

Diyabetik Ayak İnfeksiyonları

Diabetic Foot Infections

Dr. M. Bülent ERTUĞRUL^a

^aİnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. M. Bülent ERTUĞRUL
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Aydın,
TÜRKİYE
bertugrul@adu.edu.tr

ÖZET Diyabetik hastalarda ayak yaraları sık görülür ve bunlar sıklıkla infekte olur. Bu infeksiyonlar, önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye yol açarlar ve alt ekstremitte amputasyonlarının da en sık nedenidir. Genellikle periferik nöropatiye bağlı ayak ülserleri bu infeksiyonlar için en önemli yatıklaştırıcı faktördür. Değişik immünolojik bozukluklar ve periferik vasküler hastalıklar ikincil rol oynarlar. Bu infeksiyonların yönetimi için klinisyenlere yardımcı olmak üzere son yıllarda yayınlanmış kılavuzlar vardır. İnfeksiyonun etyolojik etkenlerinin neler olduğu iyi tanımlanmıştır. Diyabetik ayak infeksiyonlarında Gram pozitif koklar (özellikle *Staphylococcus aureus*) en sık rastlanılan patojenlerdir. Kronik yarası olan veya yakın zamanda antibiyotik kullanmış hastalarda Gram negatif çomaklar, iskemi veya gangren olması durumunda ise anaeroblar infeksiyon etkeni olabilirler. Ek olarak, bu hastalarda kemik infeksiyonu da önemli bir sorundur. Bu derlemede diyabetik ayak infeksiyonlarında patogenezi, sınıflama, etken bakteriler ve tedavi yaklaşımları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak, infeksiyon, mikrobiyoloji, tedavi

ABSTRACT Patients with diabetes often develop foot wounds, which frequently become infected. These infections cause considerable morbidity, mortality and are often the proximate cause of lower extremity amputation. The major predisposing factor to these infections is foot ulceration, which is usually related to peripheral neuropathy. Peripheral vascular disease and various immunological disturbances play a secondary role. Several recently published guidelines can assist clinicians in managing these infections. The etiologic agents of infection have been well-defined, and these can be anticipated by epidemiological and clinical clues. Aerobic Gram positive cocci (especially *Staphylococcus aureus*) are the predominant pathogens in diabetic foot infections. Patients who have chronic wounds or who have recently received antibiotic therapy may also be infected with Gram negative rods, and those with foot ischemia or gangrene may have obligate anaerobic pathogens. Additionally, bone infection in these patients is an important problem. In this review, pathogenesis, classification, causative bacteria and approaches for diabetic foot infections are presented.

Key Words: Diabetic foot, infection, microbiology, treatment

Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2010;3(1):46-56

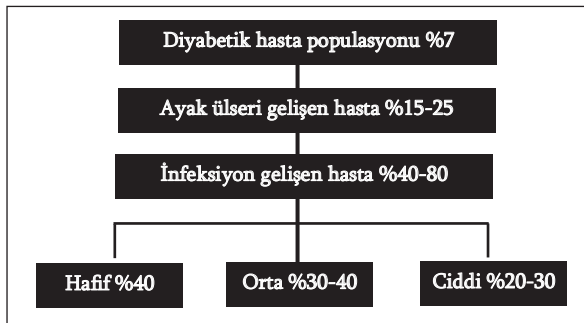
Ayak ülserleri diyabetin en sık karşılaşılan ve ciddi komplikasyonlarından biridir ve diyabetik hastaların %12-25'i yaşamlarının herhangi bir döneminde ayak sorunu nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvururlar.¹⁻³ Yapılan çalışmalar, travmatik olmayan ayak amputasyonlarının en önemli nedeninin diyabetik ayak infeksiyonları olduğunu göstermektedir.⁴⁻⁷ Bu infeksiyonların birden çok uzmanlık alanından hekimlerin oluşturduğu ayak bakımı ekibi tarafından uzlaş

şeklinde, dikkatli bir yönetimi gerekir. Bu ekibin içinde tıbbın pek çok disiplininin (enfeksiyon hastalıkları, ortopedi, endokrin, plastik cerrahi, vasküler cerrahi, radyoloji, nükleer tıp, hiperbarik oksijen tedavisi uzmanı) bulunması zorunluluğu dışında gereğinde tıp dışı (ayakkabı ve ortopedik protez üreticileri vb.) bazı uğraş alanlarının da bulunması gerekebilmektedir. Ayak patolojisi oluşmuş ve ardından enfeksiyonu gelişmiş diyabetik hastada iyi bir klinik yönetim enfeksiyona bağlı hastane yatış süresi, amputasyon vb. morbiditelerin sıklığını önemli ölçüde azaltır.⁸ Ancak günümüzde konu üzerine önemli bilimsel ilerlemelerin sağlanmış olduğunun bilinmesine karşın çok disiplinli klinik yönetimin pek çok merkez tarafından tam olarak yapılamıyor olması önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Ülkemizde tip II diabetes mellitus prevalansı bu konuda yapılmış geniş bir toplum taramasında %7,2 olarak bildirilmiştir.⁹ Kaba bir hesaplama ile ülkemizde yaklaşık 300 – 400 bin diyabetik ayak enfeksiyonu bulunan hasta vardır. Şekil 1’de diyabetik ayak sendromunun epidemiyolojik dağılımı görülmektedir.¹⁰

Ülkemizde konu ile ilgilenen hekimlerin yetersizliği, hastaların hastaneye yatırılmaları durumunda uzun süre yatmaları gerekliliği ve diyabetik hastalarda oluşan ayak enfeksiyonunun kolay tedavi edilemeyeceğine ilişkin inanış nedeniyle bu hastalara kesin tedavi olarak amputasyon önerilmektedir.¹¹ Bu yazı konu ile ilgilenen hekimlere diyabetik ayak enfeksiyonlarının klinik yönetimi konusunda yardımcı olmayı amaçlamıştır.

DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONUNUN PATOGENEZİ

Diyabetik ayak sendromunun patogenezi karmaşık, klinik görünümü ise çok değişkendir. Enfeksiyona duyarlılık başta nöropati olmak üzere bağışıklık sisteminin yetersizliği (nötrofil fonksiyon bozukluğu) ve yetersiz beslenme gibi birkaç faktöre bağlıdır.¹¹ Aynı faktörler

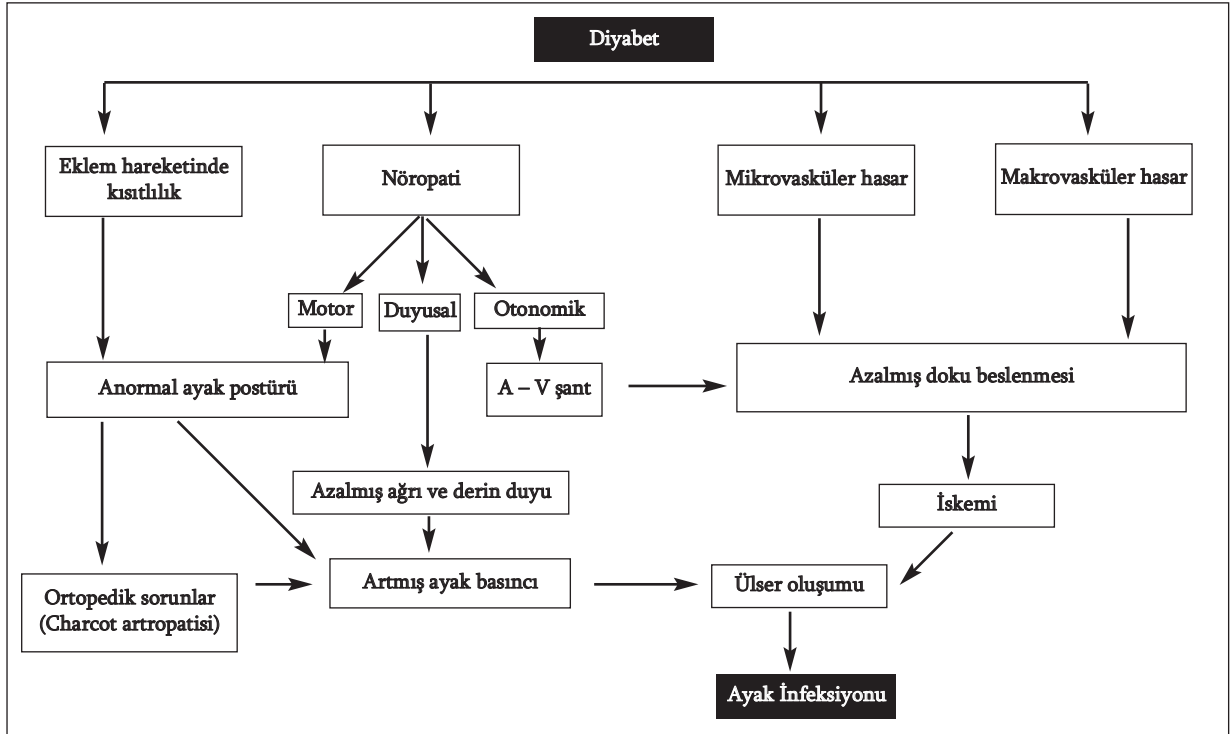


ŞEKİL 1: Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi (kaynak 10'dan alınmıştır).

bu grupta gözlenen iyileşmenin zayıf oluşunda da önemli rol oynamaktadır. Bu faktörler içinde nöropati ayakta oluşan ülser ve sonrasında gelişen enfeksiyonun en önemli nedenidir. Gerek nöral beslenmede bozukluk gerekse kontrol altına alınmamış kan şekeri düzeyinin nöral hücrelerde yarattığı yıkım sonrasında oluşan motor, duyuşal ve otonom nöropati sonrası ayak anatomisinin bozulması (pençe ayak, çekiç parmak deformiteleri), ağrı iletiminde bozukluk ve aşırı kuruluğa bağlı çatlakların oluşumu ayağı dış etkenlere karşı korumasız bırakır.^{4,11-13} Mikro ve makro vasküler yetmezlik ise korumasız durumdaki ayağın beslenmesinde sorun ile sonuçlanarak ayakta iskemiye yol açar (Şekil 2). Yapılan çalışmalar diyabetik hastalarda nötrofillerin fagositik aktivitelerinin kan şekeri düzeyinin yükselmesi ile bozulduğunu göstermektedir.¹⁴ Bu durum diğer faktörler ile enfeksiyona açık duruma gelmiş olan ayağın savunmasında da önemli defekte yol açmakta ve enfeksiyon gelişimine ve sonrasında iyileşme sürecinin sorunlu olarak devam etmesine yol açmaktadır. Tüm bu faktörlerin neden ve sonuçları Tablo 1’de gösterilmiştir.⁴

İNFEKSİYONUN SINIFLAMASI

Diyabetik ayak enfeksiyonu ile karşılaşan bir hekim için başlangıçtaki en önemli sorun hastanın genel durumunun değerlendirilmesi ile beraber enfeksiyonun derecelendirilmesinin yapılmasıdır. Bu değerlendirme hastaya yaklaşımda yaşamsal önemdedir. Günümüzde diyabetik ayak patolojisinin sınıflandırılmasında pek çok öneri bulunsa da en sık kullanılan ve kabul görmüş olan sınıflandırmalar Wagner sınıflaması, Teksas Üniversitesi sınıflaması ve Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu’nun önerdiği PEDIS sınıflandırmalarıdır.¹⁵⁻¹⁷ Yapılan çalışmalar, Wagner sınıflandırmasının hastanın sistemik enfeksiyonunun değerlendirilmesi ve hastalığın sonucunun kestiriminde kullanışlı olmadığını göstermiştir.¹⁸ Teksas ve PEDIS sınıflamaları gerek ayak enfeksiyonunun değerlendirilmesinde gerekse ayağın diğer patolojilerinin değerlendirilmesinde uygun sınıflama önerileridir. Ancak Teksas Üniversitesi sınıflaması da Wagner sınıflamasında olduğu gibi sistemik enfeksiyonun değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu sınıflamalar dışında Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği’nin (IDSA) diyabetik ayak enfeksiyonlarına ilişkin rehberinde bulunan enfeksiyon sınıflama önerisi enfeksiyonun ciddiyeti ve sistemik yayılımının değerlendirilmesi açısından uygun önerilerde bulunmaktadır.⁴ Tablo 2’de IDSA ve PEDIS sınıf-



ŞEKİL 2: Diyabetik ayak infeksiyonunun patogenezi (kaynak 11'den alınmıştır).

