35. osteomyeliti olan ve olmayan hastaların suPAR ve enfeksiyon belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

	<i>Osteomyelit</i>		<i>*p</i>
	<i>Yok</i> <i>Ort.±SS</i>	<i>Var</i> <i>Ort.±SS</i>	
<i>BK (/mm3)</i>	11911±4032.6	14063.93±6507.59	0.305
<i>NÖT (/mm3)</i>	8800.5±3830.94	11216.07±6260.36	0.296
<i>ESH (mm/h)</i>	65.3±20.29	88.25±24.19	0.001
<i>CRP (mg/L)</i>	7.02±6.99	9.88±9.2	0.202
<i>PCT(ng/mL)</i>	0.26±0.26	0.89±1.78	0.122
<i>suPAR (ng/mL)</i>	4.94±2.37	6.58±2.88	0.041

**Mann Whitney U analizi*

Diyabetik ayak enfeksiyonu olan 2 hasta (% 4,16) ex oldu. Sağ kalan diyabetik ayak enfeksiyonlu hastaların ve ex olan hastaların enfeksiyon belirteçleri karşılaştırıldığında, sağ kalan DAE'lu hastaların prokalsitonin ve suPAR değerleri, ex olguların prokalsitonin ve suPAR değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). (Tablo 36)

Tablo 36. Sağkalıma göre BK, NÖT, ESH, CRP, PCT ve suPAR değerleri ortalama dağılımı

	<i>Sağ</i> Ort.±SS	<i>Ex</i> Ort.±SS	<i>p</i> *
<i>BK (/mm³)</i>	9335,69±4335,91	10490±848,53	0,179
<i>NÖT (/mm³)</i>	6265,54±4156,68	8160±1060,66	0,117
<i>ESH (mm/h)</i>	39,57±32,17	35±4,24	0,599
<i>CRP (mg/L)</i>	3,01±5,97	4,54±0,54	0,115
<i>PCT(ng/mL)</i>	0,23±0,81	0,68±0,57	0,047
<i>suPAR (ng/mL)</i>	3,11±2,43	8,8±3,37	0,030

*Mann Whitney U analizi

suPAR ve diğer enfeksiyon belirteçlerinin, Grup4 olgularını tanı gücü açısından ROC analizi yapıldı. Yapılan ROC analizinde, cut-off değerler, WBC için 9800 /mm³, NEU için 6370 /mm³, ESH için 35 mm/h, CRP için 1.64 mg/L, PCT için 0.1 (ng/mL) ve suPAR için 2.8 (ng/mL) olarak saptandı. ROC analizi sonuçları tablo 37'de gösterilmiştir.

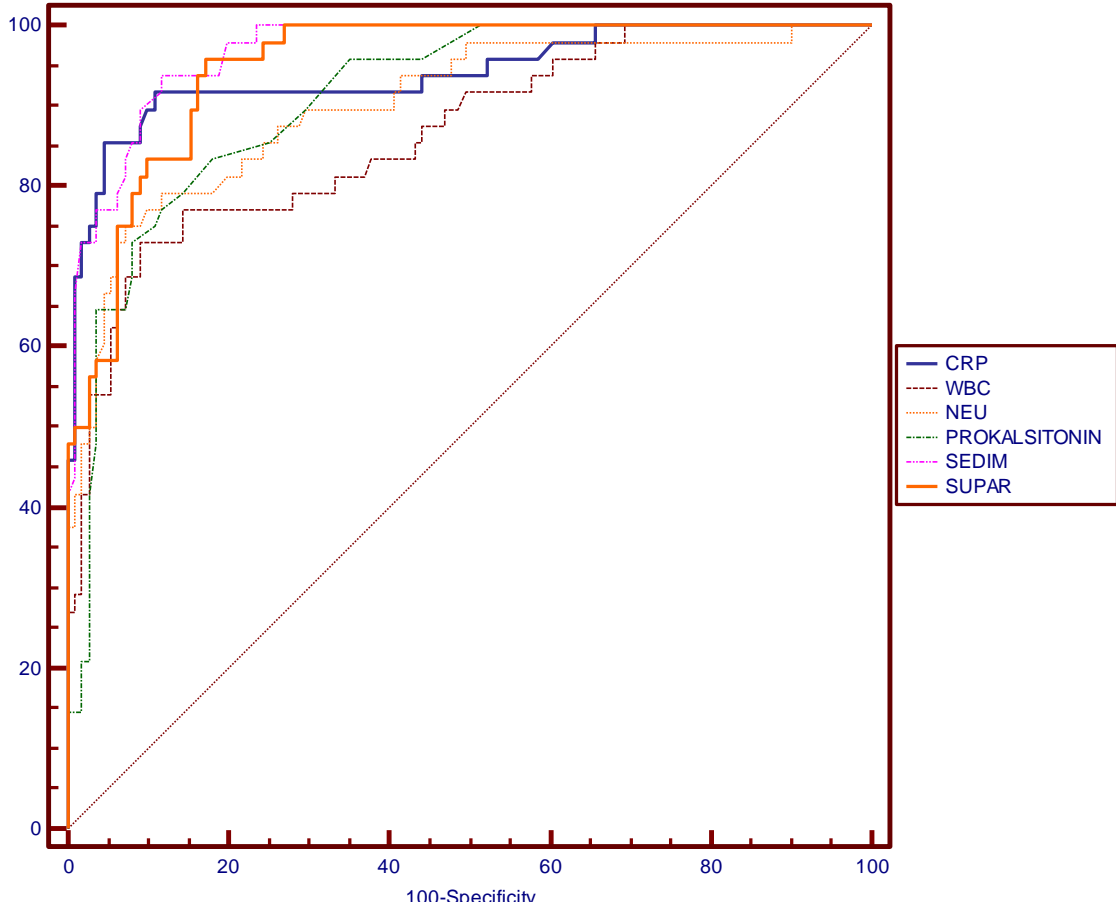
Tablo 37. suPAR ve enfeksiyon belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

	Cut-Off	Sensitivity	Specificity	+PV	-PV	AUC	SE	95% CI	*p
BK	>9800	72.92	90.09	76.1	88.5				

	>9850 *	72.92	90.99	77.8	88.6	0.864	0.033	0.801-0.913	0.001
	>9890	70.83	90.99	77.3	87.8				
NÖT	>6310	75	91.89	80	89.5				
	>6370 *	75	92,79	81,8	89,6	0,900	0,028	0,843-0,942	0,001
	>6580	72,92	92,79	81,4	88,8				
ESH	>34	93.75	85,59	73,8	96,9				
	>35 *	93.75	88,29	77,6	97	0,968	0,011	0,928-0,990	0,001
	>38	91.67	88,29	77,2	96,1				
CRP	>1,51	85.42	94,59	87,2	93,7				
	>1,64 *	85.42	95,5	89,1	93,8	0,940	0,023	0,891 0,971	0,001
	>1,68	83,33	95,5	88,9	93				
PCT	>0,09	79,17	85.59	70.4	90.5				
	>0.1 *	77.08	88.29	74	89.9	0.909	0.024	0.853-0.949	0.001
	>0.11	75	89.19	75	89.2				
suPAR	>2.814	95.83	81.98	69.7	97.8				
	>2.881 *	95.83	82.88	70.8	97.9	0.949	0.015	0.902-0.978	0.001
	>2.934	93.75	82.88	70.3	96.8				

Bulunan optimal cut-off değerlerine göre, tüm AUC değerlerinde, istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$). AUC göre çizilen ROC eğrisi grafik 1’de gösterilmiştir.

Grafik 1. suPAR ve enfeksiyon belirteç değerlerinin Grup4 olgularını tanı gücü için çizilen ROC eğrisi



TARTIŞMA

Diabetes mellitus, ciddi sistemik komplikasyonlarla seyreden önemli bir morbitide ve mortalite nedenidir. Diyabetik ayak ülseri, bu komplikasyonların içinde önemli bir yere sahip olup, yapılan çalışmalarda yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu oranlar 12 ayda %16.7 ve 5 yılda ise %50 düzeyindedir (179).

