T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
SUALTI HEKİMLİĞİ ve HİPERBARİK TIP
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

# HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ GÖREN DİYABETİK AYAK OLGULARINDA TEDAVİ SONUCUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Elif Ebru ÖZER**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Programı İçin Öngördüğü
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**
Olarak Hazırlanm ıştır.

**ANKARA**
**2015**

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
SUALTI HEKİMLİĞİ ve HİPERBARİK TIP
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

# HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ GÖREN DİYABETİK AYAK OLGULARINDA TEDAVİ SONUCUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Elif Ebru ÖZER**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Programı İçin Öngördüğü
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Günalp UZUN
Doç .Dz.Tbp.Bnb.

**ANKARA**
**2015**

## ONAY SAYFASI

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

"Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Diyabetik Ayak Yaralarında Etkinliğinin Değerlendirilmesi" konulu bu çalışma jürimiz tarafından Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Tez Danışmanı: Doç.Dz.Tbp.Bnb. Günalp UZUN

GATA Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD. Bşk.lığı

Üye :Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Şenol YILDIZ

GATA Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD. Bşk.lığı

Üye :Prof.Dr. Şamil AKTAŞ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD. Bşk.lığı

ONAY:

Elif Ebru ÖZER'in 16.11.2015 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİÇ
Prof.Dz.Tbp.Tümamiral
GATA Komutan Bilimsel Yardımcısı,
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı ve
Eğitim Hastanesi Başhabibi

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, GATA Etik Kurulu'nun 03 Mart 2015 gün ve 1491–218–15/1648.4–482 sayılı kararı gereği GATA Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'nda yapılmıştır. Bu çalışma ile hiperbarik oksijen tedavisinin diyabetik ayak yaralarında etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Uzmanlık eğitimimin başlangıcından itibaren her türlü bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, ilgi ve alakasını eksik etmeyen, etik değerleriyle örnek olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Şenol YILDIZ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel konularda her türlü yardımı esirgemeyen, engin bilgileriyle yol gösteren, tezimin bilimsel değer kazanmasında katkısı büyük olan tez danışmanım değerli hocam Sayın Doç. Dz. Tbp. Bnb. Günalp UZUN'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle tezimin düzenlenmesinde yardımcı olan ve zamanını esirgemeyen Dz. Tbp. Ütğm. Mertan ACAR'a, basınç odası operatörlerimize, hemşirelerimize ve merkezimizde görevli tüm personele teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan canım annem, babam ve kardeşime, varlığıyla bana her zaman güç veren gözbebeğim oğlum Kerem'e ve değerli eşim, meslektaşım İrfan ÖZER'e sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunmayı bir borç bilirim.

***Dr. Elif Ebru ÖZER***

## ÖZET

**Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Diyabetik Ayak Yaralarında Etkinliğinin Değerlendirilmesi**

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin yardımcı tedavi olarak diyabetik ayak ülserlerinde yara iyileşmesini arttırdığı, alt ekstremite ampütasyonlarını azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda HBO ile tedavi edilmiş diyabetik ayak ülserlerinin retrospektif olarak iyileşme/ampütasyon oranlarına bakarak, HBO tedavisi sonucunu etkileyebilecek faktörleri araştırmayı amaçladık. 1 Ocak 2013 – 31 Aralık 2014 tarihleri arasında diyabetik ayak nedeniyle HBO tedavisi alan 158 diyabetik hastanın 179 ayak yarası çalışmaya retrospektif olarak dahil edilmiştir. Hastaların tedavi sonuçları majör ampütasyon, minör ampütasyon ya da greft ile sonuçlanan, iyileşen, ve değişiklik olmayan grup olarak 4 grupta sınıflandırılmıştır. Hastaların demografik özellikleri ve tıbbi bilgileri, Wagner ve PEDIS evreleri kaydedilerek ampütasyon ile sonuçlanan hastalarda bu sonucu etkileyebilecek faktörler araştırılmıştır. 179 ayak yarasının 21 i (%11.5) major ampütasyon, 80 i (%43.7) minör ampütasyon ya da greft ile sonuçlanmıştır. 12 hastada (%6.6) değişiklik gözlenmemiş olup 66 hasta (%36.1) iyileşti olarak sınıflanmıştır. Major ampütasyon ile sonuçlanan grupta vakaların tümü Wagner evreleri 3 ve 4 dür. Wagner evresi arttıkça ampütasyon oranlarında artma, iyileşme oranlarında azalma görülmektedir ($P<0.001$). Benzer şekilde PEDIS enfeksiyon evresi arttıkça ampütasyon oranları artmaktadır ($P<0.001$). Periferik arter hastalığı (PAH) olmayan grupta majör ampütasyon gözlenmezken, PAH olan grupta majör ampütasyon oranı %15.1 olarak bulundu. PAH varlığının hastaların tedavi sonuçlarını negatif yönde etkileyen bir faktör olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.025$). Hb değeri 10g/dL ve altında olan hastalarda majör ampütasyon oranlarını %21.1, minör ampütasyon ya da greft oranlarını %44.7 olarak, Hb 10 g/dL nin üzerinde olan vakalarda ise bu oranlar %8.9 ve %46.7 olarak tespit edildi. Ciddi anemi varlığına göre tedavi sonuçlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P=0.197$). Sonuç olarak, HBO tedavisi alan diyabetik ayak ülserli hastalarda majör ampütasyon oranı %11.5 olarak bulunmuştur. Wagner ve PEDIS ileri