TABLO 1: Diyabetik ayak infeksiyonu patogeneziye yol açan faktörlerin nedenleri ve sonuçları (kaynak 4'den yararlanarak yeniden düzenlenmiştir)

| Risk Faktör | Risk faktörünün nedeni/sonucu |
|---|--|
| Periferik motor nöropati | Peççe ayak, yüksek ayak arkı, sublukse metatarsofalangeal eklemler, artmış ayak basıncı ve kallus oluşması ile ortaya çıkan anormal ayak anatomisi ve biyomekaniği |
| Periferik duyuşal nöropati | Koruyucu ağrı duyusu eksikliği sonucu ısı, mekanik veya yüksek basınca bağlı oluşan küçük veya büyük süreğen yaralanmalar |
| Periferik otonomik nöropati | Nemliliğin azalmasına bağlı kuru deride oluşan çatlaklar, nasırlar |
| Nöroosteoartropatik deformiteler | Artmış ayak basıncına (özellikle midplantar bölgede) bağlı anormal ayak anatomisi ve biyomekaniği |
| Vasküler yetmezlik | Nötrofil göçünün azalması, doku canlılığının kaybı ve yara iyileşmesinin gecikmesi |
| Kontrolsüz kan şekeri ve diğer metabolik dengesizlikler | Bağışıklık sistemi (özellikle nötrofil fonksiyonları), yara iyileşmesi ve kollajen yapımında yetmezlik |
| Hastanın özellikleri | Görme kaybı, hareket kısıtlılığı, geçirilmiş amputasyon (lar) |
| Uyumsuz hasta davranışları | Temizlik kuralları, ayak bakımı, önleyici tedbirler ve sağlık kurallarına uyumsuzluk (aşırı kilo alma vb.) |
| Sağlık sisteminin yetersizliği | Ayak bakımı, kan şekeri kontrolü, vb. konularda yetersiz hasta eğitimi, bu hastalarla birebir ilgilenen tedavi merkezlerinin ve/veya yatak sayılarının yetersizliği, çok disiplinli yaklaşım eksikliği |

lamasına göre infeksiyonun derecelendirilmesi karşılaştırılmıştır.¹⁰

MİKROBİYOLOJİ

Diyabetik ayak infeksiyonlarında antibiyotik seçimi yapılırken alınan örneğin mikrobiyolojik incelemesinin

göz önünde bulundurulması genel kural olarak kabul edilse de çoğu kez bu seçim ampirik olarak yapılmaktadır.¹⁹ Bu davranışın temelinde infeksiyonun derecesine göre etken mikroorganizmaların neler olabileceğine ilişkin öngörü olması yatmaktadır. İnfeksiyonun ciddiyeti, daha öncesinde antibiyotik kullanımı, amputasyon

TABLO 2: IDSA ve PEDIS sınıflamasına göre diyabetik ayak infeksiyonunun sınıflandırılması (kaynak 10'dan alınmıştır)

| Yaranın Klinik Görünümü | İnfeksiyon Derecesi | |
|---|---------------------|-------|
| | IDSA | PEDIS |
| İnflamasyona ait bulgu (eritem, ağrı, indürasyon, duyarlılık, ısı artışı) ve pürülan akıntısının olmaması | İnfeksiyon yok | 1 |
| İki veya daha fazla eritemli alan, ancak büyüklükleri 2 cm ² 'yi aşmamış ülsere lezyon, infeksiyon deri ve/veya yüzeysel cilt altı doku ile sınırlı. Lokal veya sistemik belirti yok. | Hafif | 2 |
| Sistemik olarak iyi durumda, metabolik olarak stabil infekte ayak yarası ve aşağıdaki bulgulardan en az biri olan hasta; 2 cm ² 'den büyük selülit, lenfanjit, gangren, yumuşak dokuda apse ve fascia altına yayılmış kas, tendon, eklem ve/veya kemiği içeren infeksiyon (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bulguları yok) | Orta | 3 |
| Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bulguları bulunan ve/veya metabolik olarak stabil olmayan infekte ayak yarası bulunan hasta (ateş veya hipotermi, taşikardi, hipotansiyon, lökositoz veya lökopeni, asidoz vb.) | Ciddi | 4 |

TABLO 3: Diyabetik ayak infeksiyonunun durumuna göre etken mikroorganizmalar (kaynak 10'dan alınmıştır)

| Diyabetik Ayak İnfeksiyon Çeşidi | Olası Etken(ler) |
|---|---|
| Ülser olmaksızın selülit | Beta-hemolitik streptokoklar (özellikle grup B) ve <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Ülser veya yara (yeni gelişmiş ve antibiyotik kullanılmamış) | <i>S.aureus</i> ve Beta-hemolitik streptokoklar |
| Ülser veya yara (kronik ve daha önce antibiyotik kullanılmış) | Genellikle birden fazla mikroorganizma (<i>S.aureus</i> , Beta-hemolitik streptokoklar ve Enterobacteriaceae). Daha önce sefalosporin kullanımı varsa enterokoklar da düşünülmeli. |
| Ülser veya yara (daha önce hidroterapi almış veya yeşil – mavi renkte pürülan akıntı var) | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (sıklıkla diğer bakterilerle birlikte) |
| Geniş nekroz veya gangren var, iskemik ayak, kötü kokulu akıntı | Birden çok mikroorganizma (karışık aerobik Gram pozitif koklar, Enterobacteriaceae, nonfermentatif Gram negatif çomaklar ve anaeroblar) |
| Sağlık bakımı ile ilişkili | Metisiline dirençli <i>S.aureus</i> , genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Gram negatif çomaklar |

varlığı, hastaneye yatış veya sağlık bakımı ile ilişkili olma (diyaliz hastası vb.) gibi faktörler hastalarda etken olabilecek mikroorganizmaların türünü belirlemektedir (Tablo 3). Yeni yapılmış bir çalışma hastalardaki metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) burun taşıyıcılığının da hastanın ayak infeksiyonu etkeniyle uyumlu olduğunu göstermiştir.²⁰ Yakın zamanda yayımlanan başka bir çalışmada da kronik böbrek yetmezliğinin diyabetik ayak infeksiyonunda MRSA için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.²¹ Kandemir ve ark.²² yaptıkları çalışmada hastaların daha önce antibiyotik kullanımı, aynı yara nedeniyle tekrarlayan hastane yatışının olması, hastanede yatış süresi ve osteomyelitinin bulunmasının dirençli bakteri ile infeksiyon açısından risk faktörleri olduğunu belirtmektedirler. Nadir de olsa diyabetik ayak infeksiyonlarında mantarlar etken olarak saptanmakta ve bunun için ayakta veya tırnakta önceden bulunan mantar infeksiyonunun en önemli risk faktörü olduğu belirtilmektedir.²³ Genel olarak değerlendirildiğinde hafif ve orta düzeyde infeksiyonlarda tek

mikroorganizma etken olarak bulunurken (stafilokoklar veya streptokoklar), ciddi ve yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda birden çok mikroorganizma etken olarak saptanmaktadır (metisiline duyarlı veya dirençli stafilokoklar, Gram negatif çomaklar ve *Pseudomonas* türleri vb).²⁴

Hastadan yara yeri örneği alınırken yara yüzeyinden sürüntü yerine derin doku örneğinin alınması en doğru yaklaşımdır. Yara yüzeyinden alınan sürüntü örnekleri çoğu kez infeksiyon etkenini içerse de kolonize bakterileri de içereceğinden, tedaviye daha geniş spektrumlu antibiyotikler ile devam edilmesine yol açacaktır. Eğer hastada osteomyelit varlığı klinik, laboratuvar ve/veya görüntüleme yöntemleri ile gösterilmişse bu durumda derin yumuşak doku örneği ile beraber kemik doku örneği de alınmalı ve alınan kemik dokunun hem mikrobiyolojik hem de patolojik incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar sürüntü ve/veya derin doku örneklerinin her zaman osteomyelit etken veya etkenlerini kapsamadığını göstermiştir.²⁵⁻²⁹ Tüm bunlar

dışında alınan örneklerin aerob ve anaerob incelemesi yapılmalıdır. Yeni sonuçlanmış geniş hasta serisini içeren çok merkezli çalışmada hastalardan alınan örneklerde birden fazla etkenin saptanma oranı %84 olarak bulunmuş, örneklerin %47'sinde ise aerob ve anaerob etkenler birlikte izole edilmiş, aerob kültür başına ortalama 2,7 bakteri, anaerob kültür başına ise ortalama 2,3 bakteri saptanmıştır.³⁰

OSTEOMİYELİT

Diyabetik ayakta gelişen infeksiyona osteomyelitin eşlik etmesi önemli bir sorundur. Diyabetik ayak infeksiyonlarında, yaklaşık %50–60 oranında bir komplikasyon olarak osteomyelit karşımıza çıkar.³¹ Diyabetik ayak ülserinin infekte olması ve bu infeksiyonun kemiğe ilerlemesi, amputasyon riskinin ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite oranlarının dramatik olarak artmasına neden olmaktadır.³² Bu nedenle diyabetik hastalarda ayak kaybının önlenmesi için yumuşak doku infeksiyonunun kontrol altına alınması ve eğer osteomyelit gelişmişse tanının erken konularak akut dönemde tedaviye başlanması gerekir. Diyabetik ayak infeksiyonlarına ilişkin tüm rehberlerin belirttiği en önemli kavram osteomyelit tanısında histopatolojik tanı dışında henüz tam bir uzlaşma olmamasıdır.^{2,4,8,33-37} Yine osteomyelitin tedavisine yönelik tek sonuç verici inceleme de kemik biyopsisi sonrası alınan örneğin mikrobiyoloji incelemesidir.^{33,38} Ancak biyopsi işleminin girişimsel bir işlem olması günlük uygulamada osteomyelit tanısının konulması için başka yöntemlerin araştırılmasına yol açmıştır (Tablo 4).³⁹

Hastanın öykü ve fizik muayenesinin değerlendirilmesinde daha önceden geçirilmiş ampütasyonun olması, yara yüzeyinin 2 cm²'den büyük olması ve yara derinliğinin 3 mm'den fazla olmasının hastada osteomi-

yeliti düşündürmesi gerektiği yapılan değişik çalışmalarla gösterilmiş ve bu konudaki rehberlere girmiştir.^{1,33,35,40-43} Yine fizik muayene sırasında ucu küt metal prob ile yapılacak kemik sondajının (probing to bone) osteomyelit tanısında duyarlılığı %38-87, özgüllüğü ise %85-91 arasında değişmektedir.⁴⁴⁻⁴⁶ Son yapılan bir meta analiz bu yöntemin diyabetik ayak osteomyelitin tanısında en az görüntüleme yöntemleri (direkt grafi, manyetik rezonans görüntüleme ve işaretli lökosit sintigrafisi) kadar iyi olduğunu ve osteomyelit tanısının fizik muayene bulguları (ayakta hiperemi), ülserin genişliği (≥ 2 cm²) ve derinliğinin (≥ 3 mm) ölçülmesi ile öngörülebileceğini bildirmektedir.⁴⁷ Ayrıca kemik sondajı yöntemi ile kemiğe dokunulmasının diyabetik ayak ülseri bulunan hastalarda ayak ampütasyonu açısından kötü prognostik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Fizik muayenede osteomyelit ile karışabilecek ve bazı durumlarda görüntüleme yöntemleri ile de ayırıcı tanısı yapılamayan en önemli patoloji Charcot eklemidir. Charcot eklemının tarsometatarsal eklemi tutması ve deri bütünlüğünün genellikle bozulmamış olmasına karşın osteomyelit genellikle metatars başını tutar ve deri üzerinde ülser lezyon ve/veya fistül ağzı bulunur.³³

Tanıda kullanılacak diğer önemli parametre eritrosit sedimentasyon hızıdır (ESH). Değişik çalışmalarda farklı değerler kullanılsa da ortalama olarak ESH'nın 70 mm/saat üzerinde olmasının osteomyelit tanısını düşündürmesi gerektiği kabul edilir.^{42,43,49-52} ESH'nın bu şekilde bir sınır değerinin osteomyelit tanısında belirteç olarak kullanılmasına karşın benzer durum C-reaktif protein (CRP), lökosit ve prokalsitonin düzeyi için geçerli bulunmamıştır.⁵²⁻⁵⁴

Diyabetik ayak osteomyelitleri genellikle yumuşak dokudaki infeksiyonun kemiğe ilerlemesi ile ortaya çıkar. Bu nedenle yakın zamana kadar yumuşak dokuda infeksiyon oluşturan etkenlerin kemik dokuda da infeksiyonu oluşturduğu kabul edilirdi. Ancak yapılan bazı çalışmalarla bunun her zaman böyle olmadığı gösterilmiştir.^{25,55,56} Bu durum akla kemik dokunun mikrobiyolojik incelemesinin de osteomyelit tanısında kullanılabileceğini getirmektedir. Kemik doku mikrobiyolojik incelemesinin osteomyelit tanısında yerinin görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada kemik dokusunda bakteri üremesinin osteomyelit tanısında duyarlılığı %92 özgüllüğü %60, işaretli lökosit sintigrafisinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %67, manyetik rezonans (MR) görüntülemenin duyarlılığı %78, özgüllüğü

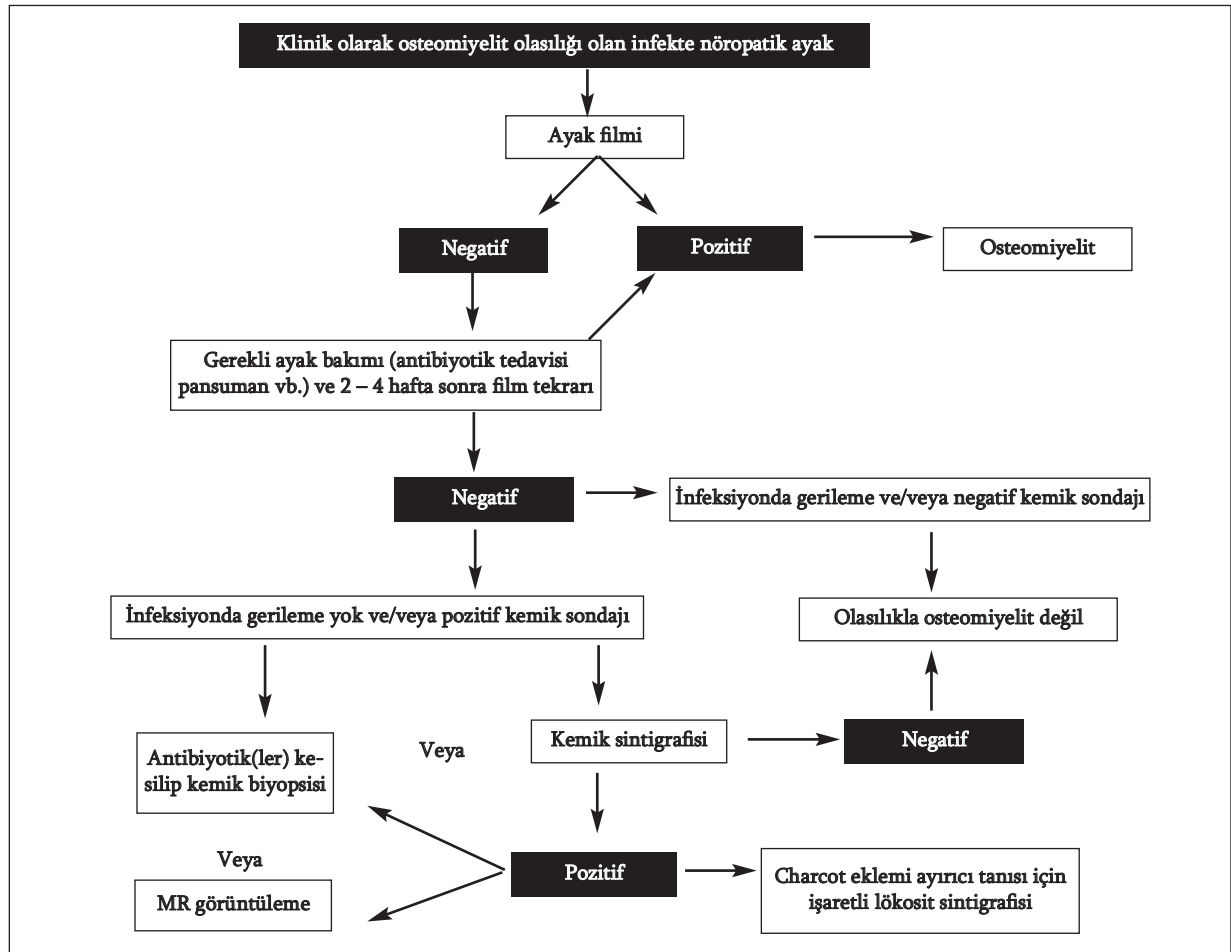
TABLO 4: Diyabetik Ayak Osteomyelitinde Tanı Yöntemleri (kaynak 39'dan alınmıştır)

| Fizik muayene |
|--|
| Kemik sondajı (Probing to bone) |
| Laboratuvar bulguları; |
| Biyokimyasal inceleme |
| Kemik doku mikrobiyolojik incelemesi |
| Kemik doku patolojik incelemesi |
| Direkt ayak grafisi |
| Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi |
| Üç veya dört fazlı ile beraber işaretli lökosit sintigrafisi |
| Manyetik rezonans görüntülemesi |

ise %60 olarak bulunmuştur.³⁸ Ancak mikrobiyolojik inceleme amacı ile perkütan olarak Tru-cut iğne ile alınan biyopsi materyali girilen bölgedeki yumuşak doku infeksiyon etkenleri ile kontamine olabileceğinden mikrobiyolojik inceleme sırasında yanlış sonuçlara yol açabilir.³³ Bu nedenle örnek eğer yapılabiliyorsa debridman örneği şeklinde alınmalıdır.

Düz filmler için diyabetik ayaktaki akut osteomyelit tanısında %67 duyarlılık ve %40 özgüllük bildirilmişken, izlemde ve kronik olgularda %70-80'e yakın özgüllük değerlerine ulaşılabilir.^{8,57,58} Düz filmlerde görülen klasik üç bulgu, demineralizasyon, periost reaksiyonu ve kemik yıkımıdır.^{33,59} Ancak bu bulgular genellikle infeksiyonun 2-3. haftasından sonra düz filmlerde görünür olabilir (kemiğin %40-70 kaybı sonrası). Bu nedenle akut osteomyelit tanısında kullanılabilecek gö-

rüntüleme yöntemleri 3 ve /veya 4 fazlı ve ardından işaretli lökosit ile çekilmiş kemik sintigrafisi ve MR görüntülemesidir. MR görüntüleme ile yapılan çalışmalarda yöntemin duyarlılığının %90-100, özgüllüğünün ise %70-80 arasında değiştiği saptanmıştır.⁶⁰ Sintigrafik görüntülemeye ise işaretleme için kullanılan radyoaktif maddeye göre oranlar değişmektedir. Tc^{99m} ile yapılan işaretleme sonrası duyarlılık %69-100, özgüllük %18-79 arasında değişmekte iken, In¹¹¹ ile yapılan işaretleme sonrası duyarlılık %75-100 özgüllük ise %73-89 arasında bulunmuştur.⁶⁰ Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada FDG-Positron Emisyon Tomografisi sonuçlarının da osteomyelit tanısında MR görüntüleme kadar iyi olduğu belirtilmektedir (duyarlılık %81, özgüllük %93).⁶¹ MR görüntülemenin sintigrafiye göre en önemli avantajı, yapılacak cerrahi girişim için yumuşak dokuda cer-

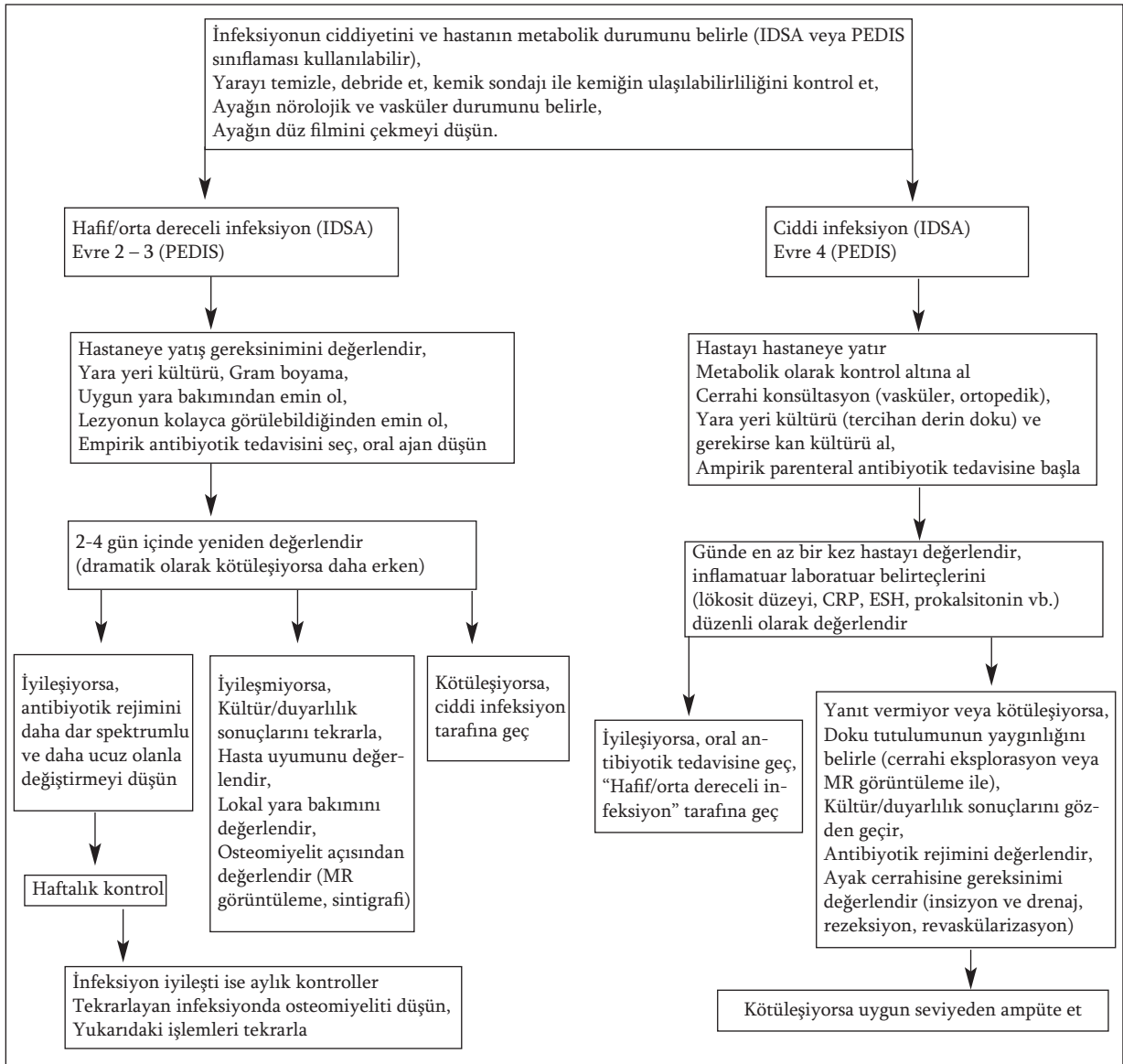


ŞEKİL 3: Diyabetik ayak osteomyelitinin tanısında görüntüleme yöntemlerinin algoritmik kullanımı (kaynak 59'dan alınmıştır).

rahi sınırları daha iyi gösterebilmesidir.³³ Buna karşın Charcot eklemi patolojisi ile osteomyelit ayırıcı tanısında ise sintigrafi MR görüntülemeye göre daha iyi sonuç vermektedir.⁵⁹ Ancak görüntüleme yöntemlerinin tanısal değerlerinin ve maliyet etkinliklerinin araştırıldığı bir meta analizde araştırmacılar hastalara yapılan girişimsel olmayan tanı işlemlerinin tedaviye katkı sağlamadığını ancak maliyetlerde artışa yol açtığını belirtmektedirler.⁶⁰ Bu nedenle osteomyelit tanısında belirli bir algoritmayı izlemek en uygun yöntem olacaktır (Şekil 3).⁵⁹

TEDAVİ

Diyabetik ayak infeksiyonunun tedavisinde en önemli amaç hastanın yaşamı ile birlikte ayağının kurtarılmasıdır. Ampütasyondan olabildiğince kaçınmak için iyi bir tedavi planlaması yapılmalıdır. Bunun için öncelikli olarak hastanın ayak infeksiyonunun ve sistemik bulgularının değerlendirilmesi gerekmektedir. Hasta hastaneye yatırılarak mı yoksa ayakta mı tedavi edilecek, ampirik antibiyotik başlamayı gerektirecek septik bir durumu var mı, başlanacak olan antibiyotik oral mı yoksa



ŞEKİL 4: Diyabetik ayak infeksiyonunda tedaviye algoritmik yaklaşım (kaynak 11'den yararlanılarak yeniden düzenlenmiştir).

TABLO 5: Diyabetik ayak infeksiyonlarında empirik antibiyotik seçimi (kaynak 19'dan alınmıştır).

| İnfeksiyon tipi | Olası Etken | Antibiyotik |
|--|--|--|
| Akut infeksiyon, daha önce antibiyotik kullanımı yok, MRSA riski düşük | Aerobik Gram pozitif koklar | Penisilinaza dayanıklı penisilinler, birinci kuşak sefalosporinler |
| Sağlık bakımı ile ilişkili ve MRSA riski yüksek | MRSA | Ko-trimoksazol, doksisisiklin, klindamisin, glikopeptidler, linezolid, daptomisin |
| Kronik yara ve daha önce antibiyotik kullanımı var | Gram pozitif koklar, Gram negatif çomaklar ± anaeroblar | Betalaktam – betalaktamaz inhibitörleri, ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler, ertapenem, florokinolonlar |
| Nekrotik, gangrenli, kötü kokulu iskemik ayak | Gram pozitif koklar, Gram negatif çomaklar ve anaeroblar | Klindamisin (±florokinolonlar), metranidazol + florokinolonlar, betalaktam – betalaktamaz inhibitörleri, karbapenemler |
| Hidroterapi almış, yeşil – mavi renkte akıntısı olan yara | Pseudomonas aeruginosa | Antipseudomonal florokinolon, penisilin veya sefalosporin |

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

parenteral mi olacak, infeksiyon için antibiyotik dışı tedavi yöntemleri kullanılacak mı, infeksiyonun tedavisi dışında vasküler yapının düzeltilmesi için bir girişim yapılacak mı? Bu nedenle diyabetik ayak infeksiyonunun tedavisi kavramı “tek bir tedavi” değil, “tedaviler bütünü” yani bir yaklaşımdır. Yaklaşım algoritmik olarak Şekil 4’de gösterilmiştir.

