

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIABETİK AYAK ENFEKSİYONLARINDA
ETYOLOJİ, TEDAVİ VE PROGNOZ**

UZMANLIK TEZİ

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Mustafa KOÇAK**

Dr. Yüksel GÖKEL

ADANA - 1996

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	43
ÖZET.....	48
KAYNAKLAR.....	50

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus tam veya kısmi azalmış insülin salınımı veya değişik derecelerde insülin rezistansı sonucunda ortaya çıkan karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Klinik bulgular açlık hiperglisemisi, mikroanjiopatik komplikasyonlar (özellikle göz ve böbrek tutulumu) makrovasküler komplikasyonlar (koroner ve periferal) ve nöropati ile ilgilidir [1,2].

Diabetes Mellitus (DM), Tip I DM (İnsülin Dependent Diabetes Mellitus), Tip II DM (Non İnsülin Dependent Diabetes Mellitus), malnutrisyona bağlı DM, sekonder nedenlere bağlı DM, bozuk glukoz tolerans testi (IGT) ve gebelikte görülen DM (GDM) olarak sınıflandırılır. IDDM insidansı, NIDDM'e göre daha düşük olup 15 yaş altı kişilerde 3/1000 ile 0.3/1000 arasında bildirilmektedir [3]. NIDDM prevalansı ise batı toplumlarında %2-4 olarak bildirilmiştir [1].

Tip I DM, pankreas β hücrelerinin immünolojik olaylar sonucunda harabiyeti ve insülin salgılanmasında total yada kısmi yetersizlik neticesinde oluşur[4]. Tip II DM'ta ise insülin sensitivitesi ve insülin salınımında bir bozukluk söz konusudur. Tip I DM tedavisinde insülin kullanmak kuraldır. Tip II DM'ta ise oral hipoglisemik ajanlar, daha az sıklıkta ise insülin kullanılır [4].

Diabetes Mellitusun komplikasyonları genelde proteinlerin glikolizasyonuna ve anormal yüksek seviyede bazı metabolitlerin salınımına bağlıdır. Bu komplikasyonlar başlıca retinopati, nöropati, nefropati ve makroanjiopatidir.

DM komplikasyonları içinde sayılan diabetik ayak ülserleri ve enfeksiyonları, hastanede yatış süresi ve maliyeti açısından diğer komplikasyonlara göre daha uzun süreli ve daha pahalıdır[38]. Hastanede yatan diabetes mellituslu hastaların yaklaşık %47'sinde yatış nedeni diabetik ayak enfeksiyonudur. DM'lu hastalarda major amputasyon oranı, DM'u olmayanlara göre 15 kat daha fazladır [5,84].

Diabetik ayak yarası oluşumunda n6ropati varlığı ve vask6ler nedenler 6nemlidir. Diabetik ayak yaraları insidansı genellikle yaşla birlikte artar ve hastalar 6zerinde olumsuz sağlık problemlerinin dışında kişisel, sosyal, psikolojik ve ekonomik etkiler yaparak 6nemli toplumsal sorunlara yol a4arlar.

Biz bu 4alışmamızda 4ukurova 6niversitesi Tıp Fak6ltesi Endokrinoloji Klinięine 1992-1994 yılları arasında diabetik ayak enfeksiyonu nedeni ile yatırılan hastalarda enfeksiyon ajanları, lokal ve sistemik antibiyotik tedavisinin etkileri ile enfeksiyon oluşumunu ve amputasyonu arttıran risk fakt6rlerini prospektif olarak araştırmayı ama4ladık.

GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus(DM) tam veya nispeten azalmış insülin salınımı veya değişik derecelerde insülin rezistansı sonucunda ortaya çıkan karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Klinik bulgular açlık hiperglisemisi, mikroanjiopatik komplikasyonlar (özellikle göz ve böbrek tutulumu) makrovasküler komplikasyonlar (koroner ve periferel) ve nöropati ile ilgilidir [1,2]. Tablo 1’de Ulusal Diabet Veri Grubunun raporuna göre Diabetes Mellitus sınıflandırılması görülmektedir.

Tablo 1. Diabetin Sınıflandırılması [1,4,10]

Tip I: IDDM (insülin-dependent diabetes mellitus)

Tip II: NIDDM (non-insülin-dependent diabetes mellitus)

-NIDDM obezlerde

-NIDDM obez olmayanlarda

-Gençlerde görülen NIDDM (Maturity-onset diabetes of youth (MODY))

Malnutrisyona bağlı DM

-Pankreasta fibrokalküloz değişikliklere bağlı DM

-Protein eksikliğine bağlı DM

Sekonder DM

-Pankreas hastalıklarına bağlı

-Hormonal etyolojiye bağlı

-İlaç ve kimyasal maddelere bağlı

-Genetik sendromlara bağlı

-İnsülin reseptör anomalilerine bağlı

Bozuk Glukoz Tolerans Testi (IGT)

Gebelikte görülen DM (GDM)

Tip I DM (IDDM): Otoimmün mekanizmalarla beta hücrelerinin yıkımı sonucunda oluşur (Tablo 2).

Tablo 2. Tip I DM Patogenezi

Evre	Olay	Cevap
1	Genetik yatkınlık	HLA D bölge genleri (T hücre reseptörü?)
2	Çevresel olaylar	Virüs?, yiyecekler?
3	İnsülitis	Aktive T lenfosit infiltrasyonu
4	Otoimmünitenin aktivasyonu	
5	Beta hücreleri üzerine immün atak,	Adacık hücreleri antikorları, hücrel immünite
6	DM	> %90 Beta hücresi tahribi

Bu olaylar zinciri hızlı oluşabileceği gibi bir kaç yıl da sürebilir. Tip I DM'ta endojen insülin salınımı çok azdır veya hiç yoktur. Bu nedenle hastalar dışarıdan verilecek insülin tedavisine bağımlıdırlar. Hastalığın bu şekli her zaman olmasa da, sıklıkla genç erişkin döneminde gelişmektedir. Hastalar genellikle zayıftır ve uygun bir diyetle ideal kilolarına çıkarılmaya çalışılır.

Tip II DM (NIDDM): Diabetin hafif formu olup, heterojen bir grubu içine alır. Hastalık esas olarak erişkinlerde görülür. Tip II DM genelde ailesel seyretmektedir. Patogenezi konusunda çok az şey bilinmektedir. Kalıtım tarzı bilinmemektedir. Sadece MODY'nin otozomal dominant geçtiği düşünülmektedir. Hafif bir hiperglisemi ile seyreder ve ketozise dirençlidir. MODY'de kromozom

7'nin kısa kolundaki glukokinaz geninde mutasyon olduğu gösterilmiştir[10].

Tip II DM patofizyolojisinde anormal insülin sekresyonu veya hedef dokuda insüline rezistans sözkonusudur. Hipergliseminin kontrolü için hastalarda insülin tedavisi gerekebilir. Ancak insülin tedavisinin uygulanmadığı durumlarda da genellikle ketozis gelişmez.

Diabetin tiplendirilmesi genellikle kolay olmakla birlikte minimal düzeyde endojen insülin salınımı olan ve başlangıçta tiplendirilmesi güç olan hastalarda vardır. Bunlar başlangıçta kısmen yeterli insülin salgı fonksiyonuna sahip oldukları için tip II DM sınıfına dahil edilen, ancak zamanla insülin salınımı tip I DM düzeylerine kadar azalan zayıf erişkinler, bazen de yaşlılardır. Bu durum intermediate dönem olarak adlandırılmaktadır (Tip I NIDDM) [10].

Dünya Sağlık Örgütü ve Ulusal Diabet Veri Grubu Diabetes Mellitus tanısını belirlemek için benzer kriterler sunmuşlardır. Bu kriterler: 1-İki ayrı zamanda açlık kan şekeri 140 mg/dl'nin üzerinde olmalı veya 2-Açlık hiperglisemisi yoksa 75 gr standart yüklemeli glukoz tolerans testinden (GTT) sonraki ikinci saatte ve bir başka saatte (30., 60., 90. dakikalardan birinde) venöz plazma glukoz düzeyleri 200 mg/dl den yüksek olmalıdır[10].

Açlık kan şekeri 140 mg/dl nin altında ve eğer 30., 60. veya 90. dakikalardan birinde plazma glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde, ikinci saatteki plazma glukoz düzeyi 140-200 mg/dl arasında ise glukoz toleransında azalma söz konusudur. Glukoz toleransı azalmış hastalardan, düşük miktarlarda insülin salgılayanlar normal bireylerle karşılaştırıldıklarında %40 civarında diabetes mellitus gelişme riskine sahip olup yüksek miktarda insülin salgılayanlarda ise nadiren belirgin diabet gelişmektedir. Azalmış glukoz toleransı olan hastalara uygun bir diyet uygulandığında bu durumun normale dönebileceği bildirilmiştir[101].

Yaşlılıkta insülin salgısının azaldığı bilinmektedir. Aynı zamanda, yaşlı popülasyonda insülin direncinin varlığı da bilinen bir bulgudur. Bu insülin direnci muhtemelen insülinin etki zincirinde postreseptör bir defekte bağlıdır. Uygun

olmayan diyet, azalmış vücut kitlesi ile birlikte artmış yağ dokusu ve fiziksel aktivitede azalma gibi faktörlerin insüline karşı direnç oluşumuna katkıda buldukları düşünülmektedir.

NIDDM'lu hastaların %80'inden fazlası şişmandır. Bu hastalarda endojen insülin salgısı nisbi olarak korunmuştur. Hatta bazen fazla olabilir. Bu da NIDDM'nin non-ketotik olarak sınıflandırılmasını veya ketozise dirençli olmasını açıklayabilir. İnsülin etkisi yüzey reseptörlerine bağlanmakla başlayan kompleks bir dizi olaydır. İnsüline karşı direnç bu etki yolunun herhangi bir basamağındaki bozukluklara bağlı olabilir. İnsülin direncinin hücresel nedenleri bağlanma ve bağlanma sonrası defektler olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Bağlanma defektinde, reseptör sayısı veya afinitesindeki azalmaya bağlı olarak insülin bağlanmasında azalma olur. Bağlanma sonrası defekt ise insüline duyarlı enzim veya taşıyıcı proteinlerin aktivitesindeki önemli bozukluklar, birleşmenin ayrılmaması veya insülin reseptör kompleksleri ile efektör üniteler arasındaki iletim mekanizmalarında bozukluk nedeniyle ortaya çıkar.

NIDDM'lu hastalarda ayrıca hepatic glukoz üretimi de artmıştır. Bu artışın büyüklüğü ile açlık hiperglisemi seviyesi orantılıdır. Yine NIDDM'da glukagon düzeylerindeki artma da glukoz üretimindeki artmaya katkıda bulunabilir. Sonuç olarak NIDDM'da kısmi insülin eksikliği, insülin direnci ve hepatic glukoz üretiminde artış sözkonusudur. Bu her üç özellik de kilo kaybı, oral antidiabetik ilaçlar veya insülin tedavisi ile en azından kısmen geriye döndürülebilirler.

Sekonder DM Nedenleri:

- a)Pankreatik hastalıklar (alkoliklerde kronik pankreatit).
- b)Hormonal nedenler (feokromositoma, akromegali, cushing). Hormonal nedenler değişik derecelerde insülin salınımının azalması ve insülin rezistansının artması ile DM yaparlar.
- c)Bazı ilaçlarda hiperglisemiye neden olur (steroidler).
- d)Genetik sendromlar(lipodistrofiler, myotonik distrofi, ataksi telenjektazi).

e)Stress hiperglisemisi (kalp krizi, felç).

f)Bazı hastalıklarda insülin rezistansına bağlı hiperglisemi oluşabilir(Akantozis nigrikans, Pineal hipertrofi sendromu, Alström sendromu, Rabson Mendelhal sendromu, Werner sendromu, Leprechaunizm, Talasemi majör).

DM KOMPLİKASYONLARI

DM'ta bilinen tedavi yöntemleri normal vücudun yaptığı regülasyonu tam manası ile yapmaktan uzaktır. Glikolize olmuş protein, bazı anormal metabolitlerin yüksekliği ve bunlara bağlı oluşan patofizyolojik olayların nedeni kronik glukoz yüksekliğidir. 1970'li yıllarda dünyada ilk kez diabetin süresi, metabolik kontrolü, spesifik komplikasyonları ile ilgili bilgiler yayınlanmaya başlamıştır[1].

DİABETİK RETİNOPATİ: Dünyada 20-64 yaş grubunda yeni ortaya çıkan körlüklerin en önemli nedeni diabetik retinopatidir. Diabetik retinopatide körlük şansı diabetik olmayanlara göre yirmidokuz kez daha fazladır [1,4,6,7]. Diabetik retinopatideki başlıca patolojik olaylar maküler ödem, iskemi, vitröz hemoraji ve retina dekolmanıdır. Diabetik retinopati, nonproliferatif ve proliferatif olarak ikiye ayrılır[8]. Retinopati erkeklerde, kadınlara göre daha sık görülür ve gelişmesinde DM süresi önemlidir. Tüm diabetik hastaların yaklaşık %75-80'inde 30 yıl içinde background retinopati geliştiği bildirilmiştir[11]. Proliferatif retinopati ise IDDM'lu hastalarda daha sık görülür. Yaş, sigara kullanımı, hipertansiyon retinopati oluşmasına katkıda bulunan önemli faktörlerdir [83].

Tip II DM ta teşhis anında %20 background retinopati varken (mikroanevrizma, intraretinal hemoraji, sert eksuda, ödem) bu oran tip I DM ta teşhis anında çok düşüktür. Bunun nedeninin tip II DM'ün geç teşhis edilmesi olduğu sanılmaktadır.

Tip I DM'ta 20 yıllık sürede %50 proliferatif retinopati gelişirken (optik sinir neovaskülarizasyonu veya ekstraretinal neovaskülarizasyon) tip II DM ta bu oran %24'dür[6].