evre olan ve PAH'nın eşlik ettiği vakalarda ampütasyon ile sonuçlanma riski artar. Diyabetik ayak ülseri nedeniyle başvuran hastalarda Wagner ve PEDIS evrelemeleri hastanın tedavi sonucunu öngörmek için yardımcıdır.

**Anahtar Kelimeler** : HBO, diyabetik ayak, Wagner, PEDIS
**Yazar Adı** : Elif Ebru ÖZER
**Danışman** : Doç.Dz.Tbp.Bnb. Günalp UZUN

## SUMMARY

**Evaluation of the Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetic Wounds**

Hyperbaric oxygen (HBO) therapy is an adjunctive therapy that enhances wound healing in diabetic ulcers and reduces lower limb amputation rates which has been displayed in many studies. In our study, we aimed to evaluate the factors that may affect the results of HBO therapy on wound healing and amputation rate in diabetic foot ulcers. Patients who received HBO therapy between 01 January 2013-31 December 2014 were retrospectively enrolled into our study. There were 158 patients with 179 diabetic wounds. Treatment outcomes of the patients were classified into 4 groups; major amputation, minor amputation or grafting, healing, and no change. Demographic and medical data of patients, Wagner and PEDIS stages were recorded and the factors that lead to amputation were investigated. Twenty-one of the 179 cases resulted in (11.5%) major amputations, 80 cases (43.7%) resulted in minor amputation or graft. Sixty-six patients (36.1%) were classified as healed and there was no change in 12 patients (6.6%). Wagner stages of the cases in major amputation group were 3 and 4. We observed that the increase in Wagner stages results in increased amputation rates and decreased healing rates ($P<0.001$). Similarly, the increase in PEDIS stage resulted in increased amputation rates ($P<0.001$). While the patients without peripheral arterial disease were not resulted major amputation, 15,1% of patients with peripheral arterial disease were resulted in major amputation. It was found that peripheral arterial disease is a factor which influences the patients outcome negatively($p=0.025$). In cases whose level of Hb 10 g/dL and below this level, major amputation rate was 21.1%, minor amputation or graft rate as 44.7%. Which cases Hb levels above 10 g/dL, these rates are were found as 8.9% and 46.7%. We compared the results of treatment according to the presence of severe anemia and were found no significant statistically differences ($P=0.197$). In conclusion, the major amputation rate was 11.5% in patients receiving HBO therapy for diabetic foot ulcer. The risk of amputation is

increased in cases with high Wagner grades and PEDIS infection stages and in cases with peripheral arterial disease. Wagner and PEDIS stages are beneficial to predict treatment outcomes in patients with diabetic foot ulcers receiving HBO therapy.

**Keywords** : HBO,diabetic foot, Wagner, PEDIS
**Author** : ÖZER Elif Ebru, MD
**Counsellor** : UZUN Günalp, MD, Associate Professor

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI ..... iii
TEŞEKKÜR ..... iv
ÖZET ..... v
SUMMARY ..... vii
İÇİNDEKİLER ..... ix
SİMGELER ve KISALTMALAR ..... x
ŞEKİLLER ..... xi
RESİMLER ..... xii
TABLOLAR ..... 1
1. GİRİŞ ve AMAÇ ..... 2
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. Diyabetes Mellitus ..... 3
2.1.1. Epidemiyoloji ..... 4
2.1.2. Diyabet Sınıflandırması ..... 4
2.1.3. Diyabet Komplikasyonları ..... 5
2.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO) ..... 21
2.2.1. Tanım ..... 21
2.2.2. Endikasyonlar ..... 21
2.2.3. Etki Mekanizması ..... 22
3. GEREÇ ve YÖNTEM ..... 34
4. BULGULAR ..... 36
5. TARTIŞMA ..... 43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER ..... 48
KAYNAKLAR ..... 49

## SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| ABI | : Ankle Brachial Indeks |
| AGE | : Advanced glycosylation end products |
| ATA | : Atmosphere Absolute - Mutlak Atmosfer Basıncı |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| DAÜ | : Diyabetik Ayak Ülseri |
| dk | : Dakika |
| DM | : Diyabetes Mellitus |
| DSA | : Dijital Substraksiyon Anjiyografisi |
| ECHM | : European Committee for Hyperbaric Medicine |
| ESR | : Eritrosit Sedimentasyon Hızı |
| GATA | : Gülhane Askeri Tıp Akademisi |
| Hb | : Hemoglobin |
| HBO | : Hiperbarik Oksijen |
| IDF | : International Diabetes Federation |
| MMP | : Matriks Metallo-proteinaz |
| MRG | : Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| NO | : Nitrik Oksit |
| PAH | : Periferik Arter Hastalığı |
| PDGF | : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü |
| $pO_2$ | : Parsiyel Oksijen Basıncı |
| ROS | : Reaktif Oksijen Türevleri |
| SOD | : Süperoksit Dismutaz |
| TBI | : Toe Brachial Indeks |
| $TcpO_2$ | : Transkutanöz Oksijen Basıncı |
| $TGF\beta_1$ | : Tümör Büyüme Faktörü Beta 1 |
| TNF α | : Tümör Nekroz Faktör alfa |
| UHMS | : Undersea and Hyperbaric Medical Society |
| USG | : Ultrasonografi |
| VEGF | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü |
| WBC | : Beyaz Küre Sayısı |
| VAC | : Vacuum Assisted Closure(vakum destekli kapama) |

## ŞEKİLLER

**Şekil 4.1.** Wagner Evrelemesine Göre Sonuçların Karşılaştırılması ..... 40
**Şekil 4.2.** PEDIS Evrelemesine Göre Sonuçların Karşılaştırılması ..... 41

## RESİMLER

**Resim 2.1.** Diyabetik Enfekte Ülser ve Debritman Sonrası ..... 12
**Resim 2.2.** Charcot Ayağı ve Radyolojik Görünümü ..... 15
**Resim 2.3.** Wagner Evrelemelerine Göre Diyabetik Ülserler ..... 16
**Resim 2.4.** PEDIS enfeksiyon Evre 3 Diabetik Ülser ..... 19

## TABLOLAR

**Tablo 2.1.** Wagner Sınıflaması ..... 16
**Tablo 2.2.** Teksas Sınıflaması ..... 17
**Tablo 2.3.** PEDIS Enfeksiyon Sınıflaması ..... 18
**Tablo 2.4.** Sağlık Bakanlığı Endikasyon Listesi ..... 22
**Tablo 4.1.** Hastaların Tanımlayıcı Bilgileri ..... 37
**Tablo 4.2.** Diyabetik Ayak Yaralarının Etyolojik Dağılımı ..... 37
**Tablo 4.3.** Hastaların Yatırıldığı Klinikler ..... 38
**Tablo 4.4.** Periferik Arter Hastalığı Varlığı ..... 38
**Tablo 4.5.** Tedavi sonuçları ..... 39
**Tablo 4.6.** Wagner Evrelemesine Göre Sonuçların Karşılaştırılması ..... 39
**Tablo 4.7.** PEDIS Sınıflamasına Göre Sonuçların Karşılaştırılması ..... 41
**Tablo 4.8.** Periferik Arter Hastalığı Varlığı ile Sonuçların Karşılaştırılması ..... 42
**Tablo 4.9.** Hb Değerlerine Göre Sonuçlar ..... 42

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet prevelansı tüm dünyada yaşam tarzındaki hızlı değişim, obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıyla birlikte hızla yükselmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) tahminlerine göre 2013 yılında tüm dünyada 382 milyon olan diyabetli sayısının 2035 yılında 471 milyona çıkacağı düşünülmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı olan 316 milyon kişi de diyabet açısından risk altındadır. (1)