Diyabetik ayak ülseri diyabet hastalarının yaklaşık %15'ini etkilemekte ve diyabet ilişkili amputasyonların ise yaklaşık %85'ünden sorumlu tutulmaktadır. Diyabetik ayak ülserinin uygun yönetimi ile bu amputasyonların %40'nın önlenebileceği düşünülmektedir (180,181).

Diyabetik ayak ülserine enfeksiyon eklendiğinde tablo kötüleşmekte ve alt ekstremitte amputasyonuna gidiş hızlanmaktadır. Bu nedenle diyabetik ayak enfeksiyonunun erken tanısı ve uygun tedavisi, komplikasyonları önlemede en önemli faktörlerden biridir (182).

Diyabetik ayak enfeksiyonunun tanısı, klinik olarak hastaların değerlendirilmesi ile konulmaktadır (181). Ancak, hem tanıda hem de enfeksiyonun şiddetini belirlemede yardımcı laboratuvar yöntemlerine sıklıkla başvurulmaktadır. Genel anlamda enfeksiyon belirteçleri başlığı altında toplanan bu laboratuvar tetkikleri, serum beyaz kan hücre düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve prokalsitoninden oluşmaktadır (183).

Kan veya serum beyaz kan hücre (lökosit) düzeyinin yüksekliği immun aktivasyon göstergesi olup, vücuttaki herhangi bir enfeksiyonun varlığını gösterebileceği gibi non spesifik olarak immun aktivasyonun olduğu pek çok durumda, miyokard enfarktüsü, yanık, allejik deri hastalıkları ve myoproliferatif hastalıklarda olduğu gibi, yükselebilir. Bu nedenle genel olarak tek başına lökosit yüksekliğinden ziyade, alt gruplarının yani nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil düzeylerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda enfeksiyon hastalıkları açısından ve özellikle de bakteriyel enfeksiyonların bir göstergesi olarak lökosit yüksekliğinin yanında nötrofil düzeyinin de dikkate alınması gerekmektedir (184).

Diyabetik ayak enfeksiyonları bakteriyel orjinli olmaları nedeniyle lökosit ve nötrofil düzeyleri sıklıkla yüksek çıkmaktadır (185). Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Armstrong ve arkadaşlarının (186) yaptıkları bir çalışmada diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle başvuran 189 hastanın %56'unda WBC değerlerinin normal seviyelerde olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada nötrofil sayısının da hastaların %84 ünde normal olduğu bildirilmiştir. Jeandrot ve arkadaşları (14) tarafından yapılan başka bir

çalışmada da, 93 diyabetik ayak ülserli ve 102 ayak ülseri olmayan diyabetik hasta değerlendirilmiş, kan lökosit ve nötrofil düzeylerinin diyabetik ayak enfeksiyonunda prediktif değerinin olmadığını sonucuna varmışlardır. Uzun ve arkadaşları (85) ise diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda WBC'nin belirgin olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise, lökosit ve nötrofil düzeyi, enfekte diyabetik ayak enfeksiyonu olan grup 4'te yüksek saptandı. Hafif ve şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalardaki lökosit değerleri karşılaştırıldığında ise, şiddetli ayak enfeksiyonu olan hastalardaki kan lökosit ve nötrofil değerleri, yine anlamlı şekilde yüksekti.

Osteomyeliti olan hastaları ayırt edebilme açısından lökosit ve nötrofil düzeyleri karşılaştırıldığında, osteomyeliti olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.305$ ve $p=0.296$). Ertuğrul ve arkadaşları (187) tarafından yapılan bir çalışmada, 46 diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastada, osteomyeliti olan ve olmayan hastalar arasında WBC düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun olası nedeni, yüksek lökosit düzeylerinin daha çok akut ve geniş yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarda saptanmasıdır. Buna karşılık, DAE olan hastalarda, akut, hematojen kaynaklı osteomyelitten ziyade, daha çok kronik osteomyelit görülmektedir (188). Buna göre, DAE olan hastalardaki osteomyelit tanısında, lökosit düzeyi iyi bir gösterge olmadığını söyleyebiliriz.

Günümüzde sıklıkla kullanılan ve önemli enfeksiyon belirteçlerinden biri olan ESH, non spesifik bir inflamasyon göstergesi olup, inflamasyon başlangıcından 24 saat sonra yükselir ve bir ay kadar yüksek kalabilmektedir (189). Antikoagülan eklenmiş venöz kandaki eritrositlerin özel tüpte bir saatlik periyoddaki çökme hızı şeklinde tanımlanabilen test, inflamasyonla seyreden pek çok durumda yükselmektedir. İnflamasyon sırasında kanda yükselen fibrinojen düzeyinin eritrosit sedimentasyon hızını arttıran başlıca faktör olduğu düşünülmektedir. ESH'nin yükseldiği başlıca durumlar enfeksiyonlar, maligneteler, yaşlılık, gebelik, romatolojik hastalıklar şeklinde sıralanabilir (190). Normal aralığı yaşa ve cinsiyete göre değişmekle birlikte genellikle 15-30 mm/h arası normal kabul edilir (189).

Osteomyelit tanı ve takibinde, günümüzde en sık kullanılan enfeksiyon belirteci ESH'dir. Yapılan pek çok çalışmada osteomyelit tanısına yardımcı olarak ESH'nin kullanılabileceği gösterilmiştir (187,191,192). Uzun ve arkadaşları (84) tarafından yapılan çalışmada, diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda, ESH düzeyleri, diyabetik ayak enfeksiyonu olmayanlara ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Newmann ve arkadaşları (106) tarafından yapılan başka bir çalışmada, diyabetik ayak ülseri olan hastalardan $ESH \geq 70$ mm/st olanların % 100'ünde osteomyelit olduğu bildirilmiştir. Benzer bir çalışma da, Kaleta ve arkadaşları (193) tarafından yapılmış ve $ESH \geq 70$ mm/st bulunmasının osteomyelit tanısında duyarlılığının % 89.5 ve özgüllüğünün % 100 olduğunu bildirilmiştir. ESH'nin osteomyelit tanısında ve takibinde kullanılabilir enfeksiyon belirteci olduğu ve bu yönüyle diğer enfeksiyon belirteçlerine üstün olduğu gösterilmiştir (114). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, ortalama ESH düzeyleri diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda, kontrol gruplarına (grup1-2) ve enfekte olmayan diyabetik ayak ülseri olan gruba (grup 3) göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.0001$). Osteomyeliti olan hastaların ESH ortalaması da osteomyeliti olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$). Buna ek olarak, şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalardaki ESH değerleri, hafif enfeksiyonu olan hastalardaki ESH değerlerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmış olup ($p=0.01$) bu durumun şiddetli ayak enfeksiyonlarındaki yüksek osteomyelit insidansı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Diğer bir enfeksiyon belirteçi olan CRP, enflamasyon ve enfeksiyona yanıt olarak, esas olarak karaciğerde üretilen bir peptittir. Çeşitli sitokinler, özellikle IL-6, IL-1 ve TNF- α , hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler (194). Klinik kullanımda CRP, genelde viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, enfeksiyonların tedaviye cevabını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesi amacıyla kullanılır, 100 mg/L'nin üzerindeki değerler, %88 oranında bakteriyel bir enfeksiyonla ilişkilidir (195).Yapılan çalışmalar, CRP'nin, enfeksiyonun mevcudiyetini değerlendirilmede, ESH ve kan beyaz küre sayısı ile kıyaslandığında, daha değerli ve anlamlı bir belirteç olduğunu göstermiştir ¹⁹⁶. Literatürde, CRP'nin, yalnızca DAE'u veya DAE'nuna eşlik eden osteomyelit ile ilişkisinin değerlendirildiği spesifik bir çalışma bulunmazken, diyabetik ayak enfeksiyonları ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisinin analiz edildiği pek çok çalışmaya, CRP de dahil edilmiştir (148,187,191,197). Upchurch ve arkadaşları (198) 24'ü diyabetik ayak enfeksiyonlu hasta ile 8 diyabet hastası ve 7 diyabetik olmayan sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdıkları çalışmada, CRP düzeyini diyabetik ayak enfeksiyonu bulunan grupta, diğer gruplara kıyasla yüksek bulmuşlardır. Jirkovska ve arkadaşları (199) ise, 34 diyabetik ayak enfeksiyonlu hasta ile 27 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdıkları çalışmada, CRP düzeyini DAE olan hastalarda yüksek saptamışlardır. Benzer bir sonuç da, Uzun ve arkadaşlarının (85) diyabetik ayak enfeksiyonu üzerine yaptıkları çalışmada bulunmuştur. Mutluoğlu ve arkadaşları (84)

tarafından yapılan bir çalışmada, osteomyelitin eşlik ettiği diyabetik ayak enfeksiyonlarında, CRP düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Bizim çalışmamızdaki CRP sonuçlarını irdelediğimizde, diyabetik ayak enfeksiyonu bulunan hastalardaki ortalama CRP düzeyi yüksek bulundu ve kontrol gruplarına ve diyabetik ayak ülseri olan gruba göre istatistiksel fark saptandı ($p=0,0001$). Yine diyabetik ayak enfeksiyonunun şiddeti ile CRP düzeyinin ilişkisine baktığımızda, şiddetli ve hafif enfeksiyonu olan hastalardaki CRP düzeyleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.002$). Ancak osteomyelitin eşlik ettiği DAE'nda, CRP düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.202$). Bu sonucun daha önce de bahsedildiği gibi, hastalardaki DAE'nda, sıklıkla, kronik osteomyelitin izlenmesi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Akut osteomyelit tanısında CRP iyi bir enfeksiyon göstergesi iken, kronik osteomyelit sürecinde CRP pek yükselmez ve duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (90) .

Enfeksiyona karşı oluşan sistemik inflamatuvar yanıtın bir bileşeni olarak dikkat çeken ve son dönemde sıklıkla enfeksiyon göstergesi olarak kullanılan diğer bir belirteç de PCT'dir. PCT'nin, tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncü maddesidir ve sağlıklı insanlarda serum seviyesi oldukça düşüktür. Tam olarak aydınlatılmayan bir mekanizma ile, karaciğer, pankreas, akciğer gibi organlarda da sentezlenmektedir (200,201). PCT'nin kandaki düzeyleri, mikrobiyal toksinler yoluyla doğrudan veya humoral ya da hüresel konakçı reaksiyonu ile dolaylı olarak indüklenen bir inflamatuvar sürece bağlı olarak yükselmektedir (202). Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar sonrasında artan serum düzeyleri enfeksiyonun şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Serum PCT düzeyleri sağlıklı bireylerde <0.10 ng/mL altında iken, ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda serum seviyesi >50 ng/mL üstüne çıkabilmektedir (203). Viral enfeksiyonlarda ise, artan interferon gamma ($INF-\gamma$), PCT üretimini baskılamakta ve bu durum özellikle, bakteriyel ve viral enfeksiyon ayrımı açısından önem arz etmektedir (204). Plazma PCT düzeylerinin 25-30 saatlik yarılanma ömrü olduğu bildirilse de Monneret ve arkadaşları (205) tarafından yapılan bir çalışmada PCT yarılanma ömrünün CRP'den kısa olduğu gösterilmiştir. Literatürde, prokalsitonin ve diyabetik ayak enfeksiyonu ilişkisinin irdelendiği kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Altay ve arkadaşları (206) tarafından yapılan ve diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalardaki PCT düzeylerinin değerlendirildiği çalışmada, ayak enfeksiyonu olan hastalarda, antibiyotik tedavisi öncesi bakılan serum PCT düzeyleri yüksek bulunmuştur ve 14 günlük antibiyotik tedavisi sonrası, serum PCT düzeyinde düşme olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada, derin doku veya yüzeysel doku enfeksiyonu olan hastaların PCT, WBC, ESH ve CRP değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Uzun ve ark. (85) tarafından çalışmada da, benzer şekilde, DAE olan

hastalarda serum PCT seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. PCT'nin ESH ve WBC ile benzer duyarlılıkta olmakla birlikte özgüllüğünün daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Michail ve ark. (114) tarafından yapılan bir çalışmada ise osteomyeliti olan DAE'lu hastaların serum PCT değerlerinin yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmış ve ayırıcı tanıda kullanılabileceği belirtilmiştir. Mutluoğlu ve arkadaşları (84) tarafından yapılan çalışmada ise, DAE olan hastalarda serum PCT değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve ESH, CRP ve lökosit değerlerine göre, DAE tanısında PCT'nin daha değerli olduğu belirtilmiştir. Ancak osteomyeliti olan ve olmayan hastalarda serum PCT değerleri açısından fark saptanmamıştır ve PCT'nin osteomyelit tanısında yeri olmadığı sonucuna varılmıştır. Jeandrot ve arkadaşları da benzer şekilde, hafif ve orta düzeyde DAE olan hastaların ayırımında PCT kullanımının yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (14). Bizim çalışmamızda da DAE olan hastalarda ortalama serum PCT düzeyleri, kontrol gruplarına göre yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.0001$). DAE olan hastalarda PCT düzeyleri ile enfeksiyon şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde; şiddetli enfeksiyonu olan hastaların PCT düzeyleri hafif enfeksiyonu olan hastalara göre daha yüksek saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.006$). Ancak diyabetik ayak enfeksiyonuna bağlı osteomyeliti olan hastalarda, istatistiksel bir fark saptanmadı ($p= 0,122$). Bunun, kronik osteomyeliti olan DAE'lu hastalarda, PCT'nin, tanı değerinin düşük olmasından kaynaklandığı düşünüldü (84).

Günümüzde sıklıkla kullanılan enfeksiyon belirteçleri, tek başına tanı koydurucu özellikte olmayıp daha çok tanıya yardımcı testler olarak kullanılmaktadır. Günümüzde sıklıkla kullanılan enfeksiyon belirteçlerinin, avantajları ve dezavantajları mevcut olup altın standart diyebileceğimiz belirteç henüz tespit edilmemiştir ve bu konudaki arayışlar hâlihazırda devam etmektedir.

Bu çalışmada, diğer enfeksiyon belirteçleri ile karşılaştırılan suPAR'ın, enfeksiyon belirteci olarak kullanılabileceğini gösteren ilk klinik çalışma, Mizukami ve arkadaşları (207) tarafından yapılmıştır. Sepsis nedeniyle tedavi alan 13 yoğun bakım hastası ile 20 gönüllünün kanında ve 84 hastanın ekstrasvasküler sıvılarında (büyük çoğunluğu inflamatuvar nedenlerle birikmiş plevral, peritoneal, perikardiyal aspirasyon sıvılarında) suPAR düzeylerine bakılmış ve yoğun bakım hastaları ile ekstrasvasküler sıvılarda yüksek miktarda suPAR düzeyleri saptanmıştır. Araştırmacılar suPAR'ın inflamasyonla birlikte yükselmesinden yola çıkarak,

enfeksiyon belirteci olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır. Sonrasında yapılan pek çok çalışmada, bu bulgu desteklenmiştir (208-210). Speth ve arkadaşları (208,2011). 1998 yılında HIV ile enfekte hücrelerde uPAR düzeyinde upregülasyon olduğunu göstermiş ve ardından yapılan çalışmalarda yüksek suPAR düzeylerinin HIV enfeksiyonunda kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Galliera ve arkadaşları (209) eklem protez enfeksiyonlarının tanısında suPAR'ın, diagnostik rolünü araştırdıkları çalışmalarında, suPAR'ı CRP, IL-1, IL-6 ve TNF- α ile karşılaştırmışlar ve suPAR'ı diğer inflamasyon belirteçleri ile korele şekilde yüksek saptamışlardır. Wrotek ve arkadaşları (210) 447 hasta ve 119 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında, toplum kökenli pnömonilerde, suPAR'ın diagnostik etkisini ve hastalık şiddeti ile olan korelasyonunu incelemişler ve tanı anında suPAR'ın anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve yüksek düzeylerin hastalık şiddeti ile korele olduğunu bildirmişlerdir.

suPAR'ın enfeksiyon hastalıklarında, tanıya yardımcı rolünün ötesinde prognostik rolü de yüksektir. Pek çok yazar tarafından, suPAR'ın, özellikle sepsiste, bakteriyemilerde ve sepsis olsun veya olmasın kritik durumdaki hastalarda, hastalığın prognozunu değerlendirmede diğer enfeksiyon belirteçlerinden daha üstün olduğunun üzerinde durulmaktadır (17,177). Koch ve arkadaşları (212) 197'sinde bakteriyel sepsis saptadıkları 273 yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, sepsis hastalarında, suPAR düzeyleri belirgin yüksek saptanmış olsa da, CRP ve PCT'ye üstünlük saptanmamıştır. Ancak hasta prognozu açısından bakıldığında suPAR, CRP ve PCT'ye belirgin üstün bulunmuştur. Benzer bir çalışmada da, suPAR'ın prognostik değerinin CRP ve PCT'den güçlü olduğunu bildirmişlerdir (178).

Yukarıdaki bilgilerin ışığında, suPAR'ın diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki rolünü incelediğimiz çalışmamızda, grup 1 ve grup 2'de ortalama suPAR düzeyleri 1.85(\pm 0.8) ve 1.65 (\pm 1) düzeyinde saptanmış olup, literatürdeki sağlıklı erişkinler için bildirilen değerlerle uyumlu bulunmuştur (209,212). Ancak çocuk popülasyonda yapılan çalışmalarda suPAR düzeyleri sağlıklı çocuklarda, erişkinlere göre yüksek saptanmıştır. Wrotek ve ark.larının (210) yapmış oldukları çalışmada, sağlıklı çocuklarda suPAR düzeyi ortalama 4.68 ng/mL, Wittenhagen ve ark. (213) tarafından yapılan çalışmada da, benzer şekilde ortalama suPAR düzeyi 4.4 ng/ml bulunmuştur. Yenidoğan sepsisi üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, ortalama suPAR düzeyi, 3.61 ng/ml düzeyinde bulunmuştur (214).

Grup 3'deki enfekte olmayan diyabetik ayak ülserli hastalarda ortalama suPAR düzeyi, sağlıklı ve pür diyabetik gönüllülere (grup 1, grup 2) göre yüksek saptandı ve ortalama $2.63(\pm 1)$ ng/ml düzeyinde bulundu. Bu yüksekliğe, diyabetik ayak ülseri olan hastalardaki, enfeksiyon olmasa dahi, aktif olan inflamasyon kaskadının neden olduğu düşünüldü (96). Diyabetik ayak enfeksiyonu olan grup 4'teki hastaların suPAR düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak belirgin yüksek saptandı. Çalışmamızda, enfekte diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların ortalama suPAR düzeyi, $5.9(\pm 2.7)$ ng/ml bulundu. Galliera ve ark.(209) protez enfeksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, enfekte grupta suPAR düzeyini, ortalama 6.76 ng/mL olarak saptamışlardır. Wittenhagen ve arkadaşlarının (176) erişkin hastalarda pnömokok bakteriyemisi üzerinde yaptıkları çalışmada ise ortalama suPAR düzeyi 5.5 ng/ml olarak bulunmuştur. Genel durum bozukluğu olan hastalarda ise durum farklı olup, suPAR düzeyleri genel olarak yüksek çıkmaktadır ve yapılan çalışmalarda suPAR ortalama değerleri 9 ng/ml'den yüksek bulunmuştur (215). Çocuk popülasyonda yapılan çalışmalarda ortalama suPAR düzeyleri, sağlıklı çocuklarda olduğu gibi, enfekte çocuk hastalarda da hafif yüksek saptanmıştır. Wrotek ve arkadaşlarının (210) çocuk pnömonileri üzerinde yaptığı çalışmada, enfekte grupta suPAR düzeyi ortalama 7.11 ng/mL olarak bulunmuştur. Wittenhagen ve arkadaşlarının (213) çocuk hastalarda üriner enfeksiyonlardaki suPAR'ın tanıya yardımcı rolünü inceledikleri çalışmada da benzer şekilde, enfekte grupta ortalama suPAR düzeyi 7.3 ng/ml olarak rapor edilmiştir.

Çalışmamızda, grup 4'deki hastaları enfeksiyon şiddetine göre incelediğimizde; hafif düzeyde enfekte diyabetik ülseri olan grupta suPAR düzeyi ortalama $4.22(\pm 1.0)$ ng/ml, şiddetli enfeksiyonun olduğu grupta ise suPAR düzeyi ortalama $8.7 (\pm 3.3)$ ng/ml düzeyinde bulundu ($p= 0.011$). Diyabetik ayak enfeksiyonu olan grup 4'deki osteomyelit olan hastaların, enfeksiyon belirteçlerinin düzeylerine bakıldığında, ESH ile sadece suPAR düzeyinde istatistiksel fark saptandı($p=0,41$). Bu da suPAR'ın, diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalardaki osteomyeliti göstermede etkili olduğunu ve WBC, PCT, CRP'ye üstün olduğunu göstermektedir. Literatürde suPAR'ın osteomyelit tanısındaki yeri üzerine yapılmış çalışma olmayıp, bu yönüyle de çalışmamız ilk olma niteliğini taşımaktadır.

Şiddetli enfeksiyon ve osteomyelit amputasyona gidişi hızlandırması açısından üzerinde dikkatle durulması gereken önemli iki durumdur. Günümüzde diyabetik olmayan hastalarda amputasyon riskleri giderek azalmakla birlikte amputasyon oranları hızlı bir şekilde artmaktadır. Amputasyonun önlenmesi için, derin doku enfeksiyonunun ve osteomyelitin uygun şekilde tedavisi öncelik arz etmektedir. Bu bağlamda, debritleme ile tüm nekrotik ve enfekte dokular kaldırılarak sağlıklı bir yara yatağının oluşturulması sağlanabilmektedir (76). Çalışmamızda toplam cerrahi girişim oranı % 68.75, amputasyon oranı ise cerrahi uygulanan hastalarda % 60.6' idi. Amputasyon oranının yüksek olmasının nedeni olarak, orta ve şiddetli ayak enfeksiyonu olan hasta oranının %79.1 olması ve bu hastaların da %68.4' de osteomyelit saptanması olduğu düşünüldü.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının, önemli morbidite nedeni olmasının yanı sıra, mortalite oranları da, ayak enfeksiyonu olmayan diyabetik hastalara ve sağlıklı popülasyona göre yüksektir. Diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle amputasyon yapılan hastalarda, mortalite oranı %5-10 iken, takip eden 5 yılda, bu oran, %50'ye çıkmaktadır (216). Ateş, lökosit sayısı ve CRP gibi klasik belirteçler çoğu zaman, hastaların mortalite riskini öngörebilme açısından güvenilir değildir (217). PCT, klasik belirteçlere göre üstün olmakla birlikte standardizasyonu yoktur (218). Pek çok çalışma göstermiştir ki, suPAR, mortaliteyi göstermede, PCT'den üstündür (178,219). Huttenen ve arkadaşları (220) tarafından yapılan ve 131 bakteriyemik hastanın değerlendirildiği çalışmada, yüksek suPAR düzeyleri, mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiş ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) skoru kadar iyi derecede mortaliteyi öngörebileceği belirtilmiştir. Seppälä ve arkadaşları²¹⁹ tarafından yapılan çalışmada da, mortaliteyi öngörmeye suPAR, PCT'den üstün bulunmuştur. Çalışmamızda, mortalite oranı, diyabetik ayak enfeksiyonu bulunan hasta grubunda (grup 4, n=48) % 4.1 (n=2) olarak saptandı. Mortal seyreden hastaların enfeksiyon belirteçleri incelendiğinde, WBC, ESH ve CRP'ye göre, PCT ve suPAR düzeylerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p= 0,047, p= 0,030). Bu durum, suPAR'ın diagnostik değerinin yanında, prognostik değerinin de yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Diyabetik ayak enfeksiyonunda, suPAR düzeylerinin tanısal değerini değerlendirmek amacıyla grup 4' teki hastalara yapılan ROC analizinde ise optimal cut-off değer 2.881 ng/ml saptandı. Bu değer üzerinde sensitivite %95.83 ve spesifitesi ise %82.88 olarak hesaplandı. Optimal cut-off değerlere göre, enfeksiyon belirteçleri ile karşılaştırıldığında, en yüksek

sensitivite değeri suPAR'a aitti. Ancak spesifite açısından, diğer enfeksiyon belirteçlerine göre, en düşük değer suPAR'da saptandı. Buradan hareketle suPAR'ın gerçek hastaları saptama gücü diğer testlerden üstün olup, sağlıklı bireyleri ayırma açısından ise diğer belirteçlere göre daha zayıf kaldığı sonucuna varıldı.

Sonuç olarak, tüm dünyada ve ülkemizde, değişen yaşam standartları sonucunda, diyabetik hasta popülasyonu hızla artmaktadır. Bu da, DAE'larının, gelecekte daha da önemli bir sorun teşkil edeceğini göstermektedir. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalara erken tanı konulması ve uygun tedavinin zamanında yapılması, en önemli tedavi basamaklarıdır. Bu noktadan yola çıkarak planladığımız ve suPAR'ın DAE'larındaki diagnostik rolünü araştırdığımız çalışmamızda, diyabetik ayak enfeksiyonunu olan hastalarda, suPAR, sağlıklı, pür diyabetik ve enfekte olmayan diyabetik ayak ülseri olan hasta gruplarından yüksek saptanmış olup, yapılan ROC analizi neticesinde, enfeksiyonunun mevcudiyeti göstermede, WBC, CRP ve PCT'den daha üstün olduğu saptandı. Bu da, suPAR'ın iyi bir enfeksiyon belirteci olduğunu göstermektedir. Enfeksiyon varlığını göstermenin yanısıra, şiddetli ayak enfeksiyonu olan hastalardaki suPAR düzeyinin, hafif ve orta düzeyde enfeksiyonu olan hastalara göre daha da yüksek seyretmesi nedeniyle diyabetik ayak enfeksiyonunun derecelendirmesinde de kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Ayrıca diyabetik ayak enfeksiyonuna bağlı osteomyelitli hastalarda, ESH gibi suPAR da, diğer enfeksiyon belirteçlerine göre yüksek düzeylerde saptandı. suPAR'ın, ESH'a olan üstünlüğü, mortaliteyi de yüksek oranlarda öngörebilmesidir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında, başlıca amputasyon nedeninin osteomyelit olması ve de amputasyon sonrası mortalite oranlarının yüksek olması göz önüne alındığında, DAE olan hastaların takibinde suPAR'ın kullanılmasının daha değerli olduğu düşünüldü.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yanı, prognostik açıdan yalnızca, suPAR'ın mortalite ile olan ilişkisinin değerlendirilmiş olmasıdır. Bu nedenle, ileride yapılacak bir çalışmayla, diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki suPAR düzeylerinin, hastalığın prognozu ile olan ilişkisinin değerlendirilmesinin literatüre önemli katkısı olacağını düşünüyoruz.

ÖZET

Amaç: Diyabetik ayak enfeksiyonu tanısını koyarken kullanılabilir yardımcı laboratuvar tetkikleri oldukça kısıtlı olup altın standart diyebileceğimiz enfeksiyon belirteci de henüz tanımlanmamıştır. İnflamasyonda görevli hücrelerin yüzey reseptörü olan uPAR'ın çözülebilir formu olan suPAR, immün ve enflamatuvar sistemlerin aktivasyonunu yansıtmakta olup bu çalışmanın amacı DAE tanısında suPAR'ın rolünü ve diğer enfeksiyon belirteçlerine üstünlüğü olup olmadığını araştırmaktadır.

Gereç ve yöntem: Prospektif olarak planladığımız çalışmamız grup 1 sağlıklı gönüllü (n=38), grup 2 diyabetik ülseri olmayan hastalar (n=40), grup 3 enfekte olmayan diyabetik ayak ülseri olan hastalar (n=33) ve grup 4 diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalar (n=48) olmak üzere 4 gruptan oluşmaktadır. Her bir grupta lökosit, nötrofil, ESH, CRP, PCT ve suPAR düzeylerine bakılmış ve bulgular istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca grup 4'deki hastalar hafif, orta, şiddetli enfeksiyon ve osteomyelit varlığına göre gruplandırılıp aynı parametreler açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tüm enfeksiyon belirteçleri DAE olan 4. Grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde hafif ve şiddetli enfeksiyon açısından da tüm belirteçlerde anlamlı derecede farklılık saptanmış ancak osteomyelit olgularında sadece suPAR ve ESH anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ROC analizinde suPAR için optimal

cut-off değer 2.881 ng/ml ve bu değer üstünde sensitivite % 95.83, spesifite ise % 82.88 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız, suPAR'ın diyabetik ayak enfeksiyonlarının tanısında yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermiştir..

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak enfeksiyonu, Enfeksiyon Belirteçleri, suPAR

ABSTRACT

Aim: The supportive laboratory tests that could be used in the diagnosis of diabetic foot infections (DFI) are quite limited and a gold standard infection marker has not yet been defined. The suPAR, which is the soluble form of uPAR, the surface receptor of the inflammatory cells, reflects the activation of immune and inflammatory systems. The aim of the present study is to investigate the role of suPAR in the diagnosis of DFI and to investigate whether it has any superiority on other infection markers.

Material and methods: The present prospective study consisted of four groups as follows: Group 1, healthy volunteers (n=38); Group 2, patients without diabetic foot ulcers (n=40); Group 3, patients who had uninfected diabetic foot ulcers (n=33); and Group 4, patients who had diabetic foot infection (n=48). In each group, the leukocyte, neutrophil, ESR, CRP, PCT, and suPAR levels were examined and the results were statistically compared. In addition, the patients in Group 4 were grouped according to the presence of mild, moderate, and severe infection and osteomyelitis, and were evaluated in terms of these parameters.

Findings: All markers of infection were significantly high in Group 4 patients who had DFI. Similarly, a significant difference was detected in all markers in terms of mild and severe infection; however, only suPAR and ESR were significantly high in cases with osteomyelitis. In the ROC analysis, the optimal cut-off value for suPAR was 2.881 ng/ml and the sensitivity and specificity above this value were % 95.83 and % 82.88, respectively.

Result: The current study demonstrated that suPAR might be used as a supportive diagnostic method in the diagnosis of diabetic foot infections.

Key Words: Diabetic foot infection, infection markers, suPAR

KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 6th ed. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları, Bayt Matbacılık; 2013.
2. Wieman TJ. Principles of management: the diabetic foot. Am. J. Surg. 2005;190(2):295-9.
3. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care 2008;31(8):1679-85.
4. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). J. Foot Ankle Surg. 45(5 Suppl):S1-66.
5. Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. Int. Wound J. 2004;1(2):123-32.
6. Kanatlı U. Diyabetik ayak enfeksiyonları. TOTBİD Derg. 2011;10(4):296-305.
7. Özkan Y, Çolak R, Demirdağ K, Alpagan Y, Özalp G, Koca SS. Diyabetik Ayak Sendromlu 142 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. Türkiye Klin. J. Endocrinol. 2004;2(3):191-195.
8. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes. Metab. Res. Rev. 2012;28 Suppl 1:225-31.
9. Saltoğlu N. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları. ANKEM Derg 2014;28 (Ek 2):27-31.
10. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes Care 2006;29(6):1288-93.
11. Demir T, Akıncı B, Yeşil S. Diyabetik Ayak Ülserlerinin Tanı ve Tedavisi. DEÜ Tıp Fakültesi Derg. 2007:63-70.

12. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;70(1):1.e1-18; quiz 19-20.
13. Richard J-L, Sotto A, Lavigne J-P. New insights in diabetic foot infection. *World J. Diabetes* 2011;2(2):24-32.
14. Jeandrot A, Richard J-L, Combescure C, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia* 2008;51(2):347-52.
15. Bilgili B, Cinel, Ismail. Yoğun Bakım Hastalarında “Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR)”ın Önemi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg.* (11) 33-39 2013;11:33-39.
16. Svendsen MN, Ytting H, Brünner N, Nielsen HJ, Christensen IJ. Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the development of pneumonia after elective surgery for colorectal cancer. *Surg. Infect. (Larchmt).* 2006;7(5):463-71.
17. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2012;38(9):1418-28.
18. Tierney LM, McPhee SJ, McPhee MA. Current medical Diagnosis & Treatment. In: Lange Medical Books/McGraw-Hill. Ss. New York; 2002:1203–1215.
19. Bliss M. The History of Insulin. *Diabetes Care* 1993;16(3):4-7.
20. Virally M, Blicklé J-F, Girard J, Halimi S, Simon D, Guillausseau P-J. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab.* 2007;33(4):231-44.
21. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
22. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur. J. Epidemiol.* 2013;28(2):169-80.
23. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011;94(3):311-21.
24. Güvener N. Diabetes Mellitus. In: Ünal S, ed. *Cecil Textbook of Medicine*. 22.baskı ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006:1425-1437.
25. Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012;13:383-396.

26. Drouin P, Blicke JF, Charbonnel B, et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S67-74.
27. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-9.
28. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-63.
29. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1985;727:1-113.
30. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes* 1979;28(12):1039-1057.
31. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(7):1183-97.
32. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 1:S4-19.
33. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1(Supplement_1):S12-54.
34. Tanrıverdi MH, Çelepkolu T, Hamza A. Diabetes mellitus and primary healthcare. *J. Clin. Exp. Investig.* 2013;4(4):562-567.
35. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012;16 Suppl 1:S27-36.
36. Sağlam H. Diyabet ve Enfeksiyonlar-Derleme. *J. Curr. Pediatr.* 2004;2:44-52.
37. Çorakçı A. Diyabetes Mellitus Komplikasyonlarının Tedavis. In: Erdoğan G, ed. *Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medikal Nobel*; 2005:451-486.
38. Bentley G, ed. *European Surgical Orthopaedics and Traumatology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
39. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998;21(7):1071-5.
40. Boulton AJM, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(1):48-55.
41. Woo KY, Santos V, Gamba M. Understanding diabetic foot ulcers. *Nursing (Lond)*. 2013;43(10):36-42; quiz 42-3.
42. Boulton AJM. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handb. Clin. Neurol.* 2014;126:97-107.

43. Boulton AJM. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med. Clin. North Am.* 2013;97(5):775-90.
44. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22(1):157-62.
45. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13(5):513-21.
46. La Fontaine J, Bhavan K, Talal TK, Lavery LA. Current concepts in the surgical management of acute diabetic foot infections. *Foot (Edinb)*. 2014;24(3):123-7.
47. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000: the diabetic foot. *Diabetes Care* 2001;24(5):946-51.
48. DiPreta JA. Outpatient assessment and management of the diabetic foot. *Med. Clin. North Am.* 2014;98(2):353-73.
49. Demir Y, Demir S, Gökçe Ç. Diabetik Ayak: Fizyopatolojisi, Tanısı ve Rekonstrüksiyon Öncesi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Med. J. Kocatepe* 2004;(5):1-12.
50. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care* 2007;30(1):14-20.
51. Attinger CEC, Mark W. Foot And Ankle Reconstruction. In: Thorn CH, ed. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Seventh Ed. Lippincott Williams & Wilkins,; 2013:957-70.
52. Flynn MD, Tooke JE. Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation? *Diabet. Med.* 1992;9(4):320-9.
53. Nabuurs-Franssen MH, Houben AJHM, Tooke JE, Schaper NC. The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45(8):1164-71.
54. Baktıroğlu S. Periferik Arter Hastalığı. *Turkiye Klin. J Gen Surg-Special Top.* 2010;3(1):38-41.
55. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(12):3333-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633825>.
56. Parkhouse N, Le Quesne PM. Impaired neurogenic vascular response in patients with diabetes and neuropathic foot lesions. *N. Engl. J. Med.* 1988;318(20):1306-9.
57. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54(12):e132-73.

58. Coughlin M, Mann R, Saltzman C, eds. The diabetic foot. In: Surgery of the Foot and Ankle. 8th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007:1281 -368.
59. Lavery LA, Armstrong DG, Boulton AJM. Ankle equinus deformity and its relationship to high plantar pressure in a large population with diabetes mellitus. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2002;92(9):479-82.
60. Saltzman CL, Hagy ML, Zimmerman B, Estin M, Cooper R. How effective is intensive nonoperative initial treatment of patients with diabetes and Charcot arthropathy of the feet? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005;(435):185-90.
61. Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulcers. A randomized clinical trial. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2003;85-A(8):1436-45.
62. Boulton AJM. The diabetic foot. *Medicine (Baltimore).* 2015:1-5.
63. Ollendorf DA, Kotsanos JG, Wishner WJ, et al. Potential economic benefits of lower-extremity amputation prevention strategies in diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(8):1240-5.
64. Erbersdobler HF, Faist V. Maillard reaction products: uptake, metabolic transit and selected parameters of biopotency and safety. *Forum Nutr.* 2003;56:353-5.
65. Ferreira AEN, Ponces Freire AMJ, Voit EO. A quantitative model of the generation of N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in the Maillard reaction between collagen and glucose. *Biochem. J.* 2003;376(Pt 1):109-21.
66. Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Persson U, Larsson J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *J. Intern. Med.* 1994;235(5):463-71.
67. Eslami MH, Zayaruzny M, Fitzgerald GA. The adverse effects of race, insurance status, and low income on the rate of amputation in patients presenting with lower extremity ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2007;45(1):55-9.
68. Pan American Health Organization web site. Non-communicable disease in the Americas: cost-effective interventions for prevention and control. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16220&Itemid=. 2013.
69. Jude EB, Boulton AJM, Ferguson MWJ, Appleton I. The role of nitric oxide synthase isoforms and arginase in the pathogenesis of diabetic foot ulcers : possible modulatory effects by transforming growth factor beta 1. 1999:748-757.
70. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012;33(7):829-37, 837a-837d.
71. Lipsky B. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Klimik Derg* 2009;22(1):2-13.

72. Leung PC. Diabetic foot ulcers--a comprehensive review. *Surgeon* 2007;5(4):219-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849958>.
73. Peters EJG. Diagnosis and Management of Infection on the diabetic foot. 2013;97:911-946.
74. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366(9498):1719-24.
75. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 100(5):335-41.
76. Van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39 Suppl 2:S123-8.
77. Gülman AB. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları. *Turkiye Klin. J Orthop Traumatol - Spec. Top.* 2014;7(2):55-62.
78. Sotto A, Richard J-L, Messad N, et al. Distinguishing colonization from infection with *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers with miniaturized oligonucleotide arrays: a French multicenter study. *Diabetes Care* 2012;35(3):617-23.
79. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, et al. Diabetic foot ulcers: Part II. Management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;70(1):21.e1-24; quiz 45-6.
80. Woo KY, Coutts PM, Sibbald RG. A randomized controlled trial to evaluate an antimicrobial dressing with silver alginate powder for the management of chronic wounds exhibiting signs of critical colonization. *Adv. Skin Wound Care* 2012;25(11):503-8.
81. Powlson AS, Coll AP. The treatment of diabetic foot infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010;65 Suppl 3:iii3-9.
82. Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeehan T, Smith E, Rhoads D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS One* 2008;3(10):e3326.
83. Berbari E, Steckelberg J, Osmon D. Osteomyelitis. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:1319-27.
84. Mutluoğlu M, Uzun G, İpcioğlu OM, et al. Can procalcitonin predict bone infection in people with diabetes with infected foot ulcers? A pilot study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011;94(1):53-6.
85. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J. Exp. Med.* 2007;213(4):305-12.
86. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39(7):885-910.

87. Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, De Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 20 Suppl 1:S56-64.
88. Lepántalo M, Apelqvist J, Setacci C, et al. Chapter V: Diabetic foot. *Eur. journalUlcerated Diabet. foot is a complex Probl. Ischaemia, neuropathy Infect. are three Pathol. components that lead to Diabet. foot Complicat. they Freq. Occur together as an Aetiolo. triad. Nel Vasc.* 2011;42 Suppl 2:S60-74.
89. Schweitzer ME, Daffner RH, Weissman BN, et al. ACR Appropriateness Criteria on suspected osteomyelitis in patients with diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Radiol.* 2008;5(8):881-6.
90. Kalender AM, Savaş, Güner. Kronik osteomiyelit. *Türk Ortop. ve Travmatoloji Birliği Derneği* 2011;10(3):216-224.
91. Ahmadi ME, Morrison WB, Carrino JA, Schweitzer ME, Raikin SM, Ledermann HP. Neuropathic arthropathy of the foot with and without superimposed osteomyelitis: MR imaging characteristics. *Radiology* 2006;238(2):622-31.
92. Horowitz JD, Durham JR, Nease DB, Lukens ML, Wright JG, Smead WL. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging in the management of acute diabetic foot infections. *Ann. Vasc. Surg.* 1993;7(1):44-50.
93. Kagna O, Srour S, Melamed E, Militianu D, Keidar Z. FDG PET/CT imaging in the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2012;39(10):1545-50.
94. Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, Basu S, Chryssikos T, Alavi A. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol. Imaging Biol.* 2010;12(3):335-42.
95. Welten GMJM, Schouten O, Chonchol M, et al. Prognosis of patients with peripheral arterial disease. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2009;50(1):109-21.
96. Demiraslan H, Karaca Z, Bayram F. Diyabetik Ayak Ülserleri. *Tükiye Klin. J Endocrin Spec. Top.* 2008;1(1):44-55.
97. Hainsworth T. Guidelines on the management of peripheral arterial disease. *Nurs. Times* 102(44):23-4.
98. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24(2):250-6.
99. Lavery LA, Peters EJG, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009;83(3):347-52.
100. Richard J-L, Lavigne J-P, Got I, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab.* 2011;37(3):208-15.

101. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bones. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2004;86-A(10):2305-18.
102. Browner B. Chronic osteomyelitis. In: Browner B, Levine A, Jupiter J, PG T, Krettek C, eds. *Skeletal Trauma Basic Science, Management, and Reconstruction.*; 2009:589-614.
103. Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ. Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet. Med.* 1997;14(6):487-90.
104. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. "Sausage toe": a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet. Med.* 2000;17(1):74-7.
105. Ertugrul BM, Oncul O, Tulek N, et al. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012;31(9):2345-52.
106. Newman LG. Unsuspected Osteomyelitis in Diabetic Foot Ulcers. *JAMA* 1991;266(9):1246.
107. Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet. Foot Ankle* 2013;4.
108. Berendt AR, Peters EJG, Bakker K, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 24 Suppl 1:S145-61.
109. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA* 2008;299(7):806-13.
110. Blanes JIM. Consensus document on treatment of infections in diabetic foot. *Rev. Esp. Quimioter.* 2011;24(4):233-62.
111. Lipsky BA. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin. Infect. Dis.* 2008;47(4):528-30.
112. Carvalho CBM, Neto RM, Aragão LP, Oliveira MM, Nogueira MB, Forti AC. [Diabetic foot infection. Bacteriologic analysis of 141 patients]. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2004;48(3):398-405.
113. Malhotra R, Chan CS-Y, Nather A. Osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabet. Foot Ankle* 2014;5.
114. Michail M, Jude E, Liaskos C, et al. The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 2013;12(2):94-9.

115. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2008;47(4):519-27.
116. Ertugrul B, Baktıroğlu S. Diyabetik ayak ve osteomyeliti. *Klimik Derg.* 2005;18(1):8-13.
117. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007;167(2):125-32.
118. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. Available at: <http://www.em-consulte.com/en/article/152245>.
119. Lipsky BA, Peters EJG, Senneville E, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2012;28 Suppl 1:163-78.
120. Meyr AJ, Singh S, Zhang X, et al. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J. Foot Ankle Surg.* 50(6):663-7.
121. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Cabrera-Galván JJ. Additional information on the role of histopathology in diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabet. Med.* 2014;31(1):113-6.
122. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Am. J. Med.* 2003;114(9):723-728.
123. Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin. Infect. Dis.* 2010;51 Suppl 2(Supplement_2):S198-208.
124. Wieland BW, Marcantoni JR, Bommarito KM, Warren DK, Marschall J. A retrospective comparison of ceftriaxone versus oxacillin for osteoarticular infections due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54(5):585-90.
125. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(3):e18-55.
126. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection* 2004;32(1):8-14.
127. Soriano A, Miró O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(21):2305-6.
128. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2013;41(6):586-9.

129. Moenster RP, Linneman TW, Call WB, Kay CL, McEvoy TA, Sanders JL. The potential role of newer gram-positive antibiotics in the setting of osteomyelitis of adults. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2013;38(2):89-96.
130. Seaton RA, Malizos KN, Viale P, et al. Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CORE(SM) database. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68(7):1642-9.
131. Gallagher JC, Huntington JA, Culshaw D, McConnell SA, Yoon M, Berbari E. Daptomycin therapy for osteomyelitis: a retrospective study. *BMC Infect. Dis.* 2012;12:133.
132. Lamp KC, Friedrich L V, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am. J. Med.* 2007;120(10 Suppl 1):S13-20.
133. Euba G, Murillo O, Fernández-Sabé N, et al. Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53(6):2672-6.
134. Öztürk Ş. Biyofilmin Diyabetik Yarada Önemi ve Eradikasyon Yöntemleri. In: Saltoğlu N, Ertugrul B, eds. III. Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyoları Simpozyum. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği(KLİMİK); 2014:86-91.
135. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2004;17(2):91-6.
136. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell. Microbiol.* 2009;11(7):1034-43.
137. Wolcott RD, Rhoads DD. A study of biofilm-based wound management in subjects with critical limb ischaemia. *J. Wound Care* 2008;17(4):145-8, 150-2, 154-5.
138. Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, Fazli M, et al. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. *J. Clin. Microbiol.* 2008;46(8):2717-22.
139. Davis SC, Martinez L, Kirsner R. The diabetic foot: The importance of biofilms and wound bed preparation. *Curr. Diab. Rep.* 2006;6(6):439-445.
140. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 20 Suppl 1:S90-5.
141. Abbas ZG, Lutale JK, Game FL, Jeffcoate WJ. Comparison of four systems of classification of diabetic foot ulcers in Tanzania. *Diabet. Med.* 2008;25(2):134-7.

142. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* 2001;24(1):84-8.
143. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care* 2008;31(5):964-7.
144. Paternack M. Necrotizing fasciitis and subcutaneous tissue infections. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010:1289-1312.
145. Kahveci R. Diyabetik Ayak Yaralarına Multidisipliner Yaklaşım. *Turkiye Klin. J Gen Surg-Special Top.* 2010;3(1):18-20.
146. Satman I. Diyabetik Ayak Ülseri Olan Hastalarda Metabolik Sorunu Nasıl Tedavi Edelim? In: Saltoğlu N, Ertugrul BM, eds. *III. Ulusal Diyabetik Ayak Enfeksiyonları Simpozyumu*. İstanbul; 2014:73-75.
147. Dizbay M. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları. *ANKEM Derg* 2010;24(EK 2):144-149.
148. Gardner SE, Frantz RA. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. *Biol. Res. Nurs.* 2008;10(1):44-53.
149. Edmonds M, Foster A. The use of antibiotics in the diabetic foot. *Am. J. Surg.* 2004;187(5A):25S-28S.
150. Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin. Microbiol. Infect.* 2007;13(4):351-3.
151. Shea KW. Antimicrobial therapy for diabetic foot infections. A practical approach. *Postgrad. Med.* 1999;106(1):85-6, 89-94.
152. Peters EJG, Lipsky BA, Berendt AR, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2012;28 Suppl 1:142-62.
153. Erdoğan B. Diyabetik Ayakta Yara Bakımı ve Yara Bakımı Malzemeleri. *Turkiye Klin. J Gen Surg-Special Top.* 2010;3(1):88-93.
154. McIntosh C, Newton V. Managing diabetic foot ulcers: Best practice. *Wound Essentials* 2006;1(1):21-33.
155. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane database Syst. Rev.* 2004;(2):CD004123.
156. Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen.* 14(6):680-92.

157. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006;117(7 Suppl):212S-238S.
158. Cimşit M, Uzun G, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2009;7(8):1015-26.
159. Gill AL, Bell CNA. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* 2004;97(7):385-95.
160. Cimşit M. Diyabetik Ayakta Antibiyotik Dışı Tedavi Yöntemleri; Hiperbarik Oksijen Tedavisi. *Klimik Derg.* 2008;21:10-11.
161. Korkmaz F. Basınç Yarası Bakımında Topikal Negatif Basınç Terapisi. *Sağlık Bilim. Fakültesi Hemşirelik Derg.* 2011:93-102.
162. Mumcuoglu KY, Ingber A, Gilead L, et al. Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1998;21(11):2030-1.
163. Jones M, Thomas S. Larval therapy. *Nurs. Stand.* 14(20):47-51; quiz 53-4.
164. Sherman RA. Maggot therapy takes us back to the future of wound care: new and improved maggot therapy for the 21st century. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009;3(2):336-44.
165. Aydın S. Hiperbarik Oksijen Tedavisi ve Diğer Yardımcı Tedavi Metodları. *Türkiye Klin. J Gen Surg-Special Top.* 2010;3(1):94-99.
166. Ploug M, Rønne E, Behrendt N, Jensen AL, Blasi F, Danø K. Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosyl-phosphatidylinositol. *J. Biol. Chem.* 1991;266(3):1926-33.
167. De Bock CE, Wang Y. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer. *Med. Res. Rev.* 2004;24(1):13-39.
168. Estreicher A, Mühlhauser J, Carpentier JL, Orci L, Vassalli JD. The receptor for urokinase type plasminogen activator polarizes expression of the protease to the leading edge of migrating monocytes and promotes degradation of enzyme inhibitor complexes. *J. Cell Biol.* 1990;111(2):783-92.
169. Florquin S, van den Berg JG, Olszyna DP, et al. Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia. *Kidney Int.* 2001;59(6):2054-61.
170. Grøndahl-Hansen J, Lund LR, Ralfkiaer E, Ottevanger V, Danø K. Urokinase- and tissue-type plasminogen activators in keratinocytes during wound reepithelialization in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 1988;90(6):790-5.
171. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004;36(1):14-9.

172. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis. Markers* 2009;27(3):157-72.
173. De Witte H, Sweep F, Brünner N, et al. Complexes between urokinase-type plasminogen activator and its receptor in blood as determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Int. J. Cancer* 1998;77(2):236-42.
174. Huai Q, Mazar AP, Kuo A, et al. Structure of human urokinase plasminogen activator in complex with its receptor. *Science* 2006;311(5761):656-9.
175. Sier CF, Sidenius N, Mariani A, et al. Presence of urokinase-type plasminogen activator receptor in urine of cancer patients and its possible clinical relevance. *Lab. Invest.* 1999;79(6):717-22.
176. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004;10(5):409-15.
177. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent J-L. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med.* 2012;10:2.
178. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008;27(5):375-83.
179. Lamont P, Franklyn K, Rayman G, Boulton AJM. Update on the diabetic foot 2012: the 14th biennial Malvern Diabetic Foot Conference, May 9-11, 2012. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 2013;12(1):71-5.
180. Clayton W, Elasy TA. A Review of the Pathophysiology, Classification, and Treatment of Foot Ulcers in Diabetic Patients. *Clin. Diabetes* 2009;27(2):52-58.
181. CDC - Rate per 1,000 Diabetic Population - Lower Extremity Conditions By Type - Data & Trends - Diabetes DDT. Available at:http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/hosp/lea/diabetes_complications/fig2_pop.htm
182. Uçkay I, Gariani K, Pataky Z, Lipsky BA. Diabetic foot infections: state-of-the-art. *Diabetes. Obes. Metab.* 2014;16(4):305-16.
183. Yazgan H, Yazgan Z, Uzun L, Gürel A. C-Reaktif Protein, Prokalsitonin Ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı'nın Klinik Pratikte Kullanımı. *KBB-Forum* 2011;10(4).
184. Mitchell RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders
185. Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet. Med.* 2006;23(4):348-59.

186. Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J. Foot Ankle Surg.* 35(4):280-3.
187. Ertugrul BM, Savk O, Ozturk B, Cobanoglu M, Oncu S, Sakarya S. The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Med. Sci. Monit.* 2009;15(6):CR307-12.
188. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N. Engl. J. Med.* 1997;336(14):999-1007.
189. SOX HC. Diagnostic Decision: The Erythrocyte Sedimentation Rate: Guidelines for Rational Use. *Ann. Intern. Med.* 1986;104(4):515. doi:10.7326/0003-4819-104-4-515.
190. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad. Med.* 1998;103(5):257-62, 272-4.
191. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J. Foot Ankle Surg.* 48(1):39-46.
192. Rabjohn L, Roberts K, Troiano M, Schoenhaus H. Diagnostic and prognostic value of erythrocyte sedimentation rate in contiguous osteomyelitis of the foot and ankle. *J. Foot Ankle Surg.* 2007;46(4):230-7.
193. Kaleta 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(9):445-450.
194. Volanakis J. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol. Immunol.* 2001;38(2-3):189-197.
195. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2002;4(3):250-5.
196. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann. Clin. Biochem.* 2001;38(Pt 5):483-93.
197. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39(2):206-17.
198. Upchurch GR, Keagy BA, Johnson G. An acute phase reaction in diabetic patients with foot ulcers. *Cardiovasc. Surg.* 1997;5(1):32-6.
199. Jirkovská A, Fejfarová V, Hosová J, Stríz I, Kalanin J, Skibová J. [Analysis of the inflammation reaction and selected indicators of immunity in patients with an infected diabetic ulcer]. *Casopis lékařů českých* 2002;141(15):483-6.
200. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(1):396-404.

201. Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit. Care Med.* 2000;28(2):458-61.
202. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and pneumonia: is it a useful marker? *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2007;9(3):233-40.
203. Müller B, Christ-Crain M, Nylen ES, Snider R, Becker KL. Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39(12):1867-8.
204. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107.
205. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):209-12.
206. Altay FA, Sencan İ, Şentürk GÇ, et al. Does treatment affect the levels of serum interleukin-6, interleukin-8 and procalcitonin in diabetic foot infection? A pilot study. *J. Diabetes Complications* 26(3):214-8.
207. Mizukami IF, Faulkner NE, Gyetko MR, Sitrin RG, Todd RF. Enzyme-linked immunoabsorbent assay detection of a soluble form of urokinase plasminogen activator receptor in vivo. *Blood* 1995;86(1):203-11.
208. Speth C, Pichler I, Stöckl G, Mair M, Dierich MP. Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR; CD87) expression on monocytic cells and T cells is modulated by HIV-1 infection. *Immunobiology* 1998;199(1):152-62.
209. Galliera E, Drago L, Marazzi MG, Romanò C, Vassena C, Corsi Romanelli MM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) as new biomarker of the prosthetic joint infection: correlation with inflammatory cytokines. *Clin. Chim. Acta.* 2015;441:23-8. doi:10.1016/j.cca.2014.11.029.
210. Wrotek A, Jackowska T, Pawlik K. Soluble urokinase plasminogen activator receptor: an indicator of pneumonia severity in children. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015;835:1-7.
211. Ostrowski SR, Piironen T, Høyer-Hansen G, Gerstoft J, Pedersen BK, Ullum H. High plasma levels of intact and cleaved soluble urokinase receptor reflect immune activation and are independent predictors of mortality in HIV-1-infected patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005;39(1):23-31.
212. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit. Care* 2011;15(1):R63.
213. Wittenhagen P, Andersen JB, Hansen A, et al. Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor in children with urinary tract infection. *Biomark. Insights* 2011;6:79-82.

214. Siahianidou T, Margeli A, Tsirogianni C, et al. Clinical value of plasma soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in term neonates with infection or sepsis: a prospective study. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:375702.
215. Eugen-Olsen J. suPAR - a future risk marker in bacteremia. *J. Intern. Med.* 2011;270(1):29-31.
216. Lavery LA, van Houtum WH, Harkless LB. In-hospital mortality and disposition of diabetic amputees in The Netherlands. *Diabet. Med.* 1996;13(2):192-7.
217. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections. *Crit. Care* 2007;11(2):R38.
218. Roldan AL, Cubellis M V, Masucci MT, et al. Cloning and expression of the receptor for human urokinase plasminogen activator, a central molecule in cell surface, plasmin dependent proteolysis. *EMBO J.* 1990;9(2):467-74.
219. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J. Intern. Med.* 2012;272(3):247-56.
220. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J. Intern. Med.* 2011;270(1):32-40.