DİABETİK NEFROPATİ: Nefropati idrarla albumin atılımının kalıcı olarak ilerlemesi şeklinde tanımlanabilir. Diabetik hastalarda, nondiabetiklere göre 15 kat daha fazladır. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre diabetiklerde 15 yıllık sürede 1/3 kişide nefropati gelişmektedir [18].

Glisemik kontrolün düzenlenmesi, hipertansiyonun kontrol altına alınması ve protein alımının düzenlenmesi nefropati gelişiminin önlenmesinde önemlidir. DM son dönem böbrek yetmezliğinin önemli nedenlerinden biri olup nefropati DM'lu hastalarda major morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.

Tip I DM'ta başlangıçta glomerül büyüklüğü ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Tip II DM'ta ise glomerüler filtrasyon hızında artma görülmezken belirgin proteinüri olabilir. Tedavi her iki grupta aynıdır. Tip I DM'ta belirgin proteinüri (>250 mg/gün) ilk 5-7 yılda görülmezken, tip II'de %10-20 oranında ilk 5 yılda ortaya çıkar. Ortalama olarak Tip I DM'ta 15-20 yıl sonra %25-35 oranında makroalbuminüri ortaya çıkarken bu oran tip II DM'ta %50'dir[19]. Hipertansiyon ve nefropati birlikteliği Tip II DM'lu hastalarda daha belirgindir. Bu farklılık tip II DM'taki insülin rezistansı ve hiperinsülinemiye bağlı olabilir [12,13,14].

Birçok çalışmada devamlı subkütan insülin kullanımının mikroalbuminüriyi geriye döndürdüğü gösterilmiştir[16]. Hipertansiyonun etkin tedavisi diabetik nefropatinin oluşum ve ilerlemesinin önlenmesinde en önemli kriterdir [15,17]. Diabetik nefropatisi olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, α blokerler ilk seçilecek antihipertansif ilaçlardır. Ayrıca protein alımı 0.6 gr/kg/gün ile sınırlandırılmalıdır [17].

DİABETİK NÖROPATİ

Diabetik nöropatideki mekanizma konusunda çok çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. En çok kabul gören Douglas Greene tarafından geliştirilen hipotezdir [9]. Diabette periferik sinirlerde ve oküler lensde myoinositolün azaldığı gösterilmiştir. Deneysel oluşturulan diabetik hayvan modellerinde de siyatik sinirde

myoinositolün azaldığı ve bunun da sinir iletim hızının azalmasına yol açtığı, insülin verildiğinde ise sinir iletim hızının ve myoinositol seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Diyetle myoinositol verilmesinin de sinir iletim hızını arttırdığı görülmüştür[9]. Myoinositol glukozdan sentezlenir. Glukoz arttığı zaman, myoinositol taşıyıcıları için kompetitif inhibisyon yapar ve myoinositolün doku içinde yoğunlaşmasını önler. Hücre içindeki artmış glukoz sorbitola döner. Bunu yapan enzim aldoz redüktazdır. Artmış sorbitol, artmış osmotik yükü ile lenste, periferik sinirde, retinada, böbrek glomerüllerinde harabiyete neden olur. Aldoz redüktaz inhibitörleri bu olayları önleyerek myoinositolün azalmasını önleyebilir.

Myoinositolün azalması, sinirlerde enerji tüketimini azaltarak sinir iletim hızının düşmesine neden olur. Yine sodyum-Potasyum ATP'az myoinositol eksikliğinde görevini yapamaz. Hayvanlarda yapılan deneylerde myoinositol verilerek sodyum-potasyum ATP'az aktivitesinin arttığı gösterilmiştir[9]. Myoinositol eksikliğinde, sodyum-potasyum-ATP'az aktivitesinin azalmasının nedeni de protein kinaz C aktivitesinin azalmasına bağlıdır [9] (Şekil 1).

Bazı hastalarda şeker regulasyonu bozuk olduğu halde nöropati gelişmemektedir. Bu da başka faktörlerin de (örneğin genetik) nöropati gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar 20 yıl süren diabette %30-40 hastada nöropatinin geliştiğini göstermiştir [1,27,85].

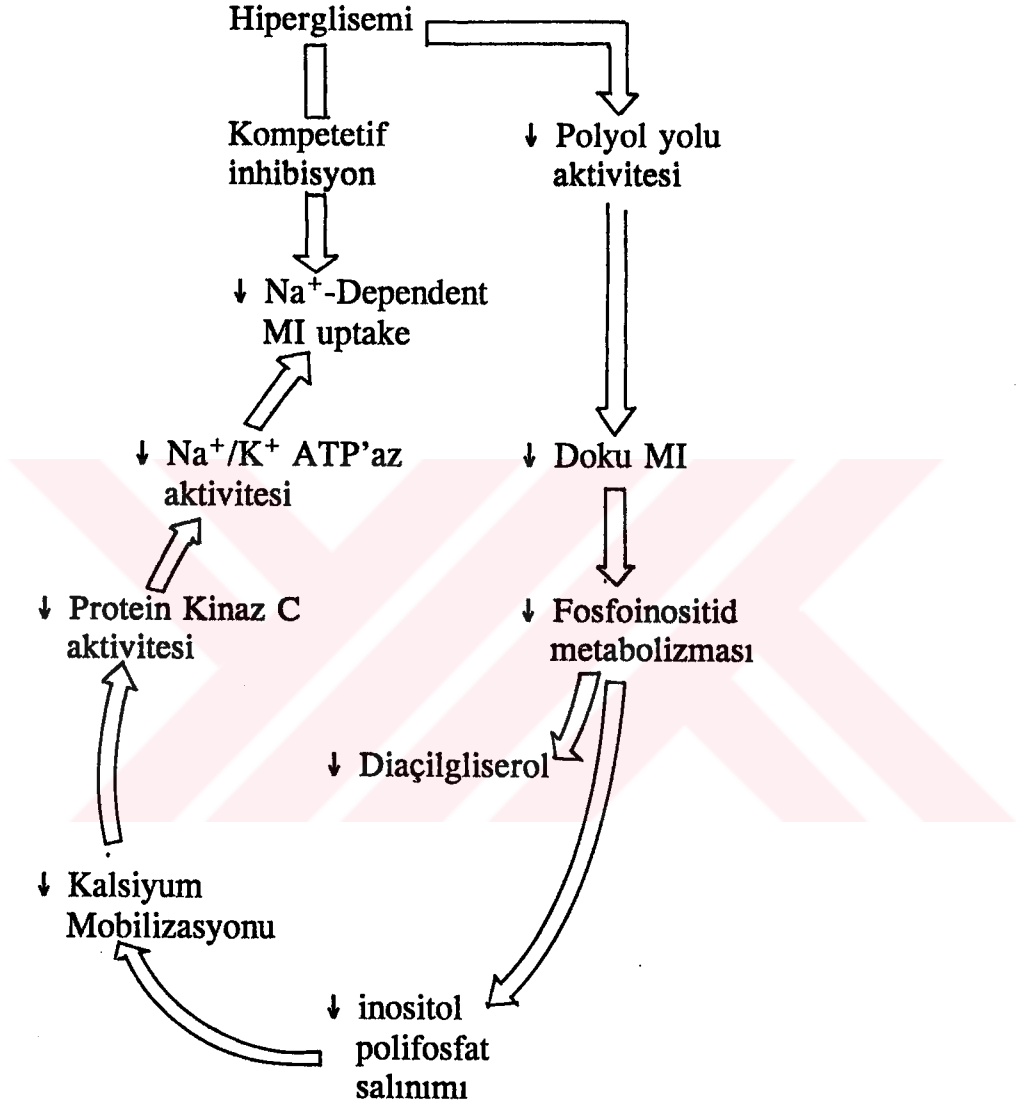
Diabetik nöropati oluşumunda bir başka mekanizma ise vaso-nervorumdaki diabetik mikroanjiopatinin oluşturduğu kronik hipoksinin periferik sinirlerde hasar meydana getirmesidir [58].

Periferik nöropati yaşla birlikte artarken, otonomik nöropati 50 yaş civarında pik yapar, daha sonraki yaşlarda ise görülme sıklığı azalır[1,20,21].

Her iki tip nöropatide diabetin süresi ile ilgili iken 20 yıllık sürede sadece %30 hastada otonomik nöropati gelişmesinin nedeni bazı hastaların daha erken dönemde otonomik nöropatiden dolayı ölmüş olabileceğindedir.

Nöropatinin klinik belirtileri çok farklı olabilir. Hastanın şikayetlerine dayanarak, subakut polinöropati ile daha kronik kombine sensoryal-motor polinöropati arasında bir ayırım yapılabilir (Tablo 3).

Şekil 1. Diabetik nöropatinin enzimatik düzeyde oluş mekanizması[9]



MI:Myoinositol

Tablo 3. Diabetik Nöropatinin değişik belirtilerinin özellikleri

	1-(Sub)akut sensoryal şekil	2-Kronik sensori-motor şekil
Başlangıç	Subakut	Yavaş
Semptomlar	Ağır yanıcı ağrı,sıklıkla kilo kaybı	Yanıcı ağrı, parestezi, duyarsızlık
Fizik Muayene	Hafif sensoryal kayıp,motor kayıp	El ve ayaklarda belirgin sensoryal kayıp, kas erimesi, refleks kaybı
Diğer diabetik komp.	Yok	Sık
Elektrofizyolojik Muayene	Normal-hafif anormallik	EMG anormallikleri
Prognoz	Genelde 1 yıl içinde tam iyileşme	Yıllarca kronik şikayetler

Diabetik hasta her muayenede nöropati semptomları açısından taranmalıdır. Sıklıkla yürüme huzuklukları, koordinasyon bozukluklarının eşlik ettiği kas zayıflığı bulunduğu zaman motor nöropatiden şüphe edilir. Otonomik nöropatide, tutulan otonom sinir sistemi bölümüne göre her türlü şikayet olabilir (postural hipotansiyon, dinlenme sırasında yüksek nabız, kabızlık, empotans, ısı regülasyonunda bozukluk gibi) [23-25]. Fizik muayenede sensoryal kayıp için tarama basit bir nörolojik muayene ile yapılabilir. Vibrasyon, dokunma duyu muayenesi, derin tendon refleksleri bakılmalı, kas muayenesi yapılmalıdır.

Elektromyografik testler(EMG) diabetik polinöropatinin taranması için en iyi standarttır. Periferik sinirler yüzey elektrotları yada iğnelerle uyarıldıktan sonra iletim hızı proksimal ve distal değerlerden elde edilir. Nöropatide motor ve sensoryal iletim hızı azalır. Yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldığında motor ve sensoryal nöropati tayin edilebilir[26] (Tablo 4).

Otonomik Disfonksiyon: Bu klasik kardiovasküler testlerle anlaşılır. Bu testler ölçülecek olan etkiye göre değişik şartlar altında nabız hızı ve kan basıncında oluşan değişikliklere bağlıdır[23,24,25].

Tablo 4. Diabetik Nöropatinin Sınıflandırılması

-
- | | |
|-----|--|
| I | Distal simetrik polinöropati |
| | a) Karışık sensorimotor otonom şekil |
| | b) Sensoriyal bozuklukların ön planda olduğu şekil |
| | c) Motor bozuklukların ön planda olduğu şekil |
| II | Proksimal motor nöropati |
| III | Fokal ve multifokal nöropatiler |
| | a) Kranial nöropatiler |
| | b) Mononöropati |
-

Periferel sensoriyel nöropatide en önemli semptom gece uyuşukluğu ve ağrıdır.

Kranial mononöropatiler hasta inme geçirmiş gibi semptom verebilir. Diabetik nöropati tedavisinde en önemli basamak glisemik kontrolün iyi yapılmasıdır. Bunun dışında aldoz redüktaz enzim inhibitörleri, nortriptilin, amitriptilin, imipramin, carbamazepin, fenitoin ve vitaminler(özellikle B vitaminleri) kullanılabilir[22].

MAKRO-ANJİOPATİ

IDDM'lu hastalarda 30 yaş üzerinde koroner arter hastalığı insidansı artmıştır[4]. Bir çalışmada IDDM de 30-55 yaş grubundaki hastaların %25'inin

koroner arter hastalığından öldüğü bildirilmiştir. Bu oran diabeti olmayanlarda %6'dır [28]. DM'lu hastalarda serebrovasküler hastalıklar da 2 kat fazladır[28]. Dünya sağlık örgütünün yaptığı bir çalışmada diabetiklerde alt ekstremitelerde arteritis riskinin nondiabetiklere göre 4.5 kat fazla olduğu gösterilmiştir[29].

Hastalarda aterogenezisi arttıran nedenler arasında hipertansiyon, obezite, dislipidemi, yaşam tarzı ve çevresel faktörler sayılabilir (Şekil 2). Bunların dışında mikroanjiopatinin varlığı, hormonal dengesizlikler, hiperglisemi ve hiperkoagülopati vasküler bozukluk oluşumuna katkıda bulunan diğer nedenlerdendir [30,31,32].

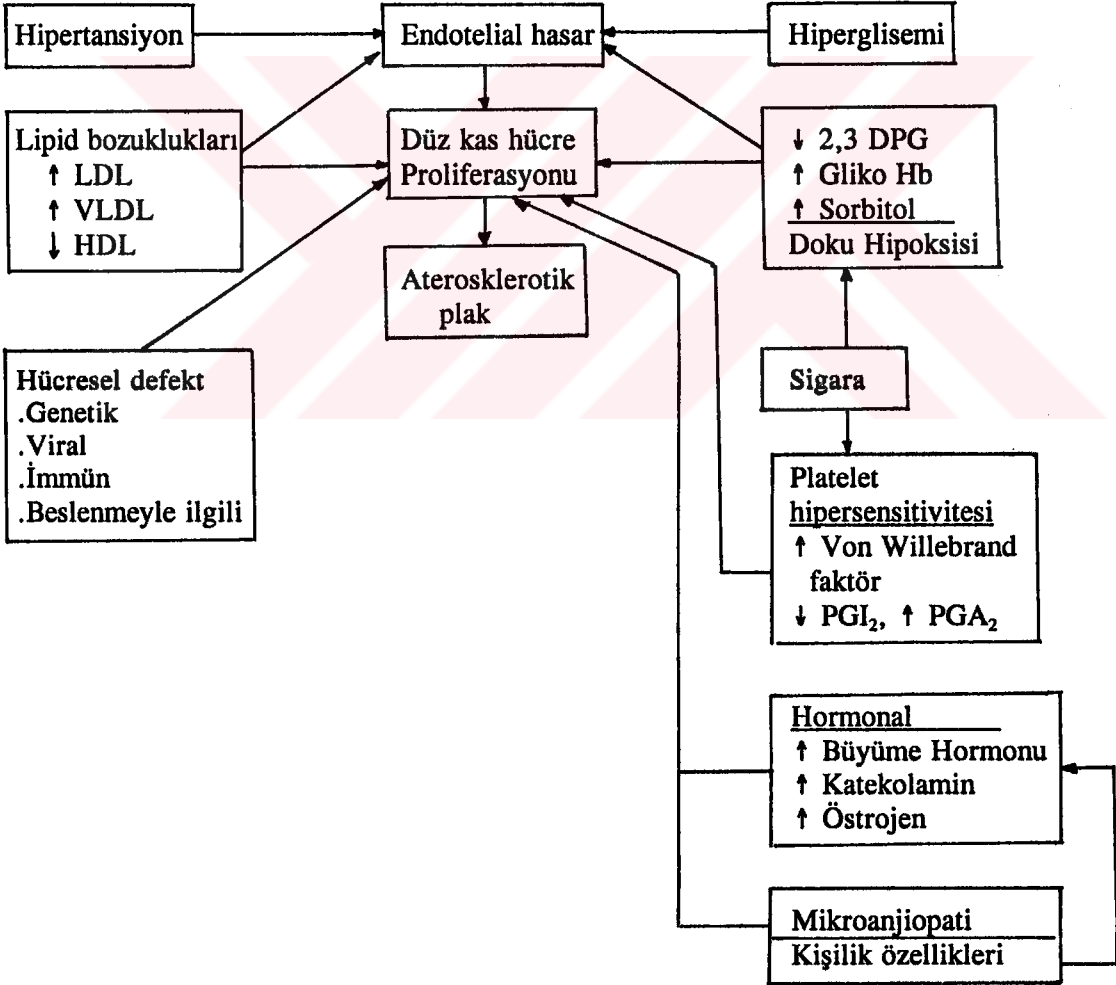
MİKROANJİOPATİ: Küçük musküler kapillerlerde bazal membran kalınlaşması ile karakterizedir[33]. Derinin kapillerlerinde görülmez. Fonksiyonel bir anormalliktir[32]. Böbrekte ve gözde oklüzyon ve iskemiye neden olur.

Bazal membran kalınlaşması besin maddelerinin dokulara taşınmasını güçleştirir ve yara iyileşmesi gecikir. Lökositlerin etkin bir şekilde o bölgeye geçişi güçleşir ve enfeksiyona direnç azalır. Ekstremitelerin küçük damarlarında mikrovasküler olay gösterilememiş fakat artmış kapiller basınç ve arteriovenöz şant olduğu gösterilmiştir (otonomik nöropatiye bağlı). Deforme eritrositlerde kapillerlerde tıkaç oluşturarak iskemiye neden olabilir.

Tablo 5. Nöropatik ve Nöroiskemik Ayak Klinik Özellikleri

Nöroiskemik ülser	Nöropatik ülser
Ağrılı olabilir	Ağrısızdır
Nabız alınamaz	Nabız alınır
Belli bir bölgesi yok	Genellikle basınç noktalarında oluşur
Çok az kallus oluşur	Kallus oluşur
Azalmış kan akımı	Artmış kan akımı

Şekil 2. Diabette Aterojenik Faktörlerin Şematik Gösterimi



DİABETİK İMMÜNOPATİ

Glukozun yüksek olması bazı immün değişiklikleri de beraberinde getirir. Polimikrobial bir absede bakteriler diabetiklerde, diabetik olmayanlara göre antibiyotiğe daha fazla direnç geliştirir. Fagositoz defekti daha fazla görülür. Kemotaksis azalır, intrasellüler öldürme fonksiyonu azalır, hümmoral ve hüccresel disfonksiyon olur.

DİABETİK AYAK LEZYONLARI

EPİDEMİYOLOJİ ve EKONOMİK YÖNÜ: Diabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda hastanede yatış süresi diğcr diabet komplikasyonlarına göre daha fazladır. Hastanede yatan diabetik hastaların %47'sinde yatış nedeni diabetik ayak enfeksiyonlarıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık diabetik ayak maliyeti 200 milyon dolardır [34,35].

Önceleri diabetik ayak ülserlerinde sadece vasküler nedenler sorumlu tutulurken artık nöropatinin de önemli olduğu gösterilmiştir [34].

DİABETİK OSTEOPATİ:Radyolojik olarak tespit edilen aseptik osteolitik lezyonlardır. Ayağın daha çok küçük kemiklerini tutar. Charcot eklemının de en önemli nedenidirler. Ayak sıcak, eritemli ve şiştir. Daha çok tarsal ve metatarsal kemiklerde görülür.

KLADİKASYO İNTERMİTANS:

Diabetiklerde sıktır. Kladiasyon intermitans olan kişilerde kardiovasküler olay sıklığıda fazladır. Hastaların çoğunluğu 60 yaş üzerindedir ve bu grubun %5-8'i diabetiktir [36]. Kladiasyon makrovasküler tıkanmanın ilk belirtilerinden biridir[36].

AMPUTASYON: ABD'de diabetik hastaların %25'inde diabetik ayak ülserleri geliştiğı, bunların da 1/15'ine amputasyon yapıldığı bildirilmektedir [36].

Amputasyon riski diabetiklerde, diabetik olmayanlara göre 15 kat fazladır [36,37].

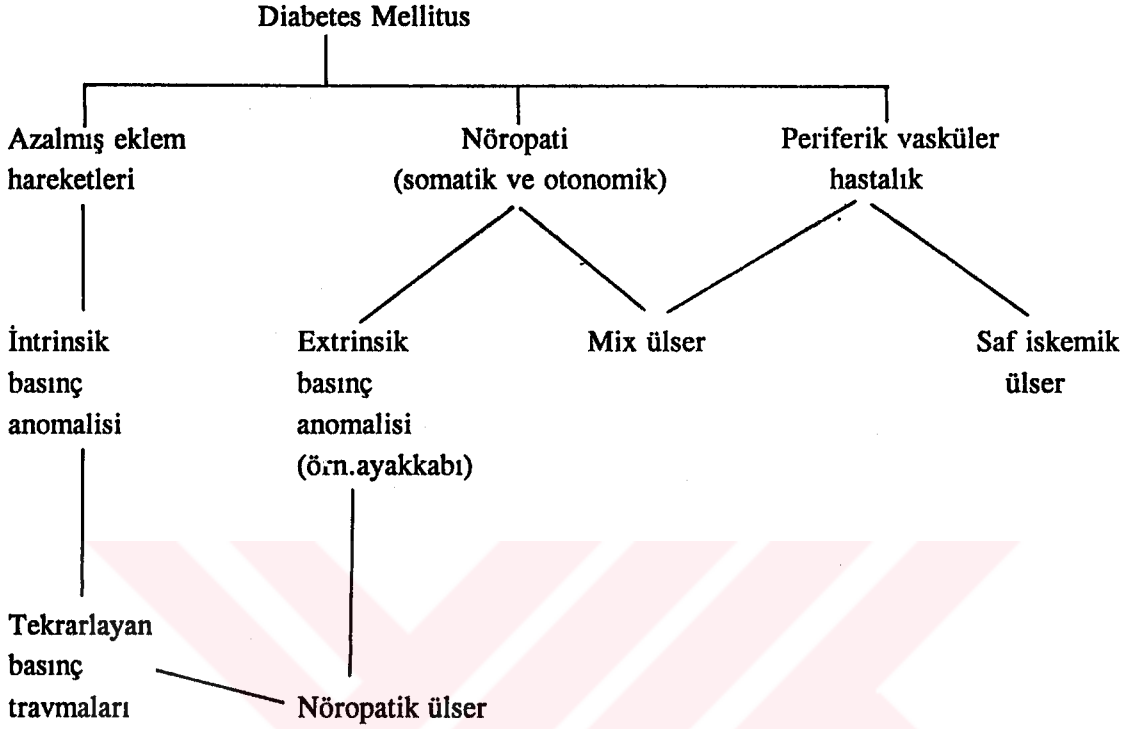
İsveç'te diabetik hastalarda ortalama amputasyon yaşı 74.2 yıldır. Amputasyondan sonra 2 yıl yaşam şansı %30 olup, kalp krizi ve konjestif kalp yetmezliği en çok ölüm nedenleridir[33,38].

Populasyonda diabet oranı yüksekse, amputasyon oranında yüksektir. Örneğin Pima yerlilerinde(kızılderili) amputasyon sıklığı İsveç'ten 10 kat fazladır [38].

DERİ LEZYONLARI: Melin Shin spotlar, küçük 10 mm çapında, açık kahverengi atrofik, dairemsi lezyonlardır. Bunlar küçük deri travmaları sonunda gelişir, ülserleşme olmaz. Diabetiklerin 1/3'ünde görülürler. Sarı tırnak yaşla birlikte ve diabetin süresi ile artar. Diabetiklerde purpura kapiller frajilite artımı ve mikroanjiopatiler sonucunda gelişebilir [38]. Nekrobiosis Lipoidica Diabeticorum (NLD), rubeosis plantarum, bullosis diabeticorum gibi lezyonlarda tanımlanmıştır. NLD translusens, kahverengi-kırmızı periferli, merkezde atrofik sarı bölge içeren telenjektazik bir lezyondur.

AYAK ÜLSERİNİN NEDENLERİ: Nöropati en önemli nedenlerden birisidir. Dışardan basınç, azalmış eklem hareketleri, ayak şeklinde bozukluk, ayağın belli bölgelerinde artmış basınç ayak ülseri gelişimini kolaylaştırır [35,72] (Şekil 3 ve Tablo 6). Mayo klinikte 10 yıllık bir çalışma sonucunda nöropatik ülserlerin hemen hepsinin ayağın plantar yüzeyinde olduğu gözlenmiştir[39]. Medial ve lateral yüzeylerde de gözlenebilir. İskemik ülserler ise distal gangrenöz bir lezyonla başlar. Tablo 5'de nöropatik ve nöroiskemik ayak klinik özellikleri özetlenmiştir.

Şekil 3. Diabetik ayak ülserinde etyolojik mekanizmalar



Tablo 6. Diabetik ayakta basıncı yükselten yapısal ve biyomekanik faktörler

- İncelmiş kas ve yağ yastıkçığı
- Çekiç parmak
- Charchot eklemi (ayak genelde şiş, kırmızı, sıcaktır. Radyolojik olarak kemikte rezorptiv bir bölge vardır. Eklemdede efüzyon ve sublüksasyon görülür).
- Ayak parmağı üzerindeki şişlik
- Ayak bileği ve subtalar bölgedeki hareket kabiliyetinde azalma
- Kallus mevcudiyeti
- Ağrı duyusunun azalması

DİABETİK AYAKTA RADYOLOJİ: Düz film, bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi önemlidir. Son yıllarda manyetik rezonans da önem kazanmaktadır [40,41,42].

Düz Grafi: İskelete ait lezyonlar bu filmlerde gösterilebilir [87,89]. Düz filmde vasküler kalsifikasyonlarda gözükabilir.

Kemik Sintigrafisi: 99 m TC MDP ile yapılan kemik sintigrafisi diabetik osteopatide önemlidir.

Indium 111 ile işaretli nonspesifik poliklonal insan immünglobulini ile yapılan çalışmalarda osteomyeliti gösterir [86]. İndium 111 ile işaretli lökosit ve 99 M TC HMPAO ile işaretli lökositler enfekte kemiği göstermek için kullanılmaya başlanmıştır. Sensitivitesi %90, spesifitesi %100 dür [56,60,61,62,70,88].

VASKÜLER TETKİKLER: Vasküler hastalıkları göstermek için anjiyografi, dijital vasküler görüntüleme, radio-isotop perfüzyon sintigrafisi gibi tetkikler kullanılmaktadır. Dijital substraksiyon anjiyografide daha az kontrast madde kullanılmaktadır. Bu da diabetik nefropatisi olanlarda önemlidir[43].

Perkütan Transluminal Anjioplasti (PTA): Bu işlemde önce anjiyografi ile tıkalı alan gösterilmelidir. Bazı hastalarda PTA yeterli olurken, bazı hastalarda bypass gereklidir[43]. Common veya eksternal iliak arter stenozu dilatasyon için idealdir. Başarı %80-90'dır. Distal eksternal iliak ve common femoral arterlerde PTA için uygundur. Anjioplastide stenoz 5 cm'den büyükse başarı şansı düşer. Dilatasyon için laser de kullanılabilir. PTA, popliteal arter ve aşağısında bulunan arterler içinde yapılabilir, fakat başarısı daha düşüktür. PTA yapıldıktan sonra geliştirilen vasküler stenozlar de reoklüzyonu önlemek için kullanılmaya başlanılmıştır [43].

VASKÜLER HASTALIKLARDA NONİNVAZİF TEKNİKLER MAKRO DOLAŞIM METODLARI:

- . Doopler ayak bilek eklemi ve segmental sistolik basınç ölçümü
- . Sistolik ayak parmağı basınç ölçümleri
- . Doopler waveform analizleri
- . Dupleks skanning
- . Ossillometre (nabız volüm kaydedilmesi)

Doopler ayak bilek eklemi ve segmental sistolik basınçlar: Bunun için standart 12 cm genişlikte bir kuff kullanılır. Bir doopler prob ile a.dorsalis pedis ve a.tibialis posterior gösterilir ve sistolik basınçları ölçülür. Sonra brakial arter basıncı ölçülür. Ayak bileği/brakial indeks ortaya çıkarılır. Normali >0.96 olmalıdır. Bununla ayaktaki yaranın iyileşme şanslarının yüzdesi belirlenir [42].

DUPLEKS SKANNİNG: B-mode ekografi ile Doopler signal processing'in bir birleşimidir. Anatomik ve fonksiyonel veriler elde edilir. Şu parametreler kullanılır: Pik sistolik kan akım hızı ve end-diastolik akım hızı. Doopler frekansında lokal akım, lokal stenozu gösterir. Tekrarlanabilir olması, tecrübeli kişi elinde 30-60 dk da yapılabilmesi önemlidir. Tek dezavantajı alt ekstremitte distalindeki arterleri yukardakiler kadar iyi gösterememesidir [44,45,46,47,48].

MİKRODOLAŞIMI İNCELEMELİK İÇİN METODLAR

- Kapiller mikroskop
- Transkütanöz oksijen basıncı ölçümleri
- Laser Doopler fluksmetre

Nailfold kapiller mikroskopu ile anatomik ve fonksiyonel diabetik mikrodolaşım anormallikleri gösterilmeye çalışılmıştır. Diabetik kapiller deliklerin floresan madde enjekte ederek gösterilmesi amaçlanır [49].

Transkütanöz Oksijen Basıncı Ölçümleri:

Bölgesel transkütanöz oksijen basıncını mmHg cinsinden ölçer. Bu teknik ile derideki iskemi derecesi ölçülüp amputasyon yerleri konusunda karar verilebilir.

DİABETİK AYAKTA KLASİFİKASYON VE YÖNETİM

Bu konuda bir çok sınıflama yöntemi vardır. Bunlardan sık kullanılanı Wagner klasifikasyonu olup 3 esasa dayanır. Ülserin derinliği, enfeksiyonun derecesi, gangrenin derecesi(Tablo 10). Grade 1-3 daha ağırlıklı olarak nöropatik, 4-5 ağırlıklı olarak iskemik ülserleri gösterir (sadece nöropatik veya iskemik değil)[50,51].

Diğer sınıflandırma yöntemleri Gibbon klasifikasyonu, Frykberg klasifikasyonu, Coleman klasifikasyonu ve bunların kombinasyonu şeklinde olanlardır.

DİABETİK AYAK ENFEKSİYONLARINDA MİKROBİYOLOJİ

DM'lü hastaların %25'inde ayak enfeksiyonu geliştiği ve bunlarında 1/15'inin amputasyona gittiği düşünülürse uygun tedavide önemli parametrelerden birisi enfeksiyon ajanlarının ortaya konulmasıdır(Tablo 9).

Daha önceki araştırmalarda sıklıkla Staphylococcus aureus, Koagülaz negatif Staphylococcus, Aerobik Streptococcus ve Gr(-) aerobik basillerin görüldüğü rapor edilmiştir [52,59,60,93].

Diabetik ayak enfeksiyonları polimikrobik veya monomikrobik olabilir[53,54,90].

Klinik gözlem olarak kötü koku ve düz grafilerde gaz mevcudiyeti anaerobik enfeksiyonu düşündürür. Anaerob enfeksiyonların varlığını göstermek için, kültürün şartlarına uygun olarak alınması, taşınması ve iyi ekim yapılması gerekir [54,92]. Peptostreptococcus magnus ve Peptostreptococcus prevotii birçok çalışmada en çok izole edilen anaeroblardır. Bunun dışında diğer izole edilen anaeroblar şunlardır:

Clostridium, Propionibacterium, Laktobacillus, Eubacterium lentum, Fusobacterium nucleatum, Actinomyces viscosus, Actinomyces odontolyticus [5,55-57]. Anaerob bakteriler daha derinden alınan örneklerde daha sık görülmektedir [57].

Diabetik ayak enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan hastaların 1/3'ünde osteomyelit tespit edilmektedir [60]. Yumuşak doku enfeksiyonları kemiğin medüller kavitesini infiltre ederek osteomyelite neden olabilir. Osteomyelit daha uzun süre antibiyotik tedavisi ve cerrahi girişim gerektirir.

DİABETİK AYAK ENFEKSİYONUNDA ANTİBİYOTİK SEÇİMİ:

Diabetik ayak ülserlerinin enfekte olması arterlerde tromboz gelişmesine ve zaten aterosklerotik olan arterlerde iskeminin artmasına yol açar. Yara temizliği ve debridmanı çok önemlidir(Tablo 7). Topikal antiseptik ve antibiyotiklerin kullanımı sistematik olarak ortaya konmamıştır. Genel olarak topikal antibiyotiklerin dokuya penetrasyonu iyi değildir ve spektrumları dardır [61-64].

Tablo 7. Diabetik Ayakta Yönetim

-
- .Yatak istirahati
 - .Temizlik ve topikal antibiyotik
 - .Topikal antimikrobial
 - .Cerrahi
 - .Sistemik antibiyotik
-

Topikal antibiyotik olarak değişik çalışmalarda gümüş-sulfodiazin, mupirosin (bactroban) gibi ajanlar kullanılmıştır. Ayrıca platelet-derived yara iyileşme faktöründe kronik ülserlerde kullanılmıştır[93].

Lokal pansumanda istenen özellikler:

- .Yara üzerindeki eksudaların temizlenmesi
- .Toksik maddelerin uzaklaştırılması
- .Yara üzerinde nemli çevrenin idamesi
- .Gaz akımına müdahale edilmesi
- .Mikroorganizmalara bariyer teşkil etmesi
- .Isı yalıtımını sağlaması
- .Dışardan gelebilecek bazı partikülleri önlemesi
- .Dışardan gelebilecek travmaları önlemesi

Pansumanın nemli, sıcak bir ortam yaratarak mikroorganizmaların çoğalması için ideal bir ortam oluşturduğu düşünülebilir. Normal deri florasında pansuman yapılması ile bazı mikroorganizmaların arttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada normal el bilek ve ayak bileğine 5 gün süre ile 3 tabakalı bir sargı uygulanmış ve bakteri sayısının 50.000 koloni arttığı gösterilmiştir[65].

Aynı çalışmalar Aly ve Maibach adlı araştırmacılar tarafından da yapılmış ve semioklusiv sargı(opsite) ve tam oklusiv sargı (polyvinyl chloride) kullanılmış ve predominant olarak izole edilen mikroorganizma Staphylococcus epidermidis olarak tespit edilmiştir [65]. Bir başka çalışmada ise aralarında bir fark olmadığı, hatta mikroorganizma sayısında azalma olduğu rapor edilmiştir[65]. Cildin normal florasındaki mikroorganizmalar Mikrokoklar ve Difteroidlerdir, anaeroblar görülmez. Bir çalışmada uygulanan topikal tedavinin 1 gr dokuda 10 mikroorganizma düşürüyorsa, yara iyileşmesine katkısının olduğu belirtilmektedir [67]. Yarada cerrahi debridman yapılması mutlaka gereklidir[68]. Ayrıca cerrahi olarak açılan yaralarında primer sütür ile kapatılmaması önerilmektedir[95]. Bir çalışmada sargı kullanılmayan pansumanda enfeksiyon oranı %7.6 iken sargılı pansumanda %3.2 bulunmuştur[65].

KOLONİZASYON VE ENFEKSİYON

Bir dokuda deri kaybı olduğu zaman bazı mikroorganizmalar tarafından bu bölge kaplanır (Tablo 8). Bunun için diabetik ayak yarasında enfeksiyon bulguları varsa mutlaka kültür alınmalıdır. Enfeksiyon bulgusu olmayan birçok yaradada *Staphylococcus aureus* izole edildiği bildirilmiştir [69].

Enfeksiyon olmadan antibiotik verilmesi bu kolonize olan mikroorganizmaların yok olmasına ve patojen mikroorganizmaların çoğalmasına neden olabilir [66,69].

Tablo 8. Deri Ülsere Olduğunda Kolonize Olabilen Mikroorganizmalar

1) Deri Florası

- .*Staphylococcus aureus*
- .*Staphylococcus epidermidis*
- .Difteroidler
- .Anaeroblar
 - Peptococ
 - Peptostreptococ
 - Fusebacteri

2) Fekal organizmalar

- .Enterobakter (coliforms)
 - Proteus
 - E.coli
 - Klebsiella
- .Anaeroblar
 - Bacteriodes
 - Enterococci

3) Yüzeysel kolonizerler

- .*Pseudomonas*
- .*Serratia marcescens*

Tablo 9. Diabetik Ayak Enfeksiyonunda Sık Görülen Mikroorganizmalar

1) Aerobic gr (+)

- .Staphylococcus aureus
- . β -streptococ
- .Enterococci
- .Staphylococcus epidermidis
- .Coagülase (-) staf

2) Aerobic gr (-)

- .Proteus mirabilis
- .Proteus vulgaris
- .E.coli
- .Enterobacter, citrobacter, serratia

3) Anaeroblar

- .Peptococcus
 - .Peptostreptococcus
 - .Bacteriodes fragilis
 - .Bacteriodes
-

ANTİBİYOTİK SEÇİMİNDE ÖNEMLİ YÖNETİM FAKTÖRLERİ

.Lezyon tipi (şüphelenilen mikroorganizmalar)

.Sensitivitesi (antibiyogram)

.Farmakokinetik (absorbsiyonu, penetrasyonu, enfeksiyon yerinde konsantrasyonu).

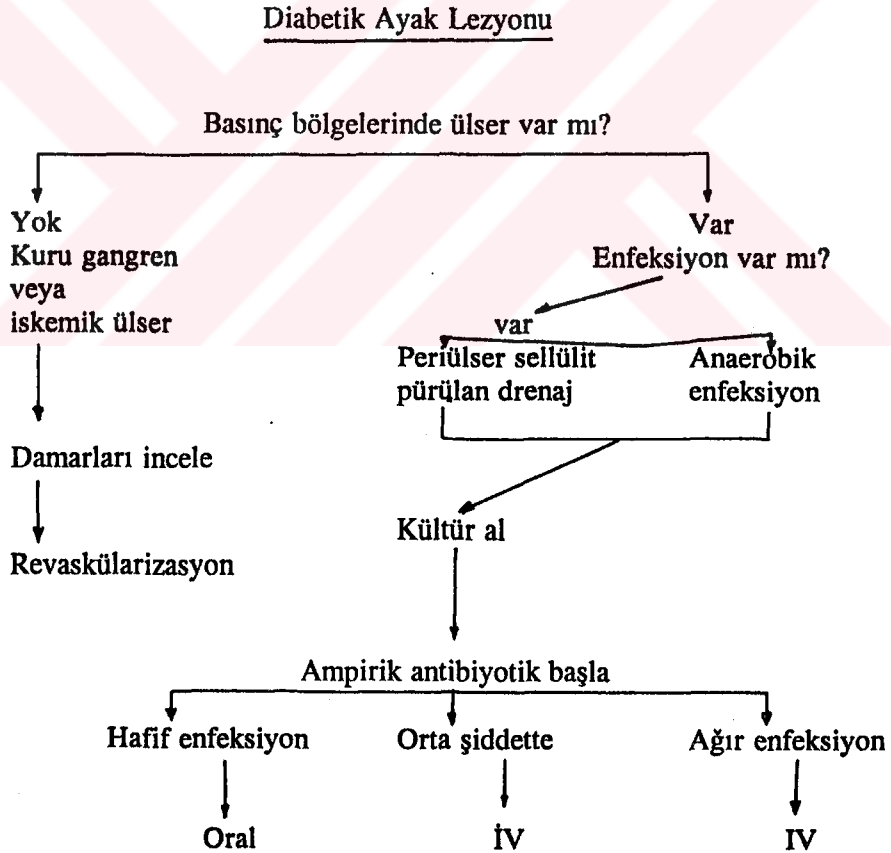
.Güvenirlilik ve toleransı

.Maliyet

Antibiyotik seçiminde bunların yanında hastanın tipi, diabetin süresi, nefropati varlığı, hipertansiyon varlığı (bazı antibiyotikler sodyum içerir), abse varlığı (abse pH'ı düşüktür, bazı antibiyotikler etkisizdir) önemli parametrelerdir. Enfeksiyon ciddi ise hasta hastaneye yatırılmalıdır. Debridman yapılmalı, ve

antibiyotik intravenöz verilmelidir (Şekil 4). Bazı çalışmalarda siprofloksasin + klindamisin'in oral verilmesinin İV yol kadar etkili olduğu gösterilmiştir[71]. Tedavi aktif enfeksiyonun sona ermesine kadar yapılmalıdır. Osteomyelit varlığı daha uzun süreli tedavi gerektirir [69,70]. Proflaktik antibiyotik kullanımının diabetik ayakta yeri yoktur. İlaç seçimlerinde hastanın durumu, yaranın durumu, klinisyenin tecrübesi önemlidir [69]. Literatürde, arteryel tıkanıklığı olan osteomyeliti olan hastalarda enfekte dokuya antibiyotik enjeksiyonu yapılabileceği belirtilmektedir [69]. Diabetik ayak ülserlerinde özellikle iskemi gibi iyileşmeyi geciktiren durumlarda ve evde tedaviye devam eden hastalarda sekonder enfeksiyonlar sık görülmektedir [91].

Şekil 4. Diabetik ayak enfeksiyonunda antibiyotik verilmesinde izlenecek yöntem.



DIABETİKLERDE ALT EKSTREMİTE İSKEMİLERİNDE YÖNETİM:

Periferik vasküler hastalıklar diabetiklerde, diabetik olmayanlara göre 20 kat, diabetiklerde gangren oluşma riski diabetik olmayanlara göre 17 kat fazladır [36,94].

Hangi damarda tutulum olduğunu saptamak için arteriografi yapılmalı ve revaskülarizasyon için uygun tekniğe karar verilmelidir. Diabetiklerde ateroskleroz genelde tibial ve peroneal damarlarda olur. Hastalarda kollateral gelişimi yeterli olmadığı için, diabetik olmayanlara göre semptomlar daha belirgindir. Diabetik arterlerde kalsifikasyonlar çok belirgindir (intimal plak ve medial plak). Medial kalsinozis tam tıkanıklık yapmaz fakat damar sertleşir ve esneme kabiliyeti kaybolur. Bu durumda arteriografi yapılmalıdır. Aorta-iliak tıkaçıcı hastalıkta, aorto-iliak veya aorto-bifemoral bypass grefti yapmak en uygun yöntemdir. Lokalize ise en uygun teknik perkütan transluminal anjioplastidir[43]. Lumbar sempatektomi greft uygulanamayan hastalarda bir seçenek olabilir. Perkutan transluminal anjioplasti genelde iliak stenoz ≤ 5 cm ise ve semptomatik ise uygulanır. Segment daha uzunsa, multiple lezyon varsa, bu yöntem uygun değildir. Bypass en uygun yöntem olur. Son yıllarda laser sistemi de uygulamaya girmiştir[36]. Laser tekniğinde üç faktör önemlidir. Lezyonun yeri, lezyonun uzunluğu ve lezyonun lokalize olması. Tüm lezyonların %10-15'i laser anjioplastiye uygundur. Diabetik hastalarda aterosklerozun çok olması, intimal plak ve medial kalsifikasyon olması, laser anjioplastiyi güçleştirir. Hem tıkanma olan arterlerde, hem de greftlerde erken tıkanmayı göstermek için anjioskopi uygulanabilir [30,43,51,73].

AMPUTASYON ENDİKASYONLARI

- Gangrenöz lezyonlar
- Septik ayak lezyonu
- Osteomyelit

Nabız palpe ediliyorsa en azından iskeminin çok ciddi olmadığını gösterir. Sepsis gibi durumlarda pulsasyon alınamayaöilir, bu durumda doopler ayak bileği basıncı ölçülmelidir. Doopler ayak bileği basıncının 20-30 mmHg'nin altında olması vasküler cerrahinin gerekli olduğunu gösterir[75].

Amputasyona karar vermeden önce yara tekrar gözden geçirilerek hangi tip amputasyon yapılmasının gerektiğine karar verilmelidir. Amputasyon; a)parsiyel dijital amputasyon, b)ray amputasyon (eğer lezyon dorsal ve planter deriden metatarsal falangial bölgeye doğru çok az ilerlemişse), c)transmetatarsal amputasyon (iki veya daha fazla parmak veya parmak arası lezyona katılıyorsa), d)diz altı amputasyon, e)diz üstü amputasyon şeklinde yapılabilir [74,76-79]. Amputasyon seviyesine genelde operasyon sırasında karar verilir. Operasyondan sonra yara iyileşinceye kadar üzerine ağırlık binmemelidir (ortalama 3-4 hafta). İlk kez ağırlık bindirileceği zaman da topuk ayakkabısı denen özel bir ayakkabı giyilmelidir. Bu ayakkabı ağırlığın parmaklara ve ayağa gelmesini önler. Operasyondan sonra ödem gelişebilir, bunun için elevasyon, kompresyon bandajı ve diüretikler denenebilir. Hastalar iyileştikten sonra bir ayak bakım uzmanı tarafından (Chiropodist) izlenmeli ve uygun ayakkabı kullanması sağlanmalıdır [80].

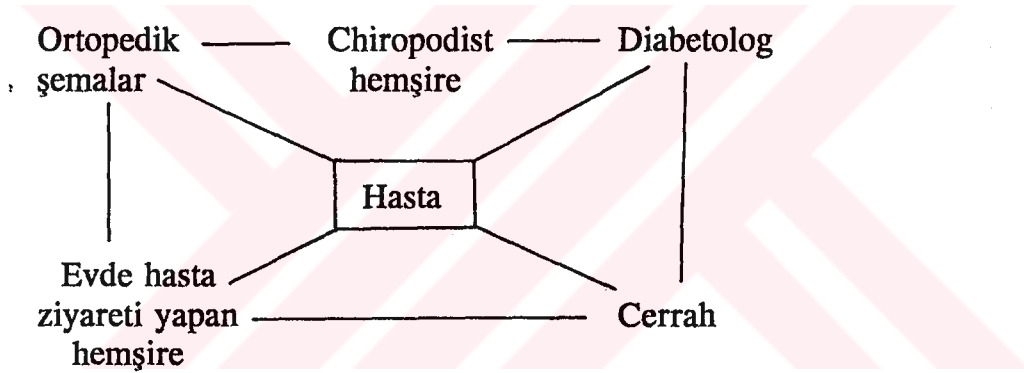
Nöropatik ülserlerde oluşan nasırın chiropodist tarafından temizlenmesi, bakımı çok önemlidir. Bu tip ülserlerde kallus içine damarlanma vardır. Bu nedenle kallusun çıkarılması sırasında kanama olabilir. Ülser düzenli olarak serum fizyolojik ile temizlenmeli ve steril yapışmayan sarğı ile kapatılmalıdır. Hasta gereksiz yürüme yapmamalıdır. Gerekliyse debridman yapılmalıdır. Nöropatik ülserlerin %95'i bu şekilde iyileşir. Eğer ülser tendona veya kemiğe yayılmışsa, enfeksiyon varsa drene edilmeli ve tedavi edilmelidir. Nöropatik ülser iyileşince uygun ayakkabı giyilmeli, ayakkabı astarı iyi seçilmeli ve düzenli doktor kontrollerine gidilmelidir. İyi bakılmadığı takdirde tekrarlama oranı çok yüksektir. Hastanın lezyonu genişse deri grefti gerekebilir.

Nöroiskemik ülserler genelde ayağın basınca maruz kalan yerinde,

kalınlaşmış tırnak altında ve topuk etrafında oluşur. Kötü ayakkabı en önemli nedenlerden birisidir. Tedavide revaskülarizasyon önemlidir. Anjioplastide yapılabilir. Hastanın eğitimi ve ayakkabı seçimi önemlidir. Nöroiskemik ülser uygun tedavi edilmezse, enfekte olursa, diabetik ayakta en önemli amputasyon nedenlerinden biridir.

HASTA EĞİTİMİ:Diabetik ayak ülserlerinin bakımı, bu konuda uzmanlaşmış bir ekip tarafından oluşturulan bir merkezde yapılmalıdır(Şekil 5).

Şekil 5. Diabetik ayak yarası olan hastanın yönetimini gösteren şema



Hasta eğitimi konusunda geliştirilen programlar şu konuları içermelidir:

- .Temel bilgiler
- .Metabolik kontrol nasıl yapılır(hasta tarafından)
- .Oral hipoglisemik ajanlar
- .Yüksek glukoz düzeyine yol açan durumlar
- .Diet
- .Ayak bakımı
- .Fiziksel aktiviteler

.Komplikasyonlar

.Geç komplikasyonlar

Hastalara çok sıcak banyodan kaçınmaları, çıplak ayakla yürümeleri, tatilde sıcak kumlara kesinlikle basmamaları tavsiye edilmelidir. Tırnak kesimi öğretilmeli, kallus oluşumu ve yönetimi anlatılmalıdır. Hastalara banyodan sonra ayaklarını iyice kurutmaları, yumuşatıcı krem kullanmaları, hergün ayaklarını kontrol etmeleri tavsiye edilmelidir. Ayak lezyonu varsa hemen bir doktora başvurmaları ve lezyon varsa yürümeleri konusunda uyarılmalıdırlar [80-82].



GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 1992-1994 yılları arasında Endokrinoloji kliniğinde diabetik ayak enfeksiyonu tanısı ile takip ve tedavi edilen 40 hastada (21 erkek, 19 kadın ve ortalama yaş: 54.8 ± 18.0 yıl) enfeksiyonu kolaylaştıran nedenler, enfeksiyon ajanları, tedavi ve prognoz ile ilgili bulgular prospektif olarak incelendi.

Hastaların diabetik ayak yaraları Wagner klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı (Tablo 10).

Tablo 10. Wagner Klasifikasyonu

Grade 0 ülserasyon:	Açık lezyon yok
Grade 1 ülserasyon:	Yüzeysel lezyon
Grade 2 ülserasyon:	Tendon ve kemiğe kadar lezyon var, ayrıca sınırlı sellülit var.
Grade 3 ülserasyon:	Tendon ve kemikte lezyon var, abse, osteomyelit var.
Grade 4 ülserasyon:	Lokal gangren
Grade 5 ülserasyon:	Tüm ayakta gangren

Hastaların geniş hikayeleri alınarak, sistemik muayeneleri yapıldıktan sonra hemoglobin(gr/dl), hematokrit(%), beyaz küre(/mm³), trombosit(/mm³), BUN(mg/dl), kreatinin(mg/dl), Sodyum(Na, mEq/L), Potasyum(K, mEq/L), Klorür (Cl, mEq/L), HDL kolesterol(mg/dl), LDL kolesterol (mg/dl), total kolesterol(mg/dl), trigliserit(mg/dl), total lipid (mg/dl), total protein(g/dl), albumin(gr/dl) ve HbA_{1c} (mg/dl) değerlerine bakıldı. Esbach yöntemi ile 24 saatlik

idrarda protein miktarı (gr/gün) araştırıldı. Protein negatif tespit edilen hastalarda mikroalbuminüri bakıldı (İdrarda albumin \leq 30 mg/24 saat normal, 31-299 mg/24 saat mikroalbuminüri, \geq 300 mg/24 saat ise makroalbuminüri olarak adlandırıldı). Kreatinin klerensleri (ClCr ml/dk) hesaplandı.

Periferik nöropati tanısı için Elektromyografi (EMG), otonomik nöropati tanısı için otonom sinir sistemi fonksiyon testleri yapıldı (a: valsalva manevrasında hastanın manometreyi 15 saniye 40 mmHg'de tutması sağlanarak valsalva oranına bakıldı. Kalp hızı cevabı \geq 1.21 normal, $<$ 1.21 anormal olarak kabul edildi. b: postural hipotansiyon testinde ani ayağa kalkmakla kan basıncı cevabına bakıldı. Sistolik kan basıncında 10 mmHg ve altında azalma normal, 11-29 mmHg azalma borderline, 30 mmHg ve üzerinde düşme ise anormal olarak değerlendirildi. c: Handgrip testinde handgrip aleti kullanıldı. Hastalardan üç kez maksimal kuvvet harcayarak cihazı sıkmaları istendi. Elde edilen değerlerin aritmetik ortalamasının üçte biri submaksimal değer olarak kabul edildi. Daha sonra elde edilen bu değer düzeyindeki basıncı hastaların 3 dakika süre ile uygulamaları istendi. Bu sırada birer dakika süre ile kan basıncı ve nabız ölçümleri yapıldı. En son olarak cihazı bıraktıktan sonra ölçümler tekrarlandı. Test esnasında diastolik kan basıncında \geq 16 mmHg artış normal, 11-15 mmHg artış borderline, 10 mmHg ve altındaki artış değerleri patolojik olarak kabul edildi).

Hastalara arteryel lezyonu olup olmadığını anlamak için ülser olan ekstremitelere Doppler USG yapıldı.

Osteomyelit yönünden düz radyografi çekildi.

Tüm hastaların göz ve nörolojik muayeneleri uzmanlar tarafından yapıldı.

Hastaların ülserlerinden uygun tekniklerle (swab, yara tabanından kazıntı, açık yarası olmayanlardan aspirasyon) yara kültürleri alındı. Kültür sonuçlarına göre invitro antibiyogramları yapıldı. Sonuçlara göre uygun antibiyotik başlandı (intravenöz).

Hastalar uygulanan sistemik antibiyotik tedavisine ilave olarak lokal tedavinin

etkinliğini araştırmak için 2 gruba ayrıldı. Her iki grupta gereken sıklıkta cerrahi debridman yapıldıktan sonra 1. gruptakilere (19 hasta, ortalama yaş: 58.2 ± 8.7 yıl) günde iki kez olmak üzere enfekte bölge serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra rifampisin ve nitrofurazon ile meç yapılarak yara kapatıldı. 2. gruptakilere ise (21 hasta, ortalama yaş: 51.9 ± 11.3 yıl) yine günde iki kez yara serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra sadece rifampisin ile meç yapılarak yara kapatıldı. Uygulanan sistemik ve lokal antibiyotik tedavisine cevabın değerlendirilmesi için beyaz küre takibi, vücut ısısı takibi ve periyodik yara kültürleri yapıldı. Beyaz küre sayısının yüksek seyretmesi, ateşin mevcudiyeti, direk grafilerde kemikte enfeksiyon bulgularının olması ve enfeksiyon odağının genişlemesi tedaviye yetersiz cevap olarak kabul edildi. Bu hastalarda amputasyona karar verildi. Amputasyon kararı endokrinolog ve ortopedist tarafından birlikte alındı.

Tüm hastalara hastanede yatışları süresince yoğun insülin tedavisi verildi.

Verilerin istatistiki analizi (mean) \pm Standart sapma (SD) olarak student t testi ve x^2 testi ile karşılaştırıldı, $p < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 40 hastanın 21 tanesi (%52.5) erkek (ortalama yaş: 54.5 ± 24.3 yıl, sınırlar 30-67 yıl), 19 tanesi (%47.5) kadın (ortalama yaş: 55.2 ± 11.2 yıl, sınırlar 37-80 yıl) olup ortalama hastanede yatış süresi 49.8 ± 36.9 gün (sınırlar 7-180 gün) idi.

Hastaların eğitim durumları tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. 40 hastanın eğitim durumları

Sayı	Eğitim Durumu	Yüzde(%)
1	Okuma yazması yok	2.5
30	İlkokul mezunu	75.0
7	Ortaokul, lise	17.5
2	Üniversite	5.0

40 hastanın 21 tanesi Adana içinden, 19 tanesi ise Adana çevresindeki illerden başvurdu.

40 hastanın 8'inin diabetik ayak yarası nedeniyle daha önce tedavi gördüğü öğrenildi. Bu 8 hastanın 4 tanesinde (%50) uygulanan tedaviye yanıt alınamadı ve amputasyon yapıldı. İlk kez diabetik ayak enfeksiyonu ile gelen hastalarda ise tedaviye yanıtızsızlık ve amputasyon oranı %31.25 (10/32) idi. Aralarında istatistiki olarak fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Toplam 40 hastanın bulguları tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. 40 Hastada Değerlendirilen Parametreler

Bulgu	Sayı(n)	(%)
Nefropati(esbach > 0.5 gr/24 saat)	28	70.0
Otonomik nöropati	21	52.5
PNP	37	92.5
Osteomyelit	21	52.5
Doppler ile arteriyel akımda azalma	21	52.5
Anemi	22	55.0
HbA ₁ C yüksekliği	32	80.0
Retinopati	36	90.0
Amputasyon sayısı(muhtelif seviyelerden)	14	35.0
Hipertansiyon	12	30.0

Hastalarda ortalama DM süresi 12.6 ± 7.6 yıl(sınırlar 1-38 yıl) idi.

Uygulanan lokal tedavi yönünden 2 gruba ayrılan hastaların ayak yaralarının grade'leri tablo 13'de görülmektedir.

Tablo 13. Grup I ve Grup II'deki diabetik ayak yaralarının gradelerinin karşılaştırılması

Grade	Grup I (n = 19)		Grup II (n = 21)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
O	-	-	-	-
I	8	42.1	8	38.0
II	1	5.2	1	4.7
III	8	42.1	11	52.3
IV	1	5.2	1	4.7
V	1	5.2	0	0

Her iki grup arasında grade bakımından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu($p > 0.05$).

Grup I ve Grup II hastalar arasında hastanede yatış süresi, osteomyelit sıklığı ve amputasyon oranları açısından farklılık bulunamadı (Tablo 14).

Tablo 14. Grup I ve Grup II hastaların genel bulguları

	Grup I	%	Grup II	%	p
Hasta Sayısı	19		21		$p > 0.05$
Yatış Süresi(gün)	49.0±39.3		50.6±34.8		$p > 0.05$
Yaş ortalaması	58.2±8.7		51.9±11.3		$p > 0.05$
Osteomyelit	10	52.6	11	52.3	$p > 0.05$
Arterlerde akım azalması	11	57.8	10	47.6	$p > 0.05$
PNP	17	89.4	20	95.2	$p > 0.05$
Amputasyon	7	36.8	7	33.3	$p > 0.05$
	[2 hastada diz altı 1 hastada transmetatarsal 3 hastada parmak(1 veya daha çok parmak) 1 diz üstü]		[3 hastada diz altı 1 hastada transmetatarsal 3 hastada parmak(1 veya daha çok parmak)]		

Grup I hastaların 8(%42.1), Grup II hastaların ise 11'inde(%52.3) arteryel doppler normal bulundu. Diğer hastalarda muhtelif düzeylerde arteryel kan akımında azalma saptandı. EMG tetkikleri ise Grup I'de 2 hasta(%10.5), grup II'de ise 1(%4.7) hastada normal bulundu(Tablo 15 ve 16). Diğer hastalarda PNP bulguları mevcut idi. Grup I'de hem arteryel stenoz hemde PNP mevcut olan hastalardan (n=10) 5 tanesinde (%50) değişik seviyelerden amputasyon yapılırken Grup II'de arteryel stenoz ve PNP olan 9 hastanın 4'ünde (%44) amputasyon gerekti.

Tablo 15. Grup I'de hastaların doopler USG ve EMG sonuçları

	Doopler USG	EMG	Amputasyon
1	Sol alt ekstremitede ATP ve ADP'de akım %50 az	Mix PNP	Diz altı
2	Sol alt ekstremitde, ATP ve ADP'de akım azalmış	Mix PNP	-
3	Sol alt ekstremitde, ATP ve ADP'de akım azalmış	Mix PNP	-
4	Normal	Mix PNP	-
5	Sol alt ekstremitde, ADP'de akım azalmış	Normal	-
6	Bifurkasyon ve sol ana iliak düzeyde kısmi tıkanıklık	Mix PNP	Diz altı
7	Sağ ATP ve ADP'de akım azalması	Mix PNP	Sağ 2. parmak amputasyonu
8	Sol ATP düzeyinde akımda azalma	Mix PNP	Sol 2.3.parmak amputasyonu
9	Normal	Mix PNP	Transmetatarsal amputasyon
10	Normal	Mix PNP	-
11	Normal	PNP	-
12	Normal	Normal	-
13	Sağ ATP'de akım yok	Mix PNP	-
14	Normal	Mix PNP	3.parmak amputasyonu
15	Normal	Mix PNP	-
16	Sağ femoral arterde %20 darlık, sağ ATP'de akım yok	Mix PNP	-
17	Normal	PNP	-
18	Sağ ATP ve ADP'de akım yok	PNP	Diz üstü amputasyon
19	Sol ATP ve ADP akım azalması	PNP	-

PNP: Polinöropati ATP: Arteria tibialis posterior ADP: Arteria dorsalis pedis

Tablo 16. Grup II'de hastaların doopler USG ve EMG sonuçları

	Doopler USG	EMG	Amputasyon
1	Sol ATP ve ADP de akım az	PNP	-
2	Normal	PNP	-
3	Sağ ATP'de akım az	PNP	2. parmak amputasyonu
4	Normal	PNP	-
5	Normal	PNP	Diz altı
6	Sol distal a.femoralis proksimal poplitealde akım azalması	PNP	-
7	A.femoralis proksimalinde atherem plağı ATP'de akım yok	PNP	Diz altı
8	Normal	PNP	-
9	Normal	PNP	1.ve 2. parmak
10	İliak bifurkasyonda,femoral arter ve popliteal arterlerde atherom plakları solda ATP ve ADP'de akım azalması	Normal	-
11	Normal	PNP	-
12	Normal	PNP	-
13	Normal	PNP	-
14	Sağ ATP ve ADP'de %50'den fazla stenoz	PNP	-
15	Sol ATP ve ADP'de %50 stenoz	PNP	-
16	Sol ATP ve ADP'de %50'den fazla stenoz	PNP	-
17	Sol ADP'de %50 stenoz	PNP	2. parmak
18	Normal	PNP	-
19	Normal	PNP	Transmetatarsal
20	Normal	PNP	-
21	Sol ana iliak'da %50'den fazla stenoz ATP'de stenoz	PNP	Diz altı

PNP: Polinöropati ATP: Arteria tibialis posterior ADP: Arteria dorsalis pedis

40 hastanın 14 tanesine (%35) muhtelif düzeylerden amputasyon uygulandı (Tablo 17). Bunlardan 7 tanesi (%50) Grup I, 7 tanesi de (%50) Grup II'de idi.

Tablo 17. Hastalarda amputasyon seviyeleri

Amputasyon Yeri	Sayı
Dizaltı	5
Dizüstü	1
Transmetatarsal	2
Parmak (1 veya daha çok)	6

Ampute olan ve ampute olmayan hastaların ayak yaralarının klasifikasyonu Tablo 18'de verilmiştir

Tablo 18. Ampute olan ve olmayan hastaların Wagner Klasifikasyonuna göre sınıflandırılması

Grade	<u>Amputasyon yapılan</u>		<u>Amputasyon yapılmayan</u>	
	Sayı	%	Sayı	%
O	-	-	-	-
I	-	-	16	61.5
II	-	-	2	7.6
III	11	78.5	8	30.7
IV	2	14.2	-	-
V	1	7.1	-	-

Amputasyon yapılan ve yapılmayan hastaların biyokimyasal tetkikleri ve genel özellikleri karşılaştırıldığında anemi, osteomyelit mevcudiyeti ve hastanede yatış süresinin uzunluğu amputasyon yapılanlarda, yapılmayanlara göre daha belirgin idi ($p < 0.05$, $p < 0.01$ ve $p < 0.05$). Bakılan diğer parametreler arasında istatistiki farklılık bulunamadı (Tablo 19).

Amputasyon gereken grubun tamamında ayak yaraları Wagner klasifikasyonuna göre grade III ve üzerindeydi. Amputasyon gerekmeyen grupta ise hastaların çoğunluğu grade I ve grade II idi.

Hastaların yara kültürlerinde en sık izole edilen mikroorganizmalar *Enterococcus faecalis* (%32.5) ve *S.aureus*'tu (%27.5) (Tablo 20). Yapılan antibiyogramlarda *Enterococcus faecalis* üreyen hastaların en duyarlı olduğu antibiyotik Siprofloksasin (%76.9), *S.Aureus* üreyen hastaların ise vankomisin (%100) idi (Tablo 21).

Tablo 19. Ampute olan ve olmayan hastaların bulguları

Bulgu	Ampute Olan (14 hasta)		Ampute Olmayan (26 hasta)		
	Sayı	%	Sayı	%	p
Tip II DM	10	71.4	22	84.6	>0.05
Tip I DM	4	28.5	4	15.3	>0.05
HT	4	28.5	8	30.7	>0.05
Sigara içen	3	21.4	6	23.0	>0.05
Anemi	11	78.5	11	42.3	<0.05
Osteomyelit	13	92.8	8	30.7	<0.01
Doopler USG ile arteryel akım azalması	9	64.2	12	46.1	>0.05
PNP	14	100	23	88.4	>0.05
HbA1C yüksekliği	13	92.8	19	73.0	>0.05
Kolesterol yüksekliği	4	28.5	9	34.6	>0.05
Total lipid yüksekliği	4	28.5	6	23.0	>0.05
LDL yüksekliği	4	28.5	9	34.6	>0.05
TG yüksekliği	8	57.1	12	46.1	>0.05
Albumin düşüklüğü	12	85.7	18	69.2	>0.05
Esbach (+)	9	64.2	19	73.0	>0.05
Orthostatik hipotansiyon testi bozuk veya borderline bozuk	7	50.0	14	53.8	>0.05
DM süresi (yıl)	14.0±6.2		11.9±8.4		>0.05
Yaş ortalaması (yıl)	53.0±10.6		58.8±10.3		>0.05
Yatış süresi (gün)	66.3±47.3		40.8±26.3		<0.05
Retinopati	14	100	22	84.6	>0.05
Kadın hasta sayısı	7	50.0	12	46.7	
Erkek hasta sayısı	7	50.0	14	53.8	

HT: Hipertansiyon

PNP: Polinöropati

TG: Trigliserit (normal değeri: 35-165 mg/dl)

Kolesterol normal değeri: 125-300 mg/dl

Total lipid normal değeri: 350-750 mg/dl

LDL kolesterol normal değeri: 80-150 mg/dl

Albumin normal değeri: 3.5-5.5 gr/dl

Tablo 20. 40 hastada izole edilen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Sayı	%
Enterococcus faecalis	13	32.5
S. Aureus	11	27.5
E.Coli	6	15.0
Pseudomonas aeruginosa	3	7.5
Proteus mirabilis	2	5.0
Strep. pyogenous	1	2.5
Bacteriodes fragilis	1	2.5
Acinobacter calcoaceficus	1	2.5
Citrobacter frundii	1	2.5
Klebsiella	1	2.5

Tablo 21. En çok görülen mikroorganizmaların antibiyotik testleri, duyarlılık sonuçları (enterococcus faecalis, S.aureus için)

Antibiyotik	Enterococcus faecalis(13)		S. aureus (11)	
	Duyarlı sayı	%	Duyarlı sayı	%
Vankomisin	5	38.4	11	100
Siprofloksasin	10	76.9	6	54.5
Gentamisin	8	61.5	6	54.5
Trimetoprim/Sulfametoksazole	4	30.7	6	54.5
Seftriakson	7	53.8	4	36.3



Resim 1. Makroanjyopatisi, osteomyeliti ve polinöropatisi olan bir diabetik hastanın ayak enfeksiyonu. Hastanın 2. parmağı ampute edildi (Daha önce diabetik ayak enfeksiyonu nedeni ile 3. ve 4. parmak amputasyonu yapılmış).



Resim 2. Aynı hastanın diabetik ayağının iyileşmiş hali

TARTIŞMA

Diabetes Mellitus insülin salgılanmasında yetersizlik yada insüline periferik rezistans ile oluşan, kronik komplikasyonlar ile seyreden ve hastalarda mortalite ve morbiditeye neden olan kronik bir hastalıktır. Başlıca kronik komplikasyonları nöropati, nefropati, retinopati ve makroanjiopatidir. Komplikasyonların ortaya çıkması glukoz regülasyonu ve diabetin süresi ile yakından ilişkilidir. Çalışmamızda kronik komplikasyonlardan nöropati %92.5, belirgin nefropati %70, retinopati %90 ve makroanjiopati %52.5 oranında görülmüştür. Nöropati ile mikro ve makroanjiopatinin gelişmesine katkıda bulunduğu diabetik ayak ülserleri hastalar için diabetin diğer komplikasyonlarına göre en uzun ve en pahalı hastanede kalma nedeni olup, diabetik hastaların yaklaşık %47'sinde hospitalizasyon nedenidir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. İsveç'te yapılan bir çalışmada diabetik ayak ülserlerinin görülme yaşı ortalama 66 olarak bildirilmektedir [75]. Amerika'da ise 50-70 yaş arasında sık görüldüğü bildirilmektedir [6]. Bizim çalışma grubumuzun yaş ortalamasının (yaş ortalaması 54.8 ± 18.0 yıl) literatür verilerine göre alt sınırdan olmasının nedeninin bizim hastalarımızın batı toplumu hastalarına göre kültür, eğitim ve sosyo-ekonomik düzeylerindeki gerilik ve sağlık hizmetlerindeki yetersizlik ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Hastalarımızın %77.5'inin ilköğretim mezunu ve altı eğitimde olması ve çoğunun kırsal kesimden gelmesi bu düşüncemizi desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda ayak ülserlerinin daha çok NIDDM'li hastalarda görüldüğü bildirilmektedir [5,54,90,97]. Bizim hastalarımızın da 32 tanesi (%80) NIDDM, 8 tanesi ise (%20) IDDM idi.

Diabetik ayak ülserleri hastalarda batı toplumlarında diabet tanısından itibaren 18 yıl ve üzerinde görüldüğü bildirilmektedir [34]. M.Cemil Savaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 14.4 yıl olarak bildirilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda ise bu rakam 12.6 yıl idi. Bizim toplumumuzda batı toplumlarına göre

ayak ülserlerinin daha erken görülmesinin yine sosyo-ekonomik düzey, eğitim ve sağlık hizmetlerindeki farklılıklar ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Yine bizim hastalarımızın hastanede yatış süreleri (ortalama 49.8 ± 36.9 gün) literatür verilerine göre (ortalama 20-40 gün) aynı nedenlerden dolayı biraz daha fazla bulunmuştur [1,34,35,54].

Önceleri diabetik ayak ülserlerinin nedeni olarak sadece vasküler bozukluklar gösterilirken, bugün artık sensoryal ve otonomik nöropatinin de ayak ülseri etyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir [22]. Literatürde diabetik ayak ülseri olan hastaların %55-94'ünde periferik polinöropati ve %16-40'ında otonomik nöropati mevcudiyeti bildirilmektedir [5,22-26,85]. Bizim hastalarımızda da benzer şekilde PNP %92.5 (37/40 hasta), otonomik nöropati ise %52.5 (21/40 hasta) olarak tespit edilmiştir. Yine hastalarımızın %52.5'inde (21/40) ise vasküler bozukluk olduğu görülmüştür.

Osteomyelit diabetik ayak enfeksiyonlarında görülebilen tedavisi oldukça zor ve sıklıkla hastalarda amputasyon gerektiren bir durumdur. Klinik enfeksiyon bulguları ile birlikte düz kemik grafilinde periostal reaksiyon, kortikal düzensizlik ve demineralizasyon ile litik lezyonların görülmesi osteomyelit tanısında önemlidir. Diabetik ayak enfeksiyonlarında %13-64 oranında görüldüğü bildirilmektedir [60,61]. Bizim hastalarımızın %52.5'inde (21/40 hasta) osteomyelit tespit edilmiştir.

Hastalarımızın %70'inde belirgin proteinüri (>0.5 gr/24 saat), geri kalan %30'unda mikroalbuminüri tespit ettik. Yine hastalarımızın %75'inde hipoalbuminemi saptadık. Bunun enfeksiyon nedeni ile karaciğerde yetersiz sentez, beslenme bozukluğu ve nefropati nedeni ile üriner kayba bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Diabetik ayak enfeksiyonlarında etken mikroorganizmaların tespiti ve uygun antibiyotik verilmesi, tedavinin başlıca kuralıdır. Joseph LW ve Benjamin AL'nin yaptıkları çalışmalarda ayak enfeksiyonlarında en sık üretilen mikroorganizmalar S.aureus ve Enterococcuslardır [54,55,56]. Verilecek antibiyotik konusunda

literatürde değişik görüşler olmakla birlikte vankomisin, sefalosporinler, siprofloksasin, klindamisin ve ampisillin/sulbaktam en çok önerilenlerdir [58,69,71]. Bizim hastalarımızda yaklaşık %60'ında yara kültürlerinde S.aureus ve Enterococcus faecalis tespit edildi. Yapılan antibiyogramlarda S.aureus'un vankomisine duyarlılığı %100, Enterococcus faecalis'in siprofloksasine duyarlılığı ise %77 civarında bulundu. Bu sonuçların ışığı altında biz diabetik ayak enfeksiyonu ile yatırılan hastalarda kültür ve antibiyogram sonuçları çıkıncaya kadar ampirik tedavi olarak vankomisin+siprofloksasin verilmesini ve direk grafide gaz görüntüsü mevcut ise ilave olarak klindamisin başlanmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

Sistemik antibiyotik tedavisine ek olarak uygulanması gereken lokal antimikrobiale seçimi konusunda literatürde değişik öneriler bildirilmiştir. Bunlardan bazıları povidon-iodin, hidrojen peroksit, A, C, E vitaminleri, benzoil peroksit, basitrasin, insülin, growth hormon, fibroblast büyüme faktörü ve insülin like growth faktördür [35,52,53]. Bazı çalışmalarda ise antiseptik solüsyonların bakterileri öldürürken fibroblastları da yok edebileceği ve ayrıca mikroorganizmaların üremesi için iyi bir ortam oluşturabileceği bildirilmektedir [62,65,68,93]. Bizim çalışmamızda sistemik antibiyotik tedavisine ek olarak uygulanan lokal pansumanda kullanılan maddeler açısından iki gruba ayrılan hastalar (Grup I= Rifampisin+Nitrofurazon, Grup II= Rifampisin) arasında hastanede yatış süresi, enfeksiyonun kontrolü ve amputasyon sayıları bakımından anlamlı bir fark bulunamadı ve lokal pansuman olarak sadece rifampisin kullanılmasının yeterli ve etkili olduğu düşünüldü.

Toplam 40 hastadan 14 tanesinde (%35) uygulanan sistemik+lokal antimikrobiyal tedaviye yanıt alınamadı ve muhtelif düzeylerden amputasyon yapıldı. Amputasyon yapılan hastalar ile yapılmayan hastalar arasında yaş, cins, diabetin tipi ve süresi yönünden farklılık bulunmadı (Tablo 19). Ancak amputasyon gereken hastaların hastanede yatış süreleri (ortalama 66.3 ± 47.3 gün) diğerlerine göre (40.8 ± 26.3 gün) anlamlı olarak uzun idi ($p < 0.05$). Amputasyon sonrası gelişen

güçük enfeksiyonunun tedavisi ve amputasyon kararı vermeden önce tüm medikal yöntemlerin denenmesi için geçen zaman bu uzunluğun nedeni olabilir. Çalışmamızdaki bir diğer tespitimiz tedavi öncesi hastalardaki ayak ülseri ve enfeksiyonun ağırlığı ile amputasyon gereksinimi arasındaki ilişki idi. Hastaların ayak lezyonları Wagner klasifikasyonuna göre sınıflandırıldığında amputasyon yapılan hastaların tamamının Grade III ve üzeri, amputasyon gerekmeyen hastaların ise %30.7'sinin Grade III, diğerlerinin ise Grade I (%61.5) ve Grade II (%7.6) olduğu görüldü. (Tablo 18).

Osteomyelit amputasyon yapılan hastalarda %92.8 (13/14 hasta) oranında görülürken amputasyon yapılmayan hastalarda bu oran %30.7 (8/26 hasta) idi. Farklılık istatistik olarak anlamlı idi ($p < 0.01$). Yapılan bir çalışmada osteomyeliti olan 51 diabetik hastada cerrahi debridman, drenaj ve sistemik antibiyotik tedavisini içeren 4 haftalık yoğun tedavi sonrası amputasyon riskinin azaldığı bildirilmiştir[70]. Ayrıca osteomyelit tedavisinde antibiyotiğin enfekte dokuya direkt olarak enjekte edilmesinin yararlı olabileceği de bildirilmiştir[61]. Osteomyelit tespit edilen hastalarda amputasyon için acele edilmemesini, iyi bir glisemik kontrole ilave olarak enfeksiyonun drenajı, gerekli cerrahi debridman, sistemik ve topikal antibiyotik tedavisinin amputasyon riskini önleyebileceğini en azından amputasyon seviyesini azaltacağını düşünüyoruz.

Toplam 40 hastanın 22'sinde (%55) anemi tespit edilir iken bu oran amputasyon yapılanlarda %78.5 (11/14 hasta) amputasyon yapılmayanlarda ise %42.3 (11/26 hasta) idi ($p < 0.05$). Anemi zaten mikro ve makroanjyopati nedeniyle yetersiz kanlanan lezyon bölgesinde doku perfüzyonunu daha da azaltıp doku hipoksisine neden olarak hem enfeksiyon oluşmasına katkıda bulunur, hemde yara iyileşmesini geciktirir. Biz anemi mevcudiyetinin diabetik hastalarda hem ülser gelişmesini hemde amputasyon riskini arttıran bir neden olduğunu, aneminin nedeninin tespiti ve uygun tedavisinin de hastaların genel yönetiminde önemli olduğunu düşünüyoruz.

Diabetik hastalarda enfeksiyon tedavisi için en önemli kurallardan bir tanesi hastanın hiperglisemisinin kontrol altına alınmasıdır. Hiperglisemi varlığında lökosit fonksiyonları bozularak enfeksiyonlara eğilim artar [16]. Glisemi izleminde önemli kriterlerden bir tanesi de glukohemoglobin (HbA_{1C}) ölçümleridir. Glukohemoglobin bir kez oluştuktan sonra eritrositin yaşam süresi boyunca eritrositin içinde kalır ve geriye dönük 2-3 aylık bir süredeki glisemi için fikir verir [98,99,100]. Hasta grubumuzun %80'inde (32/40 hasta) HbA_{1C} değerlerini yüksek bulduk. Yine amputasyon yapılan hastalarda da (%92.8), yapılmayanlara göre (%73.0) HbA_{1C} değerlerinin yüksek olması hipergliseminin hem ayak enfeksiyonu gelişimine hemde amputasyon riskine olumsuz katkıda bulunduğu şeklindeki düşüncemizi desteklemektedir.

Diabetin kronik komplikasyonlarından mikro ve makro-anjiopati hastalarda iskemik ayak ülserlerinin en önemli nedenidir [29]. Biz 40 hastalık çalışma grubunun %52.5'inde (21/40 hasta) arteryel akımda değişik derecelerde azalma tespit ettik. Bu oran amputasyon yapılanlarda %64.2 (9/14 hasta), amputasyon yapılmayanlarda ise %46.1 (12/26 hasta) idi ($p > 0.05$). Arteryel akımda azalma tespit edilen hastalarda anjiyografi yapılarak lezyonun tespit edilmesi ve uygun hastalarda anjioplasti, arteryel rekonstrüksiyon ya da açık veya kimyasal sempatektomi yapılmasının iskemiye düzeltereği ve yara iyileşmesine katkıda bulunacağı bildirilmektedir [40,48,76,96].

Diabetin diğer bir kronik komplikasyonu olan periferik ve otonomik nöropati hastalarda görülen ayak ülserlerinin en sık nedenidir [24-27, 39,50,85]. Newrick ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada diabetik nöropatisi olan 74 hastalık bir grupta 29 hastada (%39.1) geçirilmiş yada mevcut ayak ülseri tespit edilmiştir [102]. Biz hastalarımızda amputasyon yapılanlar ile yapılmayanlar arasında nöropati açısından bir fark bulamadık ancak toplam hasta grubunun %92.5'inde (37/40 hasta) EMG ile nöropati tespit edilmesi literatür bulgularına benzer şekilde nöropatinin diabetik ayak ülseri gelişiminde önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

ÖZET

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Endokrinoloji kliniğinde 1992-1994 yılları arasında, diabetik ayak enfeksiyonu nedeni ile takip edilen hastalarda diabetik ayak enfeksiyon oluşumuna yol açan ve amputasyon riskini arttıran nedenlerin araştırılması, ayrıca diabetik ayak enfeksiyonuna yol açan mikroorganizmaların tespiti ile lokal ve sistemik tedavinin yara iyileşmesine katkılarının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada toplam 40 vaka yer aldı. Bunların 21 tanesi erkek (%52.5), 19 tanesi kadındı (%47.5). 40 hastanın yaş ortalaması 54.8 ± 18.0 yıl olarak tespit edildi.

Çalışmamız sonucunda diabetik ayak yarası oluşumunda en önemli faktörlerin diabetik nöropati varlığı, arteriyel akım azalması, hastaların diabetik ayak konusunda bilgisizliği, diabet regülasyonunun iyi yapılmaması ve anemi olduğunu tespit ettik.

Amputasyon riskini arttıran nedenleri, osteomyelit, arteriyel akım azalması, anemi, diabetin yetersiz regülasyonu ve yara grade'inin yüksek olması olarak tespit ettik. İyi bir debridmandan sonra lokal pansuman olarak rifampisin ile pansumanın iyi bir seçenek olduğuna karar verdik.

Diabetik ayakta en çok üreyen mikroorganizmaları *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus* olarak tespit ettik. Antibiyogram sonuçlarına göre kültür ve antibiyogram sonuçları çıkıncaya kadar vankomisin + siprofloksasin tedavisinin uygun bir seçenek olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak öneriler:

1)Hastalar diabet ve diabetik ayak konusunda eğitim programına tabi tutulmalı,

2)Chiropradist ve hastalarla ilgilenen hemşire eğitilmeli,

3)Hastalara uygun ayakkabı seçilmeli,

4)Uygun debridman ve lokal tedavi yapılmalı, sistemik antibiyotik tedavisi yapılmalı,

5)Arteryel dolaşım bozukluğu tespit edilen hastalara arteryel rekonstrüksiyon, anjioplasti veya sempatektomiden uygun olanı yapılmalı,

6)Osteomyelit araştırılmalı ve etkin tedavisi yapılmalı,

7)Diabet regülasyonu konusunda hekim daha dikkatli davranmalı,

Bunlara uyulduğu takdirde hem diabetik ayak oluşması hemde amputasyon riski azalacaktır.



KAYNAKLAR

1. De Leeuw I. Overview of diabetes mellitus and its complications. The Diabetic foot, Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot, Noordwijkerhout (The Netherlands). Excerpta Medica 3-4 May 1991: 3-8
2. Gerken KL, Lente FV. Effectiveness of screening for diabetes. Arch Pathol Lab Med 1990; 114: 201-203.
3. La Porte RE, Tajima N, Akerblom HK, et al. Geographic differences in the risk of insulin-dependent diabetes mellitus: the importance of registries. Diabetes Care 1985; 8(suppl 1): 101-7.
4. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, et al. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. New Engl J Med 1987; 317: 1390-8.
5. Savaş MC, Sözen T, Bayraktar M. Diabetik ayaklı 83 hastanın incelenmesi. Türk Diabet Yıllığı 1994-1995, 10: 127-131.
6. Petit WA. Chronic complications of diabetes mellitus: practical issues for primary care providers. Connecticut Medicine 1991; 55: 654-659.
7. Krolewski AS, Barzilay J, Warram JH, et al. Risk of early onset proliferative retinopathy in IDDM is closely related to cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes 1992; 41: 430-37.
8. Rand LI, Krolewski AS, Aiello LM, et al. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. N Eng J Med 1985; 313: 1433-1438.

9. Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Sorbitol, phosphoinositides and sodium potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Eng J Med* 1987; 316: 599-606.
10. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
11. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835.
12. Gall MA, Rossing P, Skott P, et al. Prevalence of micro-and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655-661.
13. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 736-741.
14. Hotta O, Taguma Y, Mitsuoka M, et al. Urinary albumin excretion in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus in an early microalbuminuric stage. *Nephron* 1991, 58: 23-26.
15. Uusitupa M, Siitonen O, Penttila I, et al. Proteinuria in newly diagnosed type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 191-194.
16. Rasmussen BF, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin dependent diabetes. *Lancet* 1986; 6: 1300-1304.
17. Mogenson CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 9: 356-60.

18. Microalbumuria Collaborative Study Group. Microalbuminuria in type I diabetic patients: prevalence and clinical characteristics. *Diabetes Care* 1992; 15: 495-501.
19. Mogenson CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
20. O'Brien IAD, Corrall RJM. Epidemiology of diabetes and its complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1619-1620.
21. Eving DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-98.
22. Bertelsman FW. Diabetic neuropathy. The Diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands). *Excerpta Medica* 3-4 May 1991; 18-23.
23. Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, et al. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980; 92(Part 2): 301-303.
24. Watkins PJ, Mackay JD. Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980; 92(Part 2): 304-307.
25. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effect in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980; 92 (part 2): 308-311.
26. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285: 916-18.

27. Waxman SG. Pathophysiology of nerve conduction: relation to diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980; 92(Part 2): 297-301.
28. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinant of coronary artery disease in IDDM. *Am J Cardiol* 1987; 59: 750-5.
29. Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetes from 14 centers. The WHO multinational study of vascular disease in diabetics *Diabetologia* 1985; 28: 615-40.
30. Ganda OM P. Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes* 1980; 29: 931-39.
31. Members of the Working Group on Hypertension in Diabetes. Statement on hypertension in diabetes. *Diabetes Care* 1987; 10: 764-776.
32. LoGerfo FW, Coffman JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes: implications for foot care. *N Engl J Med* 1984; 311: 1615-1619.
33. Bell PRF. Vascular disease in the diabetic patient. *The Diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands). Excerpta Medica* 3-4 May 1991; 24-34.
34. Bridges RM, Deitch EA. Diabetic foot infections: pathophysiology and treatment. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 537-555.
35. Grunfeld C. Diabetic foot ulcers: etiology, treatment, and prevention. *Adv Intern Med* 1991; 37: 103-133.
36. Gibbons GW. Vascular surgery. *The Diabetic Foot Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands) Excerpta Medica* 3-4 May 1991; 117-124.

37. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513-521.
38. Lithner F. Epidemiology and economic impact of the diabetic foot- a major health care problem. *The Diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands) Excerpta Medica 3-4 May 1991; 9-17.*
39. Boulton AJM. The importance of abnormal foot pressure and gait in the causation of foot ulceration. *The diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands). Excerpta Medica 3-4 May 1991; 35-50.*
40. Van Andel GJ, Van Erp WFM, Krepel VM, et al. Percutaneous transluminal dilatation of the iliac artery: long term results. *Radiology* 1985; 156: 321-323.
41. Wegener WA, Alavi A. Diagnostic imaging of musculoskeletal infection: roentgenography; gallium, indium-labeled white blood cell, gammaglobulin, bone scintigraphy; and MRI. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 401-418.
42. Hietala SO. The role of the radiologist in the diagnosis and treatment of the diabetic foot. *The Diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands). Excerpta Medica 3-4 May 1991; 51-67.*
43. Belli AM, Cumberland DC, Myler RK, et al. Peripheral arterial occlusions: initial results from percutaneous angioplasty with a hybrid laser probe. *Radiology* 1990; 174: 447-9.
44. Jager KA, Phillips DJ, Martin RL, et al. Noninvasive mapping of lower limb arterial lesions. *Ultrasound Med Biol* 1985; 11: 515-21.

45. Kohler TR, Nance DR, Cramer MM, et al. Duplex scanning for diagnosis of aortoiliac and femoropopliteal disease: a prospective study. *Circulation* 1987; 76: 1074-80.
46. Banga JD. The vascular laboratory: noninvasive assessment of peripheral vascular disease in diabetes. *The Diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands) Excerpta Medica* 3-4 May 1991; 68-77.
47. Vogelberg KH, Konig M. Hypoxia of diabetic feet with abnormal arterial blood flow. *Clin Investig* 1993; 71: 466-470.
48. Cotton LT, Cross FW. Lumbar sympathectomy for arterial disease. *Br J Surg* 1985; 72: 678-83.
49. Bollinger A, Frey J, Jager K, et al. Patterns of diffusion through skin capillaries in patients with long term diabetes. *N Engl J Med* 1982; 307: 1305-10.
50. Brodsky JW, Schneidler C. Diabetic foot infections. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 473-89.
51. Harkless LB, Lavery LA, Johnson KF. Diabetic ulceration: classification and management. *The Diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands). Excerpta Medica* 3-4 May 1991; 78-82.
52. Lipsky BA. Diabetic foot infections: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *International J Dermatol* 1991; 30: 560-62.
53. American Diabetes Association 1991-1992. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1992; 15(suppl 2): 19-21.

54. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, et al. Outpatient management of uncomplicated lower extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 790-797.
55. Lambe DW, Ferguson KP. Microbial nature of diabetic foot infections. *The Diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands) Excerpta Medica* 3-4 May 1991; 83-97.
56. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, et al. Diabetic foot infections: bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1935-1940.
57. Krepel CJ, Gohr CM, Edmiston CE, et al. Anaerobic pathogenesis: Collagenase production by peptostreptococcus magnus and its relationship to site of infection. *J Infect Dis* 1991; 163: 1148-1150.
58. Bağrıaçık N, Ersanlı Z, Damcı T. Diabetik ayak. *Türk Diabet Yıllığı* 1994-1995; 10: 140-150.
59. Von Graevenitz A. Coagulase-negative staphylococci in wounds: pathogens or contaminants? *Infection* 1985;13:2-3.
60. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers: diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991; 266: 1246-1251.
61. Dillon RS. Successful treatment of osteomyelitis. and soft tissue infections in ischemic diabetic legs by local antibiotic injections and the end-diastolic pneumatic compression boot. *Ann Surg.* 1986; 204: 643-9.

62. Keyser JE. Foot wounds in diabetic patients: a comprehensive approach incorporating use of topical growth factors. *Postgraduate Medicine* 1992; 91: 98-104.
63. Knighton DR, Hunt TK, Thakral KK, et al. Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. *Ann Surg* 1982; 196: 379-388.
64. Knighton DR, Fiegel VD, Austin LL, et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds: successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg* 1986; 204: 322-330.
65. Hutchinson JJ, McGuckin M. Occlusive dressings: a microbiologic and clinical review. *Am J Infect Cont* 1990; 18: 257-268.
66. Ryan TJ. Careless use of nonsurgical therapy can worsen leg ulcers. *Skin Allergy News* 1985; 16: 6-7,
67. Eaglstein WH. Effect of occlusive dressing on wound healing. *Clin Dermatol* 1984; 2:107-11.
68. Keyser JE. Surgical debridement is often necessary to drain deep infection and to remove all necrotic tissue in diabetic foot wounds. *Postgraduate Medicine* 1992; 91: 105-109.
69. Jeffcoate WJ, Finch RG. Choice of antibiotic therapy in diabetic foot lesions. *The Diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands) Excerpta Medica* 3-4 May 1991; 98-107.

70. Bamberger DM, Daus GP, Gerding DN. Osteomyelitis in the feet of diabetic patients: long term results, prognostic factors, and the role of antimicrobial and surgical therapy. *Am J Med* 1987; 83: 653-60.
71. Peterson LR, Lissack LM, Canter K, et al. Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease or both. *Am J Med* 1989; 86: 801-808.
72. Larsen K, Holstein PE. Stress fractures as the cause of charcot feet. The Diabetic Foot. Proceedings of the First International symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands). *Excerpta Medica* 3-4 May 1991; 108-116.
73. Gibbons GW, Marcaccio EJ, Burgess AM, et al. Improved Quality of diabetic foot care, 1984 vs 1990: reduced length of stay and costs, insufficient reimbursement. *Arch Surg* 1993; 128: 576-581.
74. Holstein PE, Jorgensen B, Larsen K. Minor amputations on the feet in diabetic (with a note on major amputations). The Diabetic Foot. Proceeding of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands) *Excerpta Medica* 3-4 May 1991; 125-136.
75. Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, et al. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1989; 12: 373-378.
76. Edmonds ME, Blundell MP, Morris M, et al. Reduction in the number of major and minor limb amputations; impact of a new combined diabetic foot clinic. *Diabetologia* 1984; 27: 272A.

77. Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Persson U, et al. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting: an economic analysis of primary healing and healing with amputation. *J Intern Med* 1994; 235: 463-471.
78. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med* 1993; 233: 485-491.
79. Pinzur MS, Sage R, Stuck R, et al. Amputations in the diabetic foot and ankle. *Clin Orthop* 1993; 296: 64-67.
80. Foster AVM. The role of the chiropodist in diabetic foot care. *The Diabetic Foot. Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout (The Netherlands). Excerpta Medica* 3-4 May 1991; 137-149.
81. Malone JM, Snyder M, Anderson G, et al. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 1989; 158:520-523.
82. Kronsbein P, Mühlhauser I, Venhaus A, et al. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; 2: 1407-11.
83. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, et al. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: a 40-yr follow up study. *Diabetes Care* 1986; 9: 443-452.
84. Boulton AJM. The diabetic foot. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1513-1533.
85. The DCCT Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy: baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes* 1988; 37: 476-481.

86. Oyen WJG, Claessens AJM, Van Horn JR, et al. Scintigraphic detection of bone and joint infections with indium-III labeled nonspecific polyclonal human immunoglobulin G. *J Nucl Med* 1990; 31: 403-412
87. Shults DW, Hunter GC, McIntyre KE, et al. Value of radiographs and bone scans in determining the need for therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Am J Surg* 1989; 158: 525-9.
88. Maurer AH, Millmond SH, Knight LC, et al. Infection in diabetic osteoarthropathy: use of indium-labeled leukocytes for diagnosis. *Radiology* 1986; 161: 221-5.
89. Fishman SA. Diabetic osteomyelitis: long-term attempts at salvage with eventual mortality. *J Foot Surg* 1988; 27: 310-15.
90. Borrero E, Rossini M. Bacteriology of 100 consecutive diabetic foot infections and in vitro susceptibility to ampicillin/ sulbactam versus cefoxitin. *Angiology* 1992; 43: 357-61.
91. Christopher A, Sullivan N, Paparello S. Streptococcus sanguis bacteremia during ciprofloxacin therapy of a diabetic foot ulcer. *Am J Med* 1994; 96: 482-483.
92. Rinaldi F, Alberetto M, Pontiroli A. The diabetic foot. General considerations and proposal of a new therapeutic and preventive approach. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1993; 21: 43-9.
93. Joseph WS. Treatment of lower extremity infections in diabetics. *Drugs* 1991; 42: 984-996.
94. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 854-60.

95. Faris I, Tonnesen KH, Agerskov K, et al. Femoral artery pressure measurement to predict the outcome of arterial surgery in patients with multilevel disease. *Surgery* 1982; 92: 10-15.
96. LoGerfo FW, Gibbons GW, Pomposelli FB, et al. Trends in the care of the diabetic foot: expanded role of arterial reconstruction. *Arch Surg* 1992; 127: 617-621.
97. Sayinalp S, Bayraktar M, Erbaş T, ve ark. Diabetes mellituslu hastalarda kronik komplikasyonların değerlendirilmesi. *Türk Diabet Yıllığı 1994-1995*; 10: 54-57.
98. Altınbaşak Ş, Özer G. Tip I diabetes mellitusta glukohemoglobin düzeyleri. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1983; 8: 262-270.
99. Bar-Or D, Stern Z, Naparstek Y. Glycosylated hemoglobin late complications of diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1981; 304: 1607.
100. Küçükardalı Y, Haksever N, Tor H, ve ark. Oral glukoz tolerans testi ve glikozile hemoglobin arasındaki ilişki. *Türk Diabet Yıllığı 1994-1995*; 10: 50-53.
101. Olefsky JM. Diabetes Mellitus. In *Cecil textbook of Medicine*. 18 th Edit. Wyngaarden JB, Smith LH(pds). Philadelphia. W.B.Saunders Co. 1988: 1360-81.
102. Newrick PG, Boulton AJM, Ward JD. The distribution of diabetic neuropathy in a British clinic population. *Diabetes Res Pract* 1986; 2: 263-8.