Diyabetik ayak ülserleri hem periferik nöropati hem de iskemi sebebiyle diyabetin %4.7 oranıyla sık görülen kronik komplikasyonlarından biridir. (2) Non-travmatik ampütasyonların %50-70'inin sebebi diyabettir. Tüm diyabetiklerin hayatlarının bir döneminde diyabetik ayak gelişme riski %15'tir. Bir tarafta diyabetik ayak ülseri olan hastalarda izleyen 3 yıl içinde diğer ayakta ülser riski %50'dir. (3) Dünyada her 30 saniyede bir, diyabetik ayak ülseri nedeniyle bir hastanın ayağının kesildiği tahmin edilmektedir. (4)

Diyabet ve komplikasyonlarının hastalara, sağlık hizmetleri sistemine ekonomik yükü çok yüksektir. Diyabet komplikasyonları maliyetinin, tüm dünyada total sağlık hizmetleri harcamalarının %5-10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir. (5)

HBO tedavisinin yardımcı tedavi olarak diyabetik ülserde yara iyileşmesini arttırdığı, alt ekstremite ampütasyonlarını azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda HBO ile tedavi edilmiş diyabetik ayak ülserlerinin retrospektif olarak iyileşme/ampütasyon oranlarına bakarak, hastaların başvuru sırasındaki ülser evreleri ve enfeksiyon şiddeti, periferik arter hastalığı varlığı ve hemoglobin (Hb) değerleri ile tedavi sonucu arasındaki ilişkiyi inceledik. HBO tedavisinin sonuçlarını etkileyebilecek faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus (DM), vücutta yeterli insülinin üretilememesi ya da efektif olarak kullanılamamasına bağlı olarak meydana gelen akut ve kronik komplikasyonları olan bir hastalıktır. Pankreastan salınan insülin hormonunun etkin kullanılamadığı durumlarda glikoz hücrelerde kullanılmaz ve kan glikozu hiperglisemik seyreder.

Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen poliüri, polidipsi, kilo kaybı, görmede bulanıklık, enfeksiyonlara yatkınlık gibi semptomlar diyabet tanısı için alarm semptomları oluşturur. Bunların dışında ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar koma gibi hayatı tehdit eden durumlar akut komplikasyonları arasında yer alır ve tanı bu tabloyla konabilir.

Diyabetin uzun dönemde ortaya çıkan kronik komplikasyonları olarak retinopati, nefropati, ampütasyonlara yol açabilen diyabetik ayak yaraları ve nöropati, anjiopati, kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal sistem bozukluklarına yol açabilen otonom nöropati, cinsel fonksiyon bozuklukları sayılabilir. (6)

DM, etiyopatogenezine göre 2 büyük sınıfa ayrılır:

- Tip 1 DM
- Tip 2 DM

Tip 1 DM; pankreasın insülin üreten beta hücrelerine karşı otoimmün yanıt nedeniyle oluşur. İnsülin üretilemez ve biyoritme uygun olarak dışarıdan insülin desteği gereklidir. Her yaştan insanı etkilemesine rağmen genellikle genç erişkin-çocukluk çağında görülür.

Tip 2 DM; en sık görülen diyabet tipidir. Bu duruma insülin direnci ya da insülin sekresyon bozukluğu neden olur. İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Tip 1 DM'ye göre hiperglisemi yavaş gelişir ve diyabet semptomlarının ortaya çıkması uzun zaman alabilir. Hatta tanı makro-mikrovasküler hastalıkların varlığı ile konabilir.

### 2.1.1. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) tahminlerine göre 2014 yılında 382 milyon olan diyabetli sayısının 2035 yılında 471 milyona çıkacağı düşünülmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı olan 316 milyon kişi de diyabet açısından risk altındadır.

Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubunun 2010 yılında yaptığı TURDEP-II çalışmasına göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür. 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre de bu oran %7.2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevelansı % 6.7 olarak bildirilmiştir, TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır. (2)

Sonuçlar, ülkemizde obezite ve diyabetin en önemli toplum sağlığı sorunları olduğuna işaret etmektedir. Gelecek kuşaklarda bu sorunların azaltılabilmesi için obezite ve diyabeti önlemeye yönelik yaşam tarzını özendirici bir eylem planı oluşturulması önerilmiştir.

### 2.1.2. Diyabet Sınıflandırması

1. Tip 1 Diyabet
2. Tip 2 Diyabet
3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)
4. Diğer tipler
    a. Beta Hücresinin Genetik Bozuklukları
    b. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler
    c. Ekzokrin Pankreas hastalıkları
    d. Endokrinopatiler
    e. İlaç ve Kimyasallara Bağlı Diyabet
    f. Enfeksiyonlara Sekonder Diyabet
    g. İmmün Kaynaklı Diyabetin Sık Görülmeyen Formları
    h. Diyabete Eşlik Edebilen Genetik Sendromlar

### 2.1.3. Diyabet Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları üzerine farklı teoriler vardır fakat hepsi hipergliseminin etkilerine dayanır. Bunlardan biri artan intrasellüler glikozun hücresel proteinlerin nonenzimatik glikozilasyon yoluyla ileri glikozilasyon son ürünleri (advanced glycosylation end products) (AGE) oluşumuna yol açtığı şeklindedir. Nonenzimatik glikozilasyon, glikozun proteinlerin amino grubu ile etkileşmesi sonucu gelişir. AGE proteinlere (kollajen, ekstrasellüler matriks proteinleri) çapraz bağlanır. Hücre içi AGE varlığı selüler disfonksiyona neden olur. Ayrıca reaktif oksijen türevlerinin (ROS) oluşumu da dahil olmak üzere bir çok hücre içi sinyal iletim yolaklarını etkiler. Aterosklerozu hızlandırdığı, glomerüler disfonksiyona katkıda bulunduğu, nitrik oksit sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonunu indüklediği ve ekstraselüler matriks bileşimi ve yapısını değiştirdiği gösterilmiştir. Serum AGE düzeyleri glisemi düzeyi ile koreledir; AGE glomerüler filtrasyon hızı düştükçe birikir. (7)

Kan basıncı ve glisemik kontrol optimizasyonu gibi diyabetik komplikasyonları tedavi etmek için, mevcut tedavilerin ötesinde, AGE oluşum önleyicileri ve çapraz bağ kesiciler, hem de yeni yüksek oranda spesifik antioksidanlar kullanılarak (ROS hedefleme dahil olmak üzere) yeni tedaviler tasarlanmış olup diyabetik böbrek hastalığı gibi kronik komplikasyonları önlemek için tedavi rejiminin bir parçası haline gelecektir. (8)

Diğer teori ise hipergliseminin glikozun sorbitol yolu aracılığıyla olan metabolizmasını arttırması gözlemine dayalı olarak açıklamaya çalışmıştır. İntraselüler glikoz öncelikle fosforilizasyon ve takiben glikoliz ile metabolize olur, ancak intraselüler glikoz yükseldiği zaman, glikozun bir bölümü aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Yüksek sorbitol konsantrasyonları hücresel fizyolojiyi farklı yönlerde etkiler (miyoinositolde azalma, redoks potansiyelinde değişiklik) ve hücresel disfonksiyona yol açabilir. Bu teori insanlarda aldoz redüktaz inhibitörleri kullanılarak test edilmiş, ancak retinopati, nöropati veya nefropati klinik sonlanım noktalarında faydalı etki göstermemiştir. (7)

Bir diğer teoride ise; hipergliseminin ROS'larla birleşerek endotelyal protein kinaz C (PKC)'nin aktivasyonuna yol açan diaçilgliserol oluşumunu

arttırdığı ileri sürülmüştür. PKC ise diyabetik komplikasyonlara yol açan çeşitli hücresel olayları etkilemektedir. Bazal membran kalınlaşması, vasküler oklüzyon, vasküler permeabilite artışı, anjiyogeneziste artış, hızlanmış ateroskleroza neden olur. (7)

**Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları**

- Hipoglisemi
- Diyabetik Hiperozmolar Non-Ketotik Koma
- Diyabetik Ketoasidoz
- Laktik asidoz

**Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları**

- Makrovasküler komplikasyonlar
  - ✓ Hipertansiyon
  - ✓ Koroner arter hastalığı
  - ✓ Serebrovasküler hastalık
- Mikrovasküler komplikasyonlar
  - ✓ Diyabetik nefropati
  - ✓ Diyabetik retinopati
  - ✓ Diyabetik nöropati
- Diğer kronik komplikasyonlar
  - ✓ Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
  - ✓ Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)
  - ✓ Dermatolojik
  - ✓ Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
  - ✓ Diyabetik ayak
  - ✓ Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

**Diyabetik Ayak**

Diyabetik ayak ülseri (DAÜ) periferik nöropati, periferik arter hastalığı (PAH), ayak deformiteleri, arteriyel yetmezlik, travma ve enfeksiyona bozulmuş direnç gibi çeşitli risk faktörlerinin karmaşık bir sonucudur. (9)

Vasküler yetersizlik, duysal nöropati nedeniyle ağrı-vibrasyon-pozisyon gibi duyuların azalması, otonom nöropatiye bağlı olarak terleme azalmasıyla ciltte çatlamalar gelişmesi ve enfeksiyon riskinde artış nedeniyle yara iyileşmesinin gecikmiş olmasıyla karakterize yaşam kalitesini etkileyen ciddi sonuçlara yol açabilen bir problemdir.

**Diyabetik Ayak Epidemiyolojisi**

Diyabetik ayak problemleri tüm dünyada yaygın olarak görülür ve hastalar, aileleri ve toplum açısından önemli sosyo-ekonomik yük getirir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyabeti olan bir kişide hayatı boyunca diyabetik ayak gelişme ihtimali %15'tir. (10) Her 30 saniyede bir diz altı ampütasyonun diyabet nedeniyle yapıldığına inanılmaktadır. (11) Diyabetli hastaların hastaneye başvuru nedenleri incelendiğinde %20-25 oranında diyabetik ayak nedenli başvuru görülmektedir. (12)

Amerika Birleşik Devletleri'nde non travmatik ampütasyonların %60 ı diyabetik ayak nedeniyle yapılmaktadır. Hastaların %85 inde ampütasyon öncesi DAÜ gelişir. Kontralateral bacak ampütasyonu oranı üç ile beş yıl arasında %56 dır. Tek bacak ampütasyonu yapılmış hastaların beş yıllık mortalite oranı % 60 dır. (13)Bu oranlar meme kanseri (% 10), mesane kanseri (% 19), kolorektal kanser (% 33), tüm kanserlerin (% 32) kombine beş yıllık mortalite oranlarından daha yüksektir ve durumun ciddiyetini göstermektedir. (14)

**Diyabetik Ayak Patofizyolojisi**

Diyabeti olan kişilerde kronik komplikasyon olarak görülen diyabetik ayak, genellikle mikroorganizmaların dokulara invazyonu ve dokularda üremesiyle birlikte görülen çoğu zaman travma ya da ülserasyonla başlayan doku yıkımının eşlik ettiği bir durumdur. (15) Diyabet komplikasyonlarına aracılık eden mikro-makrovasküler hastalık için ayaklardan daha iyi bir örnek gösterilemez.

Diyabetik ayaklardan korkulmasının nedeni, diyabetin multisistemik bir hastalık olmasından kaynaklanır. İyi regüle olmayan diyabetin yanında eşlik

eden yine diyabetin neden olduğu nöropati, PAH, enfeksiyon gibi nedenlerden dolayı hızla müdahale edilmezse osteomiyelite ve ampütasyonlara neden olan sonuçlar doğurabilir. Ampütasyon trajedisini önlemek için diyabetik hastalarda ülser gelişimi önlenmelidir.

Periferik nöropati, duyarsız ayağın neden olduğu yapısal deformitelerden kaynaklanan yüksek mekanik basınç, PAH ile ilişkili yetersiz arteriyel perfüzyon gibi birden çok faktör DAÜ'nin kronikliğine katkıda bulunur.

Deri bağ dokusunun progresif atrofisi DAÜ gelişiminde önemli bir aracıdır. Deri fibroblast proliferasyonu diyabetik hastalarda azalır. (16) Kronik, iyileşmeyen yaraların bağ dokusu anormallikleri, fibroblast sayısı ve çoğalma kapasitesi, prokollagen sentezinin azalması, dokunun yeniden şekillenmesini sağlayan matriks metallo-proteinazlarının (MMP) artan seviyeleri de dâhil olmak üzere birçok etiyolojisi vardır. (17) Oksidatif stres de, nöropati ve ayak ülseri dahil diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemlidir. Hiperglisemi sonucu vasküler superdioksit üretiminin artması ($O_2$), inaktif nitrik oksit (NO) oluşumuna ve vasküler işlev bozukluğuna katkıda bulunmaktadır. Ek olarak NO yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Anjiogenezi destekler, fibroblastların, endotel, epitel hücrelerinin ve keratinositlerin proliferasyonunu ve göçünü sağlar. AGE lerin birikmesi bozulmuş yara iyileşmesi dahil diyabetin komplikasyonlarının patogenezinde rol oynar. (18) AGE birikmesi ve kendine has reseptörlere bağlanması (RAGE) endotelin-1, tümör nekroz faktör alfa (TNF α), MMP gibi proinflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olur. TNF α MMP ları aktive ederek granülasyon dokusunun boyutunun azalmasına neden olur. Diyabetik damarlarda oluşan oksidatif stres diaçilgliserol ve protein kinaz C yi artırabilir. Böylece derilerdeki küçük damar hastalığına ve bozulmuş cilt perfüzyonuna katkıda bulunmaktadır.

***Nöropati***

‘’Belle indifference’’ olarak bilinen güzel aldırmazlık diyabetlilerde görülen nöropatiyi iyi tanımlar. Hastalar özellikle alt ekstremitelerinde gözlenen duyu kaybının farkında değillerdir. Ağrı duyusunun kaybı nedeniyle ayaklarında oluşan nasır, yanık gibi lezyonları ihmal ederler. Aynı zamanda diyabet nedeniyle gelişen retinopati nedeniyle görmeleri azaldığı için gangrene kadar ilerleyebilen lezyonları geç fark ederler (eye foot syndrome). (19)

Nöropati duyumları, hareketi ve etkilenen sinire bağlı olarak işlevleri etkileyen bir hastalıktır. Diyabette periferik nöropati ayak ülseri oluşumunun en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetli hastaların %66 kadarı alt ekstremitesinde periferik nöropati ile karşı karşıyadır. (20) Çalışmalar hipergliseminin neden olduğu metabolik anormallikler nedeniyle nöropati geliştiğini göstermektedir. (21) Yağ asitleri metabolizmasındaki anormalliklerdir, protein kinaz C yolağının aktivasyonu, AGE oluşumu, myoinisitol, polyol yolu, sinir büyüme faktörü üretimi ve nöral dokulara karşı antikor üretimi gibi nöropatiyle ilişkili çok çeşitli faktörler vardır. (22)

Diyabetik hastalarda nöropati motor, otonomik ve duysal olarak gelişir. Motor nöropati hareketlerin koordinasyon yeteneğini değiştirir ve ayak deformitesi oluşumunun başlayacağını gösterir. Charcot ayağı, çekiç ve pençe ayak gibi deformiteler gelişir. Ayrıca ayak kaslarında atrofiye neden olarak, anatomiyi etkiler ve osteomiyelit gelişimine neden olur. (23)

Duyusal nöropati ekstremitelerde bulunan duyu sinirlerinin harabiyetine neden olur. Ayakta tekrarlayan yaralanmalar deri bütünlüğünü bozar ve kronik ülser oluşturan iyileşmemiş yaralarda mikrobiyal invazyon artar. Koruyucu olan duyunun kaybı ülsere yol açar. Uygun olmayan ayakkabı, ısıya maruz kalma ya da çeşitli yabancı ajanlar yaralanmalara neden olur. (24)

Otonom nöropati ayakta ter ve yağ bezlerinin fonksiyonlarının kaybına, deride çatlaklara ve kurumaya neden olur. Sonuçta, ayağın doğal nemlendirici özelliği kaybolur, enfeksiyon gelişimine karşı daha savunmasız hale gelir. Motor, duyusal ve otonomik nöropati deri bütünlüğünün

bozulmasına, enfeksiyona yatkınlığa ve anjiopatiye neden olarak sonuçları etkiler. (25)

Enfeksiyon diyabetik ayakların yaklaşık %60'ında görülür. Çoğu zaman yüzeyel olsa da, kas, eklem, kemik dahil olmak üzere cilt altı dokulara ilerleyebilir. Ayak anatomisi de enfeksiyon ve iskeminin proksimale yayılmasına neden olur. (26) Bu tür enfeksiyonlar diyabetliler arasında hastaneye yatış ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu gerektiren bir nedendir.

**Periferik Vasküler Hastalık**

Diyabet kaynaklı PAH, ekstremitelerde hem küçük hem de büyük damarları etkiler. Nöropatinin de etkisiyle kanlanma azalır. Büyük damarlardan posterior tibial arter, anterior tibial arter ve peroneal artere kan akımı azalmıştır. Diyabet ilerledikçe bu arterlerin bozulma şiddeti artar. Diyabetlilerde diyabeti olmayanlara göre PAH riski 4 kat artmıştır. Ayrıca bu risk diyabet süresi ve yaşla birlikte artar. Son yapılan epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki; kardiyovasküler hastalık açısından riskli olan hipertansiyon varlığı ve sigara içme durumunun yanında lipid ve lipoproteinlerden kaynaklı ateromlar ve hiperglisemi bu süreci hızlandırmaktadır. (27) PAH olan diyabetlilerde önemli farklılıklar vardır. Öncelikle tibia ve peroneal arterlerin dahil olduğu PAH'ı olsa da , ayak arterleri (dorsalis pedis, posterior tibial ve plantar) genellikle korunur. Diyabetli hastalarda sıklıkla erken yaşlarda başlayan arteriyolleri ve kılcalları içeren mikroarteriyel tıkayıcı olmayan disfonksiyon gelişebilir. Mikroarter basıncı artar ve endotel hasarına yol açan akış sınırlı kılcal kapasitesi ile sonuçlanan skleroza neden olur. Bu vazokonstriksiyon yanıtı da dahil olmak üzere otoregülasyon fonksiyonunun kaybına neden olur. Lökosit migrasyonu ve oksijen difüzyon kapasitesi bozulur. Otonomik nöropatiye bağlı arterio-venöz şantlar artar. Sıcaklık ve inflamasyona karşı hiperemik cevap bozulur. Posterior vazokonstriksiyon cevabının azalması ve kapiller permeabilite artışı ödeme yol açar. Diğer düzenleyici nörojenik cevapların kaybı diyabetik hastaların hasara yanıtını değiştirir. Bunun yanı sıra, diyabetik damar intima

ve media tabakaları sıklıkla aşırı kalsiyum (Mönckeberg sklerozu) içerir, bunlar damarları katı ve sıkıştırılamaz hale getirir. (28)

PAH'ı araştırmak için yapılan non-invaziv laboratuvar test sonuçları genellikle böylece yanıltıcı sonuçlanır. El Doppleri perfüzyon sorunlarının ilk tespit yoludur. Sinyaller trifazikten daha az ise, vasküler konsültasyonların ardından segmental basınçları değerlendirilmelidir (ankle brachial indeks - ABI). Eğer ABI 0.5 den daha küçük ise kronik ülser sıklıkla ampütasyona gidecektir. (29) Anjiogram; anjioplasti ve by-pass dahil girişim gerektiren önemli bir makrovasküler hastalığı ortaya çıkarabilir. Başarılı makrovasküler müdahale mutlaka dokuda yeterli perfüzyon ile ilişkili değildir. (30)

Kritik bacak iskemisinde ülser gelişiminden önce görülen belirtiler vardır. Ayak sırtında tüylerin dökülmesi, ince ve parlak atrofik cilt, ekstremitelerin soğuk olması bu bulgulardan bazılarıdır. Hastalar oksijen ve besin yetersizliğinden kaynaklı ekstremite ağrılarından şikayetçidir. Bu ortam ayak ve ayak bileği ülserleri için risklidir. Ülser alanına dolaylı kan akışı ülser iyileşmesi için yeterli olabilir, ancak enfeksiyon veya artan ülser derinlik riski nedeniyle iyileşme daha uzun sürebilir. Etkilenen ekstremitelerin perfüzyon durumunun önceden belirlenmesi ülser iyileşmesini destekleyecektir. Charcot artropatisinde ayak boyunca genişlemiş dorsal venler ile birlikte arterio-venöz şant vardır. (Wards belirtisi)

**Diğer Faktörler**

Enfeksiyon; diyabetik ayak patofizyolojisinde yer alan bir diğer faktördür. Bakteriyel ya da özellikle tırnaklardan kaynaklanan fungal enfeksiyon olabilir. Ekstremiteyi ya da hayatı tehdit eder duruma gelene kadar farkedilmeyebilir. Diyabetik ayak ülserlerinde aktif ya da pasif (biyofilm) enfeksiyon olabilir. Aktif enfeksiyonda eritem, ödem, pürülan akıntı, kötü koku gibi klasik bulgular gözlenir. (Resim 2.1) Taşikardi, sıcaklık artışı, lökosit artışı gibi bulgular diyabetlilerde geç döneme kadar hissedilmeyebilir. İlk bulgu kan glikoz seviyelerinin artışı ya da grip benzeri bulgular olabilir. Enfeksiyon genellikle polimikrobiyaldir. Gram pozitif kok ( Staf. Aureus), gram

negatif basil (E.coli), Klebsiella, Proteus ya da anaerobik (bacteroides, peptostreptokok gibi) olabilir. (31-33)

**Resim 2.1.** Diyabetik Enfekte Ülser ve Debritman Sonrası

Biyofilm tabakası bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri polimerik yapıda jelsi bir tabaka içinde yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluk olarak tanımlanabilir. Kronik yara ve ülserlerin iyileşmesinde önemli rol oynar ve yüzeyinde bakteri kolonileri oluşur. Tüm enfeksiyonların %60 biyofilm kaynaklıdır. Biyofilmler aynı zamanda bakterilere fiziksel bir koruma sağlar, çünkü antimikrobiyal ajanlar etkisiz kalır. Biyofilmler kronik yaraların% 60 ında mevcut iken akut yaraların %6 sında görülür. Biyