

PAPER DETAILS

TITLE: Diabetik Ayak: Fizyopatolojisi, Tanisi ve Rekonstrüksiyon Öncesi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

AUTHORS: Yavuz DEMİR,Serap DEMİR,Çigdem GÖKÇE

PAGES: 0-0

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/161529>

Diabetik Ayak: Fiziopatolojisi, Tanısı ve Rekonstrüksiyon Öncesi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Diabetic Foot: Physiopathology, Diagnosis and Current Therapeutic Approach Before Reconstruction

Yavuz DEMİR¹, Serap DEMİR², Çiğdem GÖKÇE²

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, Afyon

² Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Afyon

ÖZET: Diabetik ayak diabetes mellitusun sık görülen komplikasyonlarından ve tüm dünyada en sık ayak amputasyonu sebebidir. Uygun tedavi uygulanmadığında infektif olay nedeniyle ölümler de sonuçlanabilmektedir. Diabetes mellitusun iki temel komplikasyonu olan vasküler hasar ve nöropati, diabetik ayak oluşumunda ana sebeplerdendir. Bu yazıda diabetik ayak oluş mekanizması ve tanısal yöntemler anlatıldı ve rekonstrüksiyon öncesi tedavisindeki güncel yaklaşımlar tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, diabetik ayak, tedavi, nöropati, iske mi

ABSTRACT: Diabetic foot is a common complication of diabetes mellitus and is the most frequent cause of limb amputation all over the world. Complications may lead even to death if appropriate treatment was not applied. Vascular injury and neuropathy, which are the two main complications, are the main factors in the pathogenesis of diabetic foot. In this article, the pathogenesis and diagnosis of diabetic foot were summarized and the current therapeutic approach before reconstructive surgery was discussed.

Key Words: Diabetes mellitus, diabetic foot, treatment, neuropathy, ischemia

GİRİŞ

Diabetes mellitus, görülme sıklığı ve komplikasyonlarının yol açtığı morbiditeler nedeniyle çok önemli bir sağlık sorunudur (1). Diabetik ayak ülserleri majör ekstremité amputasyonuna kadar gidebilen ciddi sorunlar yaratabilmesi bakımından üzerinde önemle durulması gereken konulardandır. Yapılan araştırmalarda diabetik hastaların yaklaşık %15'inde yaşamlarının bir döneminde ayaklarında ülser geliştiği gösterilmiştir (2,3). Amerika'da yapılan bir araştırmada hospitalize edilen diabetik hastaların %6'sının ayak ülserleri nedeniyle hastaneye yatırıldığı tespit edilmiştir (4). Ülserli hastaların hastanede yatış süresi, yatış nedeni ayak ülseri olmayan diabetik hastalara oranla %59 daha fazladır (4). Diabet tüm dünyada en sık ayak amputasyonu sebebidir. Alt ekstremité amputasyonu uygulanan hastaların %51'ini diabete bağlı amputasyonlar oluşturur. Amputasyon oranı ilerleyen yaşla artış gösterir ve erkeklerde daha fazladır. Diabetik hastaların %9-13'ünde ilk amputasyon sonrası ilk 1 yıl içerisinde

yeni bir ipsilateral veya kontralateral amputasyon uygulanır (5). İlk amputasyon sonrası 5 yıl içerisinde ise %28-51'i yeni bir amputasyona gider ve bu hastaların yaklaşık %40-66'sı 5 yıl içerisinde ölümler (4,6-8). Ayak ülserleri diabetik hastaların hospitalize edilmelerindeki en önemli nedenlerdendir ve yüksek oranda morbidite ve mortalite oranının yanı sıra hasta ve ailesi için ciddi problemler yaratır. Hastaların tedavi süresince başkalarına bağımlı yaşamları ve tedavinin çok yüksek maliyetli oluşu sosyoekonomik sorunlar yaratır. Amerika'da diabetik ayak nedeniyle yatan bir hastanın tedavi maliyeti ortalaması 36.000 dolar olarak bildirilmiştir (9).

Özellikle 1980'li yıllarda büyük ilerleme gösteren rekonstrüktif cerrahi ve periferik vasküler cerrahi diabetik ayak nedeniyle yapılan amputasyon oranlarını düşürmüştür. Holstein, diabetik ayaklı hastalarda uygun revaskülarizasyon yöntemleri sonrası majör ekstremité amputasyon oranının, ekstremitenin amputasyona gidebilecek iskemik durumlarında %80, enfeksiyonla komplike diabetik ayak ülserlerinde ise %95 oranında düştüğünü bildirmiştir (10). Debridman ve uygun doku transferleri ile yapılan diabetik yara onarımları, majör ekstremité amputasyonlarına sebep olan ciddi enfeksiyon oranlarında da belirgin azalmalar sağlayabilmektedir.

DIABETİK AYAK FİZYOATOLOJİSİ

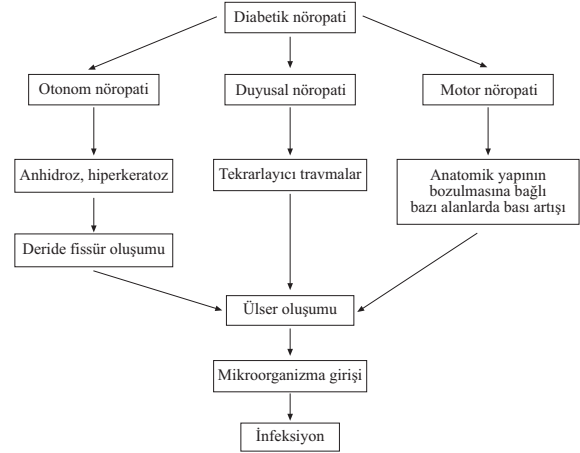
Diabetik ayak ülserleri periferik nöropati, vasküler yetersizlik, enfeksiyon ve immün sistem bozukluklarının izole veya kombine etkileri ile oluşmaktadır (4,11). En önemli ve en sık görülen komplikasyon periferik duyu kaybının eşlik ettiği periferik nöropatidir (12).

NÖROPATİ

Diabetik ayak ülserlerinin oluşmasında esas sorumlu duysal, motor ve otonomik sinir fonksiyonlarındaki bozulmadır. Diabetik hastaların %55-70'inde periferik nöropati mevcuttur ve diabetik ayak ülserli hastaların da yaklaşık %90'ında nöropati vardır (4,9,13). Duyusal nöropati eldiven-çorap dağılımı tarzındadır. İlk başlarda paresteziler görülür ve ilerleyen dönemlerde disesteziler (hipersensitivite) ve son aşamada da tam duyu kaybı meydana gelir. Duyusunu tümüyle kaybetmiş olan ayakta tekrarlayan travmalar hissedilemediğinden ve buna karşı önlem alınmadığından ülser gelişimine yatkınlık olur.

Otonom nöropati gelişmesi neticesinde yağ ve ter bezlerinde fonksiyon kaybı olur (4). Ayakta normal terleme ve ısı regülasyon mekanizmaları bozulur. Sonuçta ayak plantar yüzde anhidroz, kuruma, soyulma ve hiperkeratoz meydana gelir. Bunların sonucunda deride fissürler oluşur ve buradan mikroorganizmaların girişi neticesinde enfeksiyon ve onu izleyen diğer komplikasyonlar gelişir (Şekil 1). Duyu kaybı nedeni ile, bu hasarların farkedilmesi geciktirildiğinden erken koruyucu ve tedavi edici girişimler yapılamaz ve yara oluşumu hız kazanır. Deride oluşan hiperkeratotik lezyonlar (kallus) yabancı cisim gibi davranır ve %30 oranında ek baskı yaratır (14).

Motor nöropati gelişmesi sonucu ayağın intrinsik kaslarında paralizisi ve sonrasında da atrofi ve fibrosis gelişir. Bu olaylar sonucunda fleksör ve ekstansör kaslar arasında bir dengesizlik oluşur. Parmaklarda pençeleşme ve metatarsal yağ yastıkçığı distale deplase olduğundan metatars başı altındaki yağ dokusu inceler ve metatars başı ve parmak uçlarına binen baskı miktarı arttığından buralarda ülser gelişimi olasılığı artar (4). Ayakta motor nöropatiye bağlı gelişen deformiteler diabetik nöroartropati olarak da adlandırılan Charcot deformitesine yol açan bir dizi olayın başlangıcını oluşturur (7,15,16).



Şekil 1. Diabetik ayakta nöropatiye bağlı enfeksiyon gelişim mekanizması

Charcot deformitesi klasik bir diabetik ayak deformitesidir (17). Charcot artropatisi gelişimi süresince bazen erken bulgular enfeksiyon lehine yorumlanabildiği için tanıda geç kalınabilmektedir. Erken tanı konulabildiğinde uygun konservatif yöntemlerle bu deformitenin engellenebilmesi mümkündür. Diabetik hastalarda nöroartropati insidansı %1-2.5 olarak bildirilmiştir (4). Vakaların %30'unda bilateral tutulum mevcuttur. Bazı hastalarda Charcot eklemi diabetin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmekle birlikte genellikle hastalarda 10 yılı aşan bir süredir diabet bulunur (15). Diabetik ayak ülseri gelişmiş olan hastaların %16'sında Charcot deformitesi bulgularına rastlandığı bildirilmiştir (18). Kesin etyoloji bilinmemektedir. Motor, otonomik ve duysal nöropatinin kombine sonucu olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Kemik rezorbsiyonu ve fraktürleri ile seyreden bir süreçtir. Otonom nöropatiye bağlı olarak vasküler sempatik tonusta azalma, neticesinde artmış kan akımı ve arteriovenöz şantların gelişmesinin kemik rezorbsiyonuna yol açtığı düşünülmektedir (7,19,20). Charcot eklemi gelişen hastaların kalça eklemlerinde kemik dansitesinin azaldığı gösterilmiştir (15). Bunun yanısıra eşlik eden sinovit eklem efüzyonları ve periartiküler ligamanlardaki inflamasyona bağlı gelişen eklem instabiliteleri de Charcot deformitesi gelişiminde rol oynar. En sık etkilenen bölgeler tarsometatarsal eklemler, metatarsofalangeal eklemler ve ayak bileğidir (21,22).

Charcot deformitesi gelişiminde 4 evre vardır. Evre 1 fragmentasyon evresi olarak da adlandırılır ve bu evrede ayakta akut inflamasyon, hafif sıcaklık

artışı ve hiperemi vardır. Radyolojik olarak kemik dansitesinde azalma, periartiküler fraktür ve ligamentöz eklem diyastazları görülebilir. Bu evrede Charcot deformitesi tanısı atlanarak yanlışlıkla enfeksiyon tanısı konabilir. Enfeksiyon ekarte edilip doğru tanı konulabildiğinde konservatif yöntemlerle tedavi yoluna gidilmelidir (23). Tedavide istirahat ve elevasyon uygulanmalıdır. Bu akut inflamatuvar evrede ayaklara yük uygulanması kesinlikle önlenmelidir; çünkü hasta bu dönemde eğer basmaya devam ederse 2 ila 3 haftalık bir sürede 2. evreye geçiş kaçınılmazdır. Evre 2'ye gelmiş hastalarda kemiklerde kırıklar mevcuttur. Radyografilerde tarsometatarsal eklemlerde ve metatarsların distal uçlarında fraktür hatları görülür. Bu evrede şişlik, eritem ve hiperemide azalma olur. Evre 3'te kemikte iyileşme görülür ve ayakta stabil bir yapı kazanılır: Transvers ve longitudinal arkta düzleşir olur, kollaps yerleşir, pençe ayak ve "rocker bottom" ayak deformitesi gelişebilir. Sonuçta ayağın düzleşen orta kısmına, metatars başlarına ve distal falankslara fazla yük binmeye başlar. Evre 2 ve 3 yaklaşık 18-24 ay kadar bir süreci kapsar (16). Bu dönemde özel olarak tasarlanmış ayakkabılar kullanılarak bir sonraki evrede meydana gelen ülserasyonların önüne geçilmelidir. Eğer hastalar özel dizayn edilen ortezler olmadan korunaksız olarak basmaya devam ederlerse evre 4 olarak adlandırılan plantar ülserasyonlarla karakterize döneme girilir. Önceleri 4. evreye gelmiş olan hastalarda instabilite ve ciddi tekrarlayan ülserasyonlar nedeniyle değişik seviyelerden yapılan amputasyon sık başvurulmuş bir yöntemken gelişen rekonstrüktif yöntemler sayesinde hastalar ekstremitelerini kaybetme tehlikesiyle daha az karşı karşıyadırlar (22).

VASKÜLER YETERSİZLİK

Diabetik hastalarda aterosklerotik tıkalıcı lezyonlar histolojik olarak diabetik olmayan hastalarda gelişen tıkalıcı lezyonlara benzerlik göstermektedir, fakat insidansı ve gelişme hızı diabetik hastalarda daha fazladır (24,25). İyi perfüzyona sahip ayaklarda ülser gelişimine direnç daha fazladır ve eğer ülser oluşmuşsa uygun cerrahi ve medikal yaklaşımla komplikasyonsuz ve hızlı bir iyileşme görülebilmektedir. Dolayısıyla diabetik hastalarda kan dolaşımının sağlanması tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır.

Diabetiklerde büyük damarları tutan atherosklerotik tıkalıcı hastalık iskemik ülser gelişiminde esas rolü oynamaktadır (25). Yapılan histolojik ve anjiyografik değerlendirmeler, diabetik hastalarda tutulumun popliteal damar distalinde, tibial ve peroneal damarlarda segmental tutulum şeklinde olduğunu, fakat dorsalis pedis gibi daha distal damarlarda bu tutulumla çoğunlukla rastlanmadığını göstermektedir. Bu durum klinik açıdan distaldeki arterlere uygulanabilecek arteriyel rekonstrüksiyonlar (bypass operasyonları) açısından önemlidir.

KAN DOLAŞIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Diabetik ayak ülseri ile gelen hastalarda dolaşım sisteminin iyi değerlendirilmesi yaranın prognozu bakımından fikir vermesinin yanı sıra yaranın iyileşmesi amacıyla yara bakımı ve yapılabilecek ek vasküler cerrahinin planlanması bakımından önem taşır. Ayak bileği ve parmak arteriyel basınçlarının ölçümü, ayak bileği-brakial indeksi, doppler incelemeleri, transkutanöz oksijen basıncı ölçümleri ve anjiyografi gibi tetkikler ayakta dolaşımın değerlendirilmesi amacıyla yapılabilecek değerlendirme yöntemleridir (4,26,27) (Tablo 1). İlk yapılması gereken ve klinik olarak en değerli non-invasif yöntem, infrapopliteal damarlarda pulsasyonun olup olmadığının test edilmesidir (24). Ayak bileği basıncının ölçülerek ayak bileği-brakial indeksinin hesaplanması yine yaranın prognozunu tahmininde önem taşır. Bu değerin 0.5'in altına düşmesi yaranın kötü prognozlu olduğunu gösterir ve bu durumlarda vasküler cerrahi prosedürlerinin uygulanması gerekebilmektedir (24,28,29). Dolayısıyla yumuşak doku rekonstrüksiyonu gerçekleştirilmeden önce vasküler rekonstrüksiyon ile ayak bileği-brakial indeksin 0.6'nın üzerine çıkarılması gerekmektedir. 40 mmHg'nin üzerinde parmak basıncı olan hastalarda ayak ülserlerinde daha yüksek oranda iyileşme gözlenirken 20 mmHg altındaki basınçlarda, hastaların %10'undan daha azında ülser iyileşmesi olduğu bildirilmiştir (26,30). Transkutanöz oksijen basıncı ölçümü de yaranın prognostik kriterlerinden biridir ve 30 mmHg'nin altına düştüğünde yara iyileşmesinde gecikme görülmektedir (27). Pecoraro yaptığı bir çalışmada transkutanöz oksijen basıncı 22 mmHg'nin altına düştüğünde yarada iyileşmeme riskinin 39 kat arttığını belirtmiştir (31).

Tablo 1. *Diabetik ayak ülserlerinde kan dolaşımının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler*

Nabızların palpasyonu
Ayak bileği-brakial indexi
Parmak arter basınçları
Transkütanöz oksijen basınçları
Dupleks ve Tripleks doppler inceleme
Anjiyografi

Bir diğer non-invasif yöntem olan dupleks doppler incelemesi de tedavi planlanması yönünden önem taşımaktadır. Normalde görülen trifazik dalga paterninin periferik vasküler hastalıkla giden ayak ülserlerinde bifazik bazen de monofazik karakter kazanması dolaşım bozukluğu açısından bir göstergedir. Trifazik veya bifazik dalga paterni saptandığında genellikle vasküler dolaşımın artırılması amacıyla ek bir prosedür gerekmez ama monofazik akım paterni varsa ve serbest flep transferi planlanıyorsa vasküler rekonstrüksiyon yapılarak ortamdaki perfüzyon düzenlenmeli ve bifazik veya trifazik akım paterni sağlanarak doku transferi yapılmalıdır (26).

DIABETİK AYAK LEZYONLARI

Diabetik ayak lezyonları basit bir yüzeysel hiperemiden ülserasyon, osteomyelit ve gangrene kadar giden spektrumda klinik durum yaratırlar. Ülser oluşumu ayağın her yerinde meydana gelebilir fakat en sık ön ayakta plantar yüzde görülür (4,32). İkinci sıklıkla görülen bölge topuk plantar yüzüdür.

Diabetik alt ekstremité ülserleri çoğunlukla bacağı tehdit etmeyen (non-limb threatening), bacağı tehdit edici (limb threatening) ve yaşamı tehdit edici ülserler olarak 3 başlık altında sınıflandırılır (4,7,8,9,32,33). Bacağı tehdit etmeyen ülserler oral antibiyotiklerle, lokal yara bakımı da yapılarak ayaktan takip edilebilen yüzeysel ve minimal (<2 cm) selülit görülen lezyonlardır. Sıklıkla etken *S. aureus*'tur ve eklem veya kemik tutulumu yoktur. İskemi bulgusuna rastlanmaz. Ateş, lökositoz, ve yüksek kan şekeri gibi sistemik toksik etkiler görülmez. Bacağı tehdit edici ülserlerde selülit daha yaygındır (>2 cm), ülserasyon derindeki kemik ve eklem gibi yapılara kadar invaze olmuştur (Şekil 2-A). Sistemik toksisite bulguları ve iskemi görülebilir. Sıklıkla polimikrobiyaldir ve mutlak şekilde hospitalizasyon gerekir. Aerobik gram-pozitif koklar, gram-negatif koklar (*E.coli*, *klebsiella*, *proteus*) ve anaerob bakterilerle (*Bacteroides*, *peptostreptokoklar*) gelişebilir (13,33-35). Derhal parenteral antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bunun

yanısıra agresif bir cerrahi yaklaşım yapılarak tüm nekrotik dokular uzaklaştırılmalı, derin dokularda iyi drene olamayan abse odakları olabileceğinden dokunun arteriyel dolaşım durumu dahi gözardı edilecek uygun dekompresyon sağlanmalıdır (Sekil 2-B). Vasküler yetmezlik varsa arteriyel rekonstrüksiyon prosedürleri uygulanarak yaranın iyileşmesi için gerekli yetersizlik sağlanmalıdır. Bu şekilde yaklaşıldığında yüksek amputasyon oranları düşürülerek ayak koruyucu minör amputasyonlarla hasta tedavi edilebilir (36). Yaşamı tehdit edici ülserlerde yaygın selülit, derin dokulara invaze olan ülser, pürülan drenaj, septik şoka varan sistemik toksisite bulguları, osteomyelit ve yaygın nekroz görülür (Sekil 3). İlk görüldüğünde yüzeysel enfeksiyon olarak değerlendirilerek bu yönde tedavi başlanan lezyonlarda artan pürülan drenaj, bilek ve diz ağrıları ve krepitasyon ortaya çıkması bacağı tehdit edici ve hatta yaşamı tehdit eden enfeksiyon gelişimi yönünden uyarıcı olmalı ve böyle durumlarda tedavi yöntemi değiştirilmelidir (9).



Şekil 2. A. Bacağı tehdit eden diabetik ülser görünümü. Ülser etrafında yaygın selülit gözlenmekte



Şekil 2. B. Anestezi altında insizyonun proksimale doğru uzatılmasıyla derin dokulardaki absenin drene edilmesi sonrası etraf dokularda hiperemide azalma yara zemininde granülasyon gelişimi

OSTEOMYELIT

Osteomyelit diabetik ayak ülserlerinin ve enfeksiyonlarının sık görülen komplikasyonlarından (7,32,33). Lokal yara bakımına yanıt vermeyen derin ülserlerin 1/3-2/3'ünde osteomyelit görülür (32,33). Osteomyelit sıklıkla ayak tabanında oluşan ülser nedeniyle gelişen enfeksiyonun kemiğe ilerlemesiyle oluşur ve ayak kemiklerinde osteomyelit bulunan diabetik hastaların %95'inde eşlik eden bir ülser vardır (37). Basit bir tanı yöntemi olarak, yara zeminini künt uçlu bir probe yardımıyla palpe edildiğinde eğer zeminde kemik yapı palpe ediliyorsa büyük olasılıkla olaya osteomyelit eşlik etmektedir (4,7). Osteomyelit varlığı tedavi metodu ve süresini etkilemektedir, ayrıca prognostik bir faktördür. Bu nedenle ayak ülserlerinde osteomyelit varlığının erken teşhisi, hastalığın ilerlemesinin engellenmesi ve amputasyon oranlarının düşmesinde önemli rol oy-

nar (38). Klinik olarak osteomyelit tanısı koymak güçtür (7). Fizik muayenede ateş genellikle olmaz. Zeminde kemik ekspozisyonu olmaması osteomyeliti elimine ettirmez (37). Selülit sıklıkla eşlik eder fakat spesifik bir bulgu değildir. Laboratuvar tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı yüksek veya normal olabilir ve bakteriyemi nadirdir (39). Dolayısıyla görüntüleme yöntemleri osteomyelit tanısı için mutlak başvurulması gereken yöntemlerdir.

Osteomyelit düşünülen her durumda ayağın direkt röntgenogramları ilk başvurulması gereken görüntüleme yöntemidir (32). Radyografilerde ülser ve selülit komşuluğunda kortikal erozyon ve periosteal yeni kemik oluşumu saptandığında osteomyelit lehine yorumlanır (Şekil 4). Fakat radyolojik bulgular semtomlar ortaya çıktıktan sonraki 10-20 gün içerisinde gözükmebilir. Ayrıca osteomyelite eşlik eden septik artritis ve abse oluşumları direk grafilerde çok iyi değerlendirilemeyebilir, bu nedenle ek görüntüleme yöntemlerine sıklıkla başvurulması gerekmektedir (40,41).



Şekil 3. Ayakta yaygın nekrozunda eşlik ettiği yaşamı tehdit eden diabetik ayak lezyonu görünümü.



Şekil 4. Subkutan yaygın gaz oluşumu ile seyreden diabetik ayak lezyonunun direk grafide görünümü.

Bilgisayarlı tomografik (BT) görüntüleme erken kemik erozyonu ve sekestre formasyonunu göstermesi, ayrıca subkutan hava ve küçük fraktürleri göstermesi bakımından faydalı olabilirse de ödem, süpürasyon, granülasyon dokusu ve postoperatif fibrosis ayırımının net olarak yapılamaması nedeniyle pedal enfeksiyonlarda diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha az güvenilir bir metoddur (32).

Nükleer sintigrafik inceleme diabetik ayakta osteomyelit tanısında değerli bir yöntemdir (7,8,32,38). Üç fazlı ^{99m}Tc kemik incelemesi düşük yanlış-negatif oranları nedeniyle osteomyelitin dışlanmasında ekarte edilmesinde faydalı olabilir ama spesifitesi düşüktür (6). ¹¹¹In-lökosit kemik sintigrafisi ile yapılan sintigrafik inceleme ile spesifite oranları artırılmıştır, fakat bu yöntemin fraktür ve nöroartropatik osteoartropati varlığında yanlış-pozitif sonuç oranları yüksektir (14,42). Bir çalışmada ¹¹¹In-lökosit kemik sintigrafisi ile nöropatik ayak lezyonlarının %31 hastada enfeksiyon lehine yanlış-pozitif olarak yorumlandığı bildirilmiştir (42). Yapılan başka bir çalışmada üç fazlı ^{99m}Tc kemik sintigrafisi ve ¹¹¹In-lökosit sintigrafisi kombine kullanımının osteomyelit tanısında çok güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir (%100 duyarlılık, %80 spesifite ve %91 doğruluk) (38).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi osteomyelit tanısında, nöroartropati ayırımı çok kolay olmasa da, yüksek doğruluk oranlarına sahip güvenilir bir yöntemdir. MRG, preoperatif planlamada çok önem taşıyan inflamasyonun varlığı ve boyutlarının saptanmasında oldukça duyarlı bir yöntemdir (8,38). Enfeksiyonun kemik, eklem veya yumuşak dokuda mı sınırlı kaldığı yoksa diğer dokularında mı etkilendiğinin belirlenmesine yardımcı olur. Bu durum cerrahi debridman veya amputasyon yaparken seviyenin belirlenmesinde önem taşımaktadır ve gereksiz olarak sağlıklı dokuların eksizyonunun önüne geçilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada MRG bulgularına dayanarak yapılan amputasyonların %100'ünde cerrahi sınırdan enfeksiyon olmadığı gösterilmiştir (41).

Osteomyelit tanısında kemik doku biyopsisi uygun şekilde yapıldığında güvenilir sonuç verir. Ülser lezyonun zemininde ekspoz olan kemikten direkt ülser içerisinden girilerek kemik alındığında kontaminasyon ihtimali fazla olduğundan osteomyelit tanısı güvenilir olmayabilir; bu nedenle ülserden değil de normal dokudan yapılan insizyonla kemiğe ulaşıp buradan örnek alınması daha doğru sonuç verir.

Diabetik ayak lezyonlarından bir diğeri de parmak gangrenleridir. Değişik sebeplerle meydana ge-

lebilir. Bunlardan birisi trombozla giden aterosklerotik lezyonlardır (7). Diğer bir sebep enfeksiyona sekonder mikroembolilerdir. Üçüncü bir sebep, daha proksimalde bulunan büyük damarlardaki ülsere plaklardan koparak dolaşımı bozan kolesterol embolileridir. Kolesterol embolileri sonrası parmaklarda ağrı ve morarma, ağrılı peteşiler görülür (mavi ayak sendromu). Dorsalis pedis ve tibialis posterior nabızları sıklıkla alınır. Eğer bacak ve ayakluk kaslar arterleri de etkilenmişse yaygın myaljiiler görülür. Olay tek taraflı ise kaynak olay iliak arter ve distalinde, çift taraflıysa aorta düzeyindedir. Tedavide, sonradan tekrarlayabilecek embolilerin önüne geçilmesi amacıyla vasküler cerrahi ile ülsere plaklar çıkarılır. Bir diğer sebep ise diabetik hastalarda değişik amaçlarla dopamin gibi vazopressor ajanların kullanımıdır (43). Diabetik hastalarda zaten var olan periferik vasküler yetersizlik nedeniyle dopamin kullanıldığında bütün damar yataklarında yapacağı vazokonstriksiyon distalde dolaşımı durduracak boyutta etki gösterebilir.

DIABETİK AYAKTA ENFEKSİYON ETKENLERİ

Diabetik ayak ülserlerinde uygun tedavi protokolünün belirlenmesi için etken bakterinin izolasyonu çok önemlidir. Bu ülserlerde her zaman tam ve doğru bir bakteri izolasyonu mümkün olmayabilir, çünkü kültürler sıklıkla ülser yüzeyinden sürüntü şeklinde alınır fakat bu sürüntüden üretilen bakteri, enfeksiyonu yaratan tek etken mikroorganizma olmayabilir (9,44). Derin doku enfeksiyonu ve osteomyelit varlığında birden çok etken bakteri sorumlu olabilir. Dolayısıyla sürüntü kültürüne ek olarak debridman esnasında derin dokulardaki pürülan drenajdan, nekrotik dokulardan ve gerektiğinde kemik dokudan örnekler alınarak mikrobiyolojik inceleme yapılmalıdır (44). Diabetik ayak enfeksiyonları genellikle polimikrobiyaldir (4,8,9,33,34,44).

Yüzeyel enfeksiyonlarda en sık etken mikroorganizma *S. aureus* (45,46). Yaraların %50-84 kadar kısmında etken olduğu, %35'inde ise tek başına enfeksiyona sebep olduğu bildirilmiştir (9). Bir diğer sık karşılaşılan etken aerobik streptokoklardır ve yaklaşık olguların 1/3'ünde üretilebilirler. Yüzeyel enfeksiyonlarda ortalama 2 bakteri tarafından enfeksiyon gelişse de çoğunda monomikrobiyaldir.

Daha ciddi, bacağı tehdit eden enfeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir ve hem gram pozitif koklar hem de gram negatif basillerle meydana gelirler. *S. aureus*, Grup B streptokoklar ve fakültatif

gram negatif basiller en sık rastlanan mikroorganizmalardır (9). Sıklıkla izole edilen gram negatif basiller proteus, klebsiella, *E.coli* ve psödomonastır (32,45). Anaerob gram positive koklar ve Bacteroides bu enfeksiyonların yaklaşık %80'inde rol oynayabildikleri bildirilmiştir. Yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda sıklıkla *S. aureus* ve *Bacteroides fragilis* ve bazende streptokoklar ve gram negatif basiller etken patojendirler (47). Yaranın klinik prezentasyonu da etken mikroorganizma yönünden fikir verebilir. Ülser kötü kokulu ise anaeroblar akla gelmeli, krepitasyon varsa gram negative basiller ve anaeroblar, gangren varsa mik anaerob ve aerob enfeksiyon, nekrotizan enfeksiyonlarda ise Bacteroides varlığı akla gelmelidir.

DIABETİK AYAK ÜLSERİ TEDAVİSİ LOKAL YARA BAKIMI

Diabetik ayak ülserlerini tedavi ederken temel yara bakım prensiplerinin eksiksiz uygulanması gerekmektedir. Ayak dorsumunda selülit ve ödem bulunabileceğinden ayaktaki ödemi azaltmak için elevasyon uygulanmalıdır, fakat tek yastıktan fazla eleve etmek diabetiklerde periferik vasküler yetersizlik bulunabileceğinden distal dolaşımı bozabilir. Ülsere olan ayağa binen tekrarlayıcı yük uygulamalarının önüne geçilmesi gerekir (31,48). Hastaların ayak tabanında duyu kaybı olduğundan ağrı hissetmedikleri için ayaklarında ülser olduğu halde yürüyebilirler. Bunun sonucu olarak ülser zemininde basıya bağlı nekroz artabilir ve yara iyileşmesi gecikir. Yara bakımı yaparken önce ülser zeminindeki tüm nekrotik dokular cerrahi olarak debride edilmelidir. Yüzeyel enfeksiyonlar poliklinik şartlarında veya yatak başı debride edilebilirken yaygın nekroz ve derin ülserle giden enfeksiyonlarda anestezi altında debridman uygulanmalıdır (7,44). Plantar yüzde yaygın selülit ile giden akıntılı lezyonlarda derin doku enfeksiyonunun da eşlik edebileceği düşünülerek abse odağı araştırılmalı ve mutlaka bu kapalı alanlar drene edilmelidir. Ciddi enfeksiyonlarda, ayağın dolaşım durumu gözardı edilerek, agresif debridmandan kaçınılmamalıdır. Bazı hastalarda seri debridmanlar gerekebilir (44). Antibiyotik tedavisi başlamadan önce kültürlerin alınmış olması gerekmektedir. Kültürler alınırken yalnızca sürüntü kültürü değil, abse aspirasyon kültürleri, derin alanlardaki nekrotik dokular ve osteomyelit şüphesi varsa kemik küretaj

materyellerinin steril serum fizyolojik ile saklanarak mikrobiyal incelemesi için laboratuvara gönderilmesi gerekmektedir. Kültürler alındıktan hemen sonra muhtemel ajanlar gözönüne alınarak geniş spektrumlu antibiyotikler başlanılmalıdır (44,45,48). Debridmanlar, lokal yara bakımı ve antibiyotik tedavisine rağmen yarada iyileşme sağlanamıyorsa derin dokulardan tekrar kültürler alınmalıdır; çünkü patojen bakteri florası değişmiş olabilir. Yüzeyel ve ayaktan takip edilen ülserlerde hastalar sık sık kontrollere çağrılarak yara yeri gözlenmelidir, çünkü diabetik hastalarda enfeksiyon çok hızlı bir şekilde ilerleyebilir. Hiperemik alan miktarında artma, ısı artışı ve pürülan drenajda artma olması, kötü koku gelişimi, lenfanjit ve gangren gelişmesi ve laboratuvar bulguları olarak hiperglisemi, beyaz küre sayısı ve sedimentasyon hızında artış görülmesi enfeksiyonun ilerlediğini gösteren bulgulardır. Böyle bir durumda hasta derhal hospitalize edilerek parenteral antibiyotik tedavisine alınmalıdır.

Eğer ülserasyon atipik lokalizasyonda ve oluşumu bası ile açıklanamıyorsa, agresif lokal yara bakımına ve medikal tedaviye rağmen iyileşme sağlanamıyorsa mutlaka biyopsi yapmak gerekir, çünkü bu tür atipik ülserlerde primer veya metastatik maligniteler ekarte edilmelidir (7).

HİPERGLİSEMİNİN TEDAVİSİ

Metabolik dengenin sağlanması yara enfeksiyonunun kontrol altına alınması için şarttır. Kontrolsüz diabette lökosit fonksiyonlarında bozulma olmaktadır (8). Normoglisemik durumun sağlanması veya glukoz düzeyinin en azından 200 mg/dl'nin altına düşürülmesi optimum yara iyileşmesi için bir gerekliliktir (8,49).

ANTİBİYOTERAPİ

Diabetik ayak ülserinde antibiyotik tedavisi planlanırken bir çok değişik faktör antibiyotik seçimini etkilemektedir. Mikrobiyal etken, enfeksiyon şiddeti, osteomyelitin eşlik edip etmediği ve ülserli alanın vasküler durumu gibi yaraya ait faktörlerin yanısıra renal fonksiyonlar, gastroparezi varlığı, ilaç alerjileri ve bağışıklık durumu gibi hastaya ait faktörler de ilaç seçiminde ve uygulama protokolünde etkili olmaktadır (9,13,48,50). Yüzeyel ve bacağı tehdit etmeyen enfeksiyonlarda etken genellikle *S. aureus* ve streptokoklar olduğu için gram pozitif patojenlere yönelik birinci kuşak sefalosporin (Örneğin

sefaleksin), dikloksasin, klindamisin, fluorokinolonlar veya amoksisilin-klavulanat oral tedavisi tercih edilebilir. Fakat 48 saat sonra tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için hasta mutlaka tekrar görülmelidir (45,48,50). Daha ciddi seyreden, bacağı ve yaşamı tehdit eden diabetik ayak enfeksiyonlarında gram negatif bakteriler ve anaeroblar sık olarak etken oldukları için sefoksitin, sefotetan, ampisilin-sulbaktam, imipenem/sultastatin, tikarsilin klavulanat ve levofloksasin başlanabilir (45,51-54). Kombine tedavi olarak metronidazol ve aztreonam veya florokinolon ve klindamisin kombinasyonu gibi IV preparatlar başlanabilir (55). Dokunun vaskülitisi ilaç seçimi yapılırken akılda tutulması gereken en önemli konulardan birisidir (9). Eğer ayağın vaskülitisi yeterli değilse antibiyotik başlamadan önce revaskülarizasyon için "bypass" prosedürleri gerçekleştirilmelidir. Bu gibi durumlarda doku penetrasyonu çok iyi olan sulbaktam-ampisilin veya fluorokinolonlar tercih edilmelidir (56-58). Bunlardan ofloksasinle çok iyi doku konsantrasyonları elde edildiği gösterilmiştir (58). Eski kinolonların anaerob ve antistafilokokal etki spektrumlarındaki zayıflıkları nedeniyle yalnız başlarına kullanılmaları pek tavsiye edilmemektedir, fakat moksifloksasin, levofloksasin ve sparfloksasin gibi yeni jenerasyon kinolonlar daha geniş etki spektrumları nedeniyle tek başlarına kullanılabilirler (59,60). Bunların içerisinde moksifloksasin polimikrobial enfeksiyonlarda aeroblara %90 anaeroblara %97 oranında etki göstermesi nedeniyle ciddi enfeksiyonlarda tercih edilebilir (60). Yapılan bir çalışmada debridmandan 1 saat önce IV olarak sulbaktam-ampisilin, tikarsilin-klavulanat ve klindamisin verilen hastalarda MIC değerinin üzerinde değerler elde edilirken gentamisin doku konsantrasyonlarının çok düşük olduğu gösterilmiştir (56). Yine ayrı bir çalışmada oral verilen sefuroksimin de yeterli doku konsantrasyonlarına ulaşmadığı gösterilmiştir (9). Diabetik ayak ülserlerinde fosfomisininde inflamasyon dokularında yüksek doku konsantrasyonlarına ulaştığı bildirilmiştir (61). Osteomyelit varlığında hipoksik ortamlarda da etkili olabilecek antibiyotikler tercih edilmelidir. Bacağı tehdit edici diabetik ayak ülserlerinde Imipenem-silastatin (6 saatte bir 500 mg) ve sulbaktam-ampisilin (SAM) (6 saatte bir 3 gr) uygulanan hastalarda benzer tedavi etkinlikleri saptanmıştır (34). Akova tarafından yapılan bir başka çalışmada SAM (6 saatte bir 1.5 gr) kullanılan ciddi enfeksiyonlarda osteomyelit tedavisinde %89, yumuşak doku enfeksiyonunun tedavisinde %100 başarı sağlanmıştır (54). Dolayısıyla SAM ciddi diabetik ayak enfeksi-

yonlarında etkin bir tedavi seçeneği olmaktadır. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gram negatif basillerle oluşan enfeksiyonlarda aminoglikozit kullanımı tartışmalıdır. Bu gibi durumlarda alternatif tedavi olarak sefalosporinler, fluorokinolonlar, klindamisin veya aztreonamla kombine veya yalnız kullanılabilirler (34,62,63). Renal hasar varlığında nörolojik bozukluklara sebep olabilecek imipenem gibi ilaçlar tercih edilmemelidir (9).

Penisilin alerjisi olan hastalarda yine ilaç seçiminde dikkatli olunması gerekmektedir. Değişik çalışmalarda penisilin alerjisi olan hastalarda gram-positif, gram negatif ve anaerobik etkinliğin sağlanabildiği fluorokinolonlar ve klindamisinle iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (62,63). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) varlığında tedavide vankomisin kullanılmalıdır. Metranidazol da anaerobik etkinliği nedeniyle diğer ilaçlara kombine edildiğinde iyi sonuçlar alınabilmektedir (64). Gastroparezi olan hastalarda emilim yetersiz olabileceğinden yüzeysel enfeksiyonlarda dahi oral preparatlar yerine intravenöz preparatlar tercih edilmelidir (33,64).

Osteomyelit eşlik etmediği durumlarda antibiyotik tedavisi 7-14 gün sürdürülmelidir (8). Osteomyelit eşlik ettiği durumlarda tedavi süresi minimum 4 hafta olmalıdır (8,9,34). Osteomyelit eşlik ettiği ve yaygın nekroz veya abse oluşumunun gözlemlendiği durumlarda ekstremitayı amputasyondan koruyabilmek için parenteral antibiyotik tedavisine ek olarak nekrotik dokuların ve osteomyelitli alanın eksize edilmesi tedavi etkinliğini artırmaktadır (8). Nekroz ve yaygın abse formasyonunun olmadığı fakat osteomyelit eşlik ettiği yumuşak doku enfeksiyonlarında medikal terapiye ek olarak cerrahi girişim yapıp yapılmaması konusunda tam görüş birliğine varılamamıştır. Bu gibi durumlarda parmak veya ray amputasyonu gibi sınırlı amputasyonlarla antibiyotik süresi kısaltılabilir ve yüksek klinik başarı sağlanabilir (47). Yapılan retrospektif bir çalışmada erken sınırlı amputasyon uygulanan hastalarda bilek üstü amputasyona gitme oranı %13 ve hospitalizasyon süresi 9.6 gün iken bu oranlar erken sınırlı amputasyon uygulanmayan hastalarda %28 ve 18.8 gün olarak bulunmuştur (65). Antibiyotik tedavisi yara temiz görünümüne kavuşmadan ve selülit düzelmeden kesilmemelidir. Antibiyotik tedavisinin etkinliği 24-48 saat sonra değerlendirilmelidir. Yarada enfeksiyon bulgularında artış saptanıyorsa oral tedavi başlananlar IV tedaviye alınmalıdır (64). Parenteral tedavi başlananlarda ise ilacın dozu, seçilen ilacın mikrobiyal spektrum etkinliği, ya da daha önce farkedilemeyen bir abse odağı veya yaranın

vaskülarizasyonu tekrar değerlendirilmelidir. Enfeksiyonun tekrarlama durumu sıklıkla amputasyon gerekebilmektedir.

DiĞER YARDIMCI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Diabetik ayak ülseri tedavisinde antibiyotik çok etkili olmadığında veya uygulanan tedaviye yardımcı olarak bazı lokal büyüme faktörleri kullanılabilir (66-71). Büyüme faktörlerinin her biri yara iyileşmesi sürecindeki inflamasyon, matriks sentezi ve depolanması, angiogenez, epitelizasyon ve kontraksiyon gibi değişik basamaklarda etki göstermektedir (66). Tedavi edici etkinlikleri henüz tam olarak ortaya konmamıştır ve daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Şu an için lokal tedavi amaçlı büyüme faktörleri arasında “platelet-derived growth factor” (PDGF [trombosit kaynaklı büyüme faktörü]), “epidermal growth factor” (EGF [epidermal büyüme faktörü]), “fibroblast growth factor” (FGF [fibroblast büyüme faktörü]), “transforming growth factor” (TGF [dönüştürücü büyüme faktörü]), “vascular endothelial growth factor” (VEGF [damar endotel büyüme faktörü]) ve “insulin-like growth factor” (IGF [insülin benzeri büyüme faktörü]) kullanılmaktadır. Bunlardan PDGF etkinliği daha kesin ortaya konmuş ve FDA onayı alarak klinikte kullanım alanı bulmuştur (67,68,72). PDGF trombosit, makrofaj, vasküler endotel, fibroblast ve keratinositlerde üretilmektedir ve monositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve endotel için güçlü kemotaktik etki göstermektedir. Yapılan bir çalışmada PDGF kullanılan kronik diabetik ayak ülserlerinde kontrol grubundan anlamlı derecede fazla olacak şekilde, %43 oranında tam iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (68). Bunun yanı sıra topikal olarak trombositten elde edilen yara iyileşme formülü (Platelet derived wound healing formula) kullanımı da klinikte yer almıştır. Bu formülde hastaların trombosit alfa granüllerinden ekstrakte edilen solusyonda PDGF, anjiogenetik faktör, EGF, TGF-beta ve trombosit faktör-4 bulunmaktadır (69). Yine yakın zamanlarda insan EGF içeren kremlerle yapılan kontrollü çalışmada yara iyileşme hızında anlamlı derecede artma görülmüştür (72). Büyüme faktörü kullanımının iyi sonuç verebilmesi için doku oksijen basınçlarının yeterli olması gerekmektedir. Yarada bakteri yoğunluğu artmışsa yine büyüme faktörlerinin yıkımına bağlı olarak çok fazla etkinlik sağlanamayabilir dolayısıyla lokal büyüme hormonu tedavisine başlamadan önce 1 gram dokudaki bakteri sayısının 10^5 in altına düşürülmesi gerekmektedir (70). Diabetik ülserlerde granülosit

koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımıyla yara iyileşmesinin hızlandığına dair yayınlar varsa da etkisinin olmadığı yönünde karşıt görüşlerde ortaya atılmıştır (71,73). Kullanımı konusunda araştırmaların devam ettiği bir diğer büyüme faktörü sinir büyüme faktörüdür (nerve growth factor) fakat bu faktöründe klinik kullanıma geçebilmesi için yeterli çalışma mevcut değildir.

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Diabetik ülserlerin tedavisinde hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi bazı kliniklerde uygulanmakta ve gittikçe daha fazla klinik uygulama alanı bulmaktadır (74-77). Yara iyileşmesindeki fizyolojik olaylarda oksijen büyük rol alır. Doku oksijenizasyonunun düşmesi durumunda beyaz kan hücrelerinin oksidatif öldürme işlevleri azalır. HBO tedavisi uygulandığında bu öldürme fonksiyonunda artış olmakta, bazı anaerob bakterilere letal etki göstermekte diğer bazı anaerobların ise toksin oluşturmalarını inhibe etmektedir (74). HBO yaranın vaskülarizasyonunda artışa yol açmakta, ayrıca fibroblast proliferasyonuna yol açarak yara kontraksiyonunu artırmakta ve sekonder yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Doku oksijen basınçlarının yüksek (>40 mmHg) olduğu durumlarda oksijenizasyonun zaten yeterli olması nedeniyle faydası olmayacağı belirtilmektedir. HBO uygulandığında yara bölgesinde 400 mmHg oksijen basıncı elde edildiğinde veya normobarik saf oksijen uygulandığında yara iyileşme şansının çok arttığı bildirilmiştir (77). Zamboni tarafından yayınlanan bir çalışmada hiperbarik oksijen kullanılan hastalarda yara alanında anlamlı küçülmeler elde ettikleri bildirilmiştir (76). Faglia hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan hastalarında majör amputasyon oranının azaldığını göstermiştir (75). Diabetik ayak ülserlerinde HBO tedavisi için değişik görüşler ortaya atılmakta, fakat çok daha geniş serilerle yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

CERRAHİ TEDAVİ

Diabetik ayak ülserlerinde, ülserlerin bir kısmı cerrahi girişime gerek duymadan kendiliğinden iyileşebilmekteyken önemli bir kısmında cerrahi girişim ihtiyacı olmaktadır. Ortaya çıkan yumuşak doku defektlerinin kapatılması için çok farklı rekonstrüksiyon alternatifleri mevcuttur. Diabetik hastalarda ayak rekonstrüksiyonları travmatik doku defektlerinde olduğundan daha zordur çünkü diabete ait komplikasyonlar burada yapılacak cerrahi girişimlerdeki başarı oranını düşürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Demir S, Demir Y. Acrochordon and impaired carbohydrate metabolism. *Acta Diabetol*, 2002; 39:57-59.
2. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2003; 361: 1545-1551.
3. Green FM, Aliabadi Z, Green PT. Diabetic foot : Evaluation and management. *South Med J*. 2003; 95: 95-101.
4. Slovenkai MP. Foot problems in Diabetes. *Med Clin North Am* 1998; 82:49-71.
5. Rayber GE. Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. Bowker JH, Pfeifer, MA. In *The diabetic foot*. 6th edition St louis, Missouri. Mosby Inc., Pp: 13-32, 2001.
6. Weinzwieg N, Dunn RM. Leg Ulcers. Weinzwieg J. In *Plastic surgery secrets*. 1st edition. Philadelphia, PA. Hanley & Belfus Inc. Pp: 359-367, 1999.
7. Levin ME. Foot lesions in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25: 447-462.
8. Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am*. 2001; 15:407-421.
9. Temple ME, Nahata MC. Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:822-828.
10. Holstein PE, Sorensen S. Limb salvage experience in a multidisciplinary diabetic foot unit. *Diabetes Care*, 1999; 22 (Suppl 2):B97-103.
11. Pedowitz WJ. Diagnosis and treatment of infections of the diabetic foot. *Foot Ankle Clin*, 1997; 2:89-98.
12. Siemionow M, Demir Y. Diabetic neuropathy: Pathogenesis and treatment. *J Reconstr Microsurg* 2004; 20:241-52.
13. Caputo GM, Joshi N, Weitekamp MR. Foot infections in patients with diabetes. *Am Fam Phys*, 1997; 56:195-202.
14. Young MJ, Cavanagh PR, Thomas G, et al. The effect of callus removal on dynamic plantar foot pressures in diabetic patients. *Diabet Med*, 1992; 9:55-57.
15. Demir S, Öge A, Karaahmetoğlu S, et al. Diabetic osteopathy: Who is at risk? *Turk J Med Sci*, 2001; 31:255-260.
16. Young MJ, Marshall A, Adams JE, et al. Osteopenia, neurological dysfunction and the development of Charcot neuroarthropathy. *Diabetes Care*, 1995; 18:34-38.
17. Jeffcoate W, Lima J, Nobrega L. The Charcot foot. *Diabet Med*. 2000; 17:253-258.
18. Cavanagh PR, Young MJ, Adams JE, et al. Radiologic abnormalities in the feet of patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 1994; 17:201-209.
19. Levin MA, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med*, 1976; 294:241-245.
20. Cofield RH, Morrison MJ, Beabout JW. Diabetic neuroarthropathy in the foot: patient characteristics and patterns of radiographic change. *Foot Ankle*, 1983; 4:15-22.
21. Demir S, Öge A, Naldöken S, Müftüoğlu O. Comparison of radiography and bone scintigraphy in early diagnosis of diabetic osteopathy. *Turk J Endocrinol Metab*, 2001; 4:165-168.
22. Myerson MS, Henderson MR, Saxby T, Short KW. Management of midfoot diabetic neuroarthropathy. *Foot Ankle Int*, 1994; 15:233-241.
23. Myerson MJ, Bowker JH, Brodsky JW, Trewino S. Symposium: partial foot amputations. *Contemp Orthop*, 1994; 29:139-142.
24. LoGerfo FW, Gibbons GW. Vascular disease of the lower extremities in diabetes mellitus. *Endocrinol Metabol Clin North Am*, 1996; 25:439-445.
25. Beach KW, Bedford GR, Bergelin RO, et al. Progression of lower extremity arterial occlusive disease in Type II diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1988, 11:464-472.
26. Lawrence B. Colen. *The Diabetic Foot*. In: Cohen M. *Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery*. Little, Brown and Company, USA, Pp: 1839-1859, 1994.
27. Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg*, 1995; 22:485-490.
28. Hurley JJ, Jung M, Woods JJ, Hershey FB. Noninvasive vascular testing. Basis, application and the role in evaluating diabetic peripheral arterial disease. Bowker JH, Pfeifer, MA. *The diabetic foot*. 6th edition. St louis, Missouri, Mosby Inc., Pp: 353-74, 2001.
29. Khammash MR, Obeidat KA. Prevalence of ischemia in diabetic foot infection. *World J Surg*. 2003; 27:797-797.
30. Narek JM, Krupski WC. Cutaneous ulcers in the ischemic diabetic foot. Ernst CE, Stanley JC (Eds). *Current therapy in Vascular Surgery*. St. Louis, Cv Mosby, p560, 1995.
31. Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower extremity ulcers. *Diabetes*, 1991; 40:1305-1313.

32. Boutin RD, Brossmann J, Sartoris DJ, et al. Update on imaging of orthopaedic infection. *Orthop Clin North Am*, 1998; 29:41-66.
33. Grayson ML. Diabetic foot infections: Antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North Am*, 1995; 9:143-161.
34. Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Inf Dis*, 1994; 18:683-693.
35. Scher KS, Steele FJ. The septic foot in patients with diabetes. *Surgery*, 1988; 104:61-66.
36. Morrison WB, Schweitzer ME, Wapner KL, et al. Osteomyelitis in feet of diabetics: clinical accuracy, surgical utility, and cost-effectiveness of MR imaging. *Radiology*, 1995; 196:557-564.
37. 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; 83:653-660.
38. Tehranzadeh J, Wong E, Wang F, Sadighpour M. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. *Radiol Clin North Am*, 2001; 39:223-250.
39. Sugarman B, Hawes S, Muscher DM, et al. Osteomyelitis beneath pressure sores. *Arch Intern Med*, 1983; 143:683-688.
40. Capitanio MA, Kirkpatrick JA. Early roentgen observations in acute osteomyelitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1970; 108:488-496.
41. Morrison WB, Schweitzer ME, Wapner KL, et al. Osteomyelitis in feet of diabetics: clinical accuracy, surgical utility, and cost-effectiveness of MR imaging. *Radiology*, 1995; 196:557-564.
42. Kim EE, Pjura GA, Lowry PA, et al. Osteomyelitis complicating fracture: pitfalls of 111 In leukocyte scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*, 1987; 148:927-930.
43. Golbranson FL, Lurie L, Vance RN, Vandell RF. Multiple extremity amputations in hypotensive patients treated with dopamine. *JAMA*, 1980; 243:1145-1146.
44. Fry DE, Marek JM, Langsfeld M. Infections in the ischemic lower extremity. *Surg Clin North Am*, 1998; 78:465-479.
45. 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.
46. Sapico FL, Bessam AN, Canawati HN. Bacteremia in diabetic patients with infected lower extremities. *Diabetes Care*, 1982; 5: 101-104.
47. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis*, 1994; 14:1-22.
48. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 1994; 331:854-860.
49. Pomposelli JJ, Baxter JK, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1998; 22:77-81.
50. Tan JS, File TM. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Compr Ther*, 1988; 14:57-62.
51. Van der Meer JW, Koopmans PP, Lutterman JA. Antibiotic therapy in diabetic foot infections. *Diabet Med*, 1996; 13 (Suppl 1); S48-51.
52. McKinnon PS, Paladino JA, Grayson ML, et al. Cost-effectiveness of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis*, 1997; 24:57-63.
53. Tan JS, Wishnow RM, Talan DA, et al. Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double-blind, randomized, multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulanate. The Piperacillin/Tazobactam Skin and Skin Structure Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993; 37:1580-1586.
54. Akova M, Özcebe O, Güllü I, et al. Efficacy of sulbactam-ampicillin for the treatment of severe diabetic infections. *J Chemother*, 1996; 8:284-289.
55. Peterson LC, 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; 8:801-808.
56. Seabrook GR, Edmiston CE, Schmitt DD, et al. Comparison of serum and tissue antibiotic levels in diabetes related foot infections. *Surgery*, 1991; 110:671-677.
57. Kuck EM, Bouter KP, Hoekstra JB, et al. Tissue concentrations alter a single dose orally administered ofloxacin in patients with diabetic foot infections. *Foot Ankle Int*, 1998; 19:38-40.
58. Storm AJ, Bouter KP, Diepersloot RJ, et al. Tissue concentrations of an orally administered antibiotic in patients with foot infections. *J Antimicrob Chemother*, 1994; 34:449-451.
59. Goldstein EJ, Citron DM, Nesbit CA. Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diabetes Care*, 1996; 19:638-641.
60. Edmiston CE, Krepel CJ, Seabrook GR, et al. In vitro activities of moxifloxacin against 900 aerobic and anaerobic surgical isolates from patients with

- intra-abdominal and diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48:1012-1016.
61. Legat FJ, Maier A, Dittich P, et al. Penetration of fosfomycin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47:371-374.
 62. Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, Fernau R. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: Comparison of two parenteral to oral regimen. *Clin Inf Dis*, 24:643-648.
 63. Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, et al. Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp Clin Endocrinol Diabet*, 1998; 106:346-352.
 64. Caballero E, Frykberg RG. Diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*, 1998; 37:248-255.
 65. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, et al. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputations. *Clin Inf Dis*, 1996; 23:286-291.
 66. Rudkin GH, Miller TA. Growth factors in surgery. *Plast Reconstr Surg*, 1996; 97:469-76.
 67. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet derived growth factor BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. *Diabet Care*, 1998; 21:822-827.
 68. Steed D, Diabetic Ulcer Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg*, 1995; 21:71-81.
 69. Steed DL, Goslen JB, Holloway GA, et al. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo. *Diabetes Care*, 1992; 15:1598-1604.
 70. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin N Am*, 1997; 70:637-650.
 71. Gough A, Clapperton M, Rolando N, et al. Randomised placebo controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet*, 1997; 350:855-859.
 72. Tsang MW, Wong WKR, Hung CS, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic wounds. *Diabetes Care*, 2003; 26:1856-1861.
 73. Kastenbauer T, Hornlein B, Sokol G, Irsigler K. Evaluation of granulocyte-colony stimulating factor (Filgrastim) in infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia*, 2003; 46:27-30.
 74. Bakker DJ. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000; 16 (Suppl 1): S55-S58.
 75. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care*, 1996; 19:1338-1343.
 76. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, et al. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: A prospective study. *Undersea Hyperb Med*, 1997; 24:175-79.
 77. Niinikoski J. Hyperbaric oxygen therapy of diabetic foot ulcers, transcutaneous oxymetry in clinical decision making. *Wound Repair Regen*, 2003; 11:458-461.