İnfeksiyonun ciddi olup olmadığına, yaranın ve hastanın metabolik durumunun değerlendirilmesi sonrası karar verilir. Yarada deri altı dokulara (fasya, kas, eklem, kemik) yayılım varsa, lokal olarak ciddi inflamasyon, krepitasyon, bül, nekroz/gangren saptanıyorsa infeksiyon ciddidir. Ayrıca sistemik olarak lökositoz veya lökopeni, ateş veya hipotermi, hipotansiyon, konfüzyon bulguları da hastanın durumunun ciddi olduğunun göstergelerindedir. Metabolik olarak ciddi/kötüleşen hiperglisemi, asidoz, azotemi ve elektrolit bozuklukları olabilir. Bunlar dışında parenteral antibiyotik kullanımı gerekliliği, ayaktan yapılamayacak bazı tanısal testlerin yapılmak istenmesi, cerrahi girişim uygulanma gerekliliği ve sosyal nedenler hastanın hastaneye yatırılarak tedavi edilmesini gerektirir.

Ampirik antibiyotik seçiminin ne şekilde olacağına ilişkin pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak yapılan bir meta analizde diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin etkinlik ve maliyetlerinin karşılaştırılmasında aralarında herhangi birinin önerilmesi düzeyinde kanıtların yetersiz olduğu belirtilmekte ve bu konuda çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmaktadır.⁶² Bu gün önerilen durum hastanın genel durum bozukluğu ve septik tablosu varsa kültür için örnekler alındıktan sonra hızlı geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanması, hafif veya orta düzeyde bir

infeksiyonun olması durumunda gerekmedikçe ampirik tedavinin başlanmaması, tedavinin alınan örneklerin kültür-antibiyoqram sonucuna göre seçilmesidir.¹¹ Kesin yapılacak tek öneri, her ne durumda olursa olsun kültür sonucu beklenmeden ampirik olarak uygulanacak antibiyotik tedavisinin mutlaka stafilkokları da içeren Gram pozitif kokları kapsayacak şekilde olması gerektiği şeklindedir (Tablo 5).¹⁹ Eğer hastanın sağlık bakımı ile ilişkisi (böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize bağımlı, ayak infeksiyonu nedeniyle daha önce hastaneye yatmış ve antibiyotik kullanımı var vb.) ve ciddi infeksiyonu varsa (sepsis vb.) bu durumda metisiline dirençli *S.aureus* ve dirençli Gram negatif bakterileri de (özellikle genişlemiş spektrumlu betalaktamaz üretenler de dahil) kapsayacak bir tedavinin başlanması uygun bir seçenek olacaktır.^{22,63,64}

Diyabetik ayak infeksiyonlarında diğer bir yardımcı tedavi yöntemi hiperbarik oksijen (HBOT) tedavisidir. HBOT basınç odasına alınan hastaya normal atmosfer basıncından daha yüksek basınçlarda aralıklı olarak %100 oksijen solutulması esasına dayanır ve kullanımındaki temel amaç yara ve çevresindeki hipoksiyi gidermek ve yara iyileşme sürecini en uygun düzeye çekmektir.⁶⁵ Ciddi diyabetik ayak infeksiyonu bulunan hastalarda HBOT uygulananlarda uygulanmayanlara oranla amputasyon oranlarının düştüğünü gösteren çalışmalar vardır.⁶⁶⁻⁶⁸ Ancak bazı çalışmalarda her iki grup arasında fark olmadığı, hatta bazı çalışmalarda HBOT uygulananlarda sonuçların olumsuz olduğu da bildirilmektedir.⁶⁹ HBOT’nde önemli olan, indikasyonun doğru ve zamanında konulması, hasta seçiminin doğru yapılması ve tedavi protokolünün hastaya uygun olmasıdır. Bu konuda klinik bulgular ve doku perfüzyonunu

gösteren transkutanöz parsiyel oksijen basıncı (TcPO₂) ölçümleri yol göstericidir ve yara bölgesindeki TcPO₂ değeri 40 mmHg'nın altında ölçülen, orta-ciddi derecede hipoksisi olan hastalar HBOT için iyi adaydırlar.⁷⁰

Diyabetik ayak infeksiyonlarında diğer medikal tedavi yaklaşımları (becaplermin, granülosit – koloni stimüle faktörü, maggot tedavi vb.) kanıta dayalı tıp açısından henüz tam olarak kabul edilebilir düzeyde olmasa da bazı sonuçları ile umut vericidir.⁷¹⁻⁷³

Bu tedaviler dışında ayak infeksiyonu ilerlemiş ve/veya osteomyeliti bulunan hastalarda cerrahi tedavi her zaman önemini korumaktadır. Cerrahi tedavide temel yaklaşım infekte alanın ayağın anatomik yapısını çok bozmayacak ve sonrasında işlevsel bir ayak olarak hastanın yaşamını zorlaştırmayacak düzeyde debridmanı ve gerektiğinde minimal amputasyonudur.¹¹ Yapılan çalışmalar majör amputasyonların çözüm olmadığını, aksine gerek maliyet etkinlik, gerekse hasta morbidite ve mortalitesi açısından minör cerrahi girişim ve uzamış antibiyotik tedavisi ile infeksiyonun kontrol altına alınma-

sından daha kötü sonuçları olduğunu göstermektedir.⁷⁴ Majör amputasyonlar sonrası hastaların 3 yıllık yaşam beklentileri aynı yaş grubundaki bireylere göre %50 azalmakta, tedavi maliyeti ise minör amputasyonlara oranla yaklaşık 1,5 kat artmaktadır.⁷⁵ Son 20 yıldır diyabetik ayak infeksiyonu olan hastalarda tedavi yaklaşımlarının değişmesi ile amputasyon oranlarında belirgin azalma vardır.⁷⁶ Özellikle konu ile ilgilenen hekimlerin çalıştıkları birimlerde konseyler oluşturarak hastaların tedavisi ile ilgili kararları birlikte almaları amputasyon oranlarını belirgin olarak düşürmektedir.⁷⁷

Sonuç olarak diyabetik bir hastada en iyi yaklaşım ayak patolojisi gelişmesini önlemeye çalışmak, anatomik bozukluğu bulunan ve/veya yarası bulunan hastada ise infeksiyon gelişmeden durumu kontrol altına almaktır. Bu hastalarda bir kez infeksiyon geliştikten sonra gerek hasta gerek bunu tedavi etmeye çalışan hekimler açısından zorlu bir süreç başlamaktadır. Ancak son yıllarda bu zorlu süreci başarıyla sonuçlandırmakta hekimlerin eli geçmişe göre daha güçlüdür.

KAYNAKLAR

- Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005;366(9498):1725-35.
- Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, De Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20 Suppl 1:S56-64.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *Jama* 2005;293(2):217-28.
- Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):885-910.
- Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13(5):513-21.
- Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22(1):157-162.
- Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M. Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care* 1996;19(9):1006-9.
- Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):212S-238S.
- Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
- Lipsky BA. Diagnosing and Treating Diabetic Foot Infections. *Klimik Derg* 2009;22(1):2-13.
- Ertuğrul MB, Baktıroğlu S, Aksoy M, Çalangu S. Diyabetik Ayak ve İnfeksiyonu. *Klimik Derg* 2004;17(1):3-12.
- 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.
- Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC. Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care* 2008;31(1):154-6.
- Top C, Yildiz S, Oncul O, Qydedi T, Cevikbas A, Soyogul UG, et al. Phagocytic activity of neutrophils improves over the course of therapy of diabetic foot infections. *J Infect* 2007;55(4):369-73.
- Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996;35(6):528-31.
- 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* 2004;20 Suppl 1:S90-95.
- Wagner FW, Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981;2(2):64-122.
- 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.
- Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect* 2007;13(4):351-3.
- Stanaway S, Johnson D, Moulik P, Gill G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation from diabetic foot ulcers correlates with nasal MRSA carriage. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(1):47-50.
- Yates C, May K, Hale T, Allard B, Rowlings N, Freeman A, et al. Wound chronicity, inpatient care, and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009;32(10):1907-9.
- Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. *J Infect* 2007;54(5):439-45.

23. Bristow IR, Spruce MC. Fungal foot infection, cellulitis and diabetes: a review. *Diabet Med* 2009;26(5):548-51.
24. Frykberg RG. An evidence-based approach to diabetic foot infections. *Am J Surg* 2003; 186(5A):44S-54S; discussion 61S-64S.
25. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, et al. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 2008;98(4):290-5.
26. Kessler L, Piemont Y, Ortega F, Lesens O, Boeri C, Averous C, et al. Comparison of microbiological results of needle puncture vs. superficial swab in infected diabetic foot ulcer with osteomyelitis. *Diabet Med* 2006;23(1):99-102.
27. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006;42(1):57-62.
28. Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, Ramot Y, Buchs A, Weiss M, et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabet Med* 2004;21(7):705-9.
29. Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect Dis* 2002;2:8.
30. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2007;45(9):2819-28.
31. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 2: S104-114.
32. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J*. 2007;4(4):286-7.
33. Ertuğrul MB, Baktiroğlu S. Diyabetik Ayak ve Osteomyeliti. *Klimik Derg* 2005;18(1):8-13.
34. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003;361(9368):1545-51.
35. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25(6):1318-26.
36. Lipsky BA, Deery G, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, et al. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005;95:183-210.
37. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 2:S83-86.
38. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 2006;23(6):649-53.
39. Ertuğrul MB. Diyabetik ayak osteomyelitinde görüntüleme dışı tanı yöntemleri *Klimik Derg* 2009;22(Ek sayı 2).
40. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 Suppl 1:S145-161.
41. 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.
42. 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): CR307-312.
43. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, Schwartz M, Klein MJ, Hermann G, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *Jama* 1991; 266(9):1246-51.
44. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *Jama* 1995; 273(9):721-3.
45. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care* 2007;30(2):270-4.
46. Shone A, Burnside J, Chipchase S, Game F, Jeffcoate W. Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(4):945.
47. 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):519-527.
48. Beckert S, Witte M, Wicke C, Konigsrainer A, Coerper S. A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients. *Diabetes Care* 2006; 29(5):988-92.
49. Jurado RL. Why shouldn't we determine the erythrocyte sedimentation rate? *Clin Infect Dis* 2001;33(4):548-9.
50. 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):445-50.
51. Malabu UH, Al-Rubeaan KA, Al-Derewish M. Diabetic foot osteomyelitis: usefulness of erythrocyte sedimentation rate in its diagnosis. *West Afr J Med* 2007;26(2):113-6.
52. Yapar N, Akıncı B, Ay B, Yener S, Yeşil S. Diyabetik ayak ülserli hastalarda osteomyelit tanısı açısından lökositöz ile sedimentasyon ve CRP yüksekliğinin değeri. *Klimik Derg* 2008; 21(Özel sayı 1):37.
53. 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* 1996;35(4):280-3.
54. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, Turhan V, Ardıc N, Top C, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J Exp Med* 2007;213(4):305-12.
55. Lavery LA, Harkless LB, Felder-Johnson K, Mundine S. Bacterial pathogens in infected puncture wounds in adults with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 1994;33(1):91-7.
56. Lavery LA, Sariaya M, Ashry H, Harkless LB. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 1995;34(1):61-4.
57. Bankaoğlu M, Üçgül A. Diyabetik ayak osteomyelitinde radyolojik görüntüleme. *Klimik Derg* 2009;22(Ek sayı 2).
58. Shank CF, Feibel JB. Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management. *Foot Ankle Clin* 2006;11(4):775-89.
59. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab* 2008; 34(2):87-95.
60. Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC, Wong JB, Kaplan S, Sullivan L, et al. Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analyses. *Jama* 1995;273(9):712-0.
61. 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* 2009.
62. 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.
63. Omar NS, El-Nahas MR, Gray J. Novel antibiotics for the management of diabetic foot infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(5): 411-419.
64. Variaya AY, Dogra JD, Kulkarni MH, Bhalekar PN. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in diabetic foot infections. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51(3):370-2.
65. Cimsit M, Uzun G, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(8):1015-26.

66. Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg* 2008;47(6):515-9.
67. Kalani M, Jomeskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications* 2002; 16(2):153-8.
68. Kaya A, Aydin F, Altay T, Karapinar L, Ozturk H, Karakuzu C. Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? *Int Orthop* 2009; 33(2):441-6.
69. Wunderlich RP, Peters EJ, Lavery LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care* 2000;23(10):1551-5.
70. Çimşit M. Diyabetik ayakta antibiyotik dışı tedavi yöntemleri; hiperbarik oksijen tedavisi. *Klimik Derg* 2009;22(Özel sayı 2).
71. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections?: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(2): 454-60.
72. Ghatnekar O, Persson U, Willis M, Odegaard K. Cost effectiveness of Becaplermin in the treatment of diabetic foot ulcers in four European countries. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(7):767-78.
73. Sherman RA, Shimoda KJ. Presurgical maggot debridement of soft tissue wounds is associated with decreased rates of postoperative infection. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):1067-70.
74. Gershater MA, Londahl M, Nyberg P, Larsson J, Thorne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52(3): 398-407.
75. Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Larsson J, Persson U. Long-term costs for foot ulcers in diabetic patients in a multidisciplinary setting. *Foot Ankle Int* 1995;16(7):388-94.
76. Larsson J, Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Sustained reduction in major amputations in diabetic patients: 628 amputations in 461 patients in a defined population over a 20-year period. *Acta Orthop* 2008;79(5):665-73.
77. Yesil S, Akinci B, Bayraktar F, Havitcioglu H, Karabay O, Yapar N, et al. Reduction of major amputations after starting a multidisciplinary diabetic foot care team: single centre experience from Turkey. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117(7):345-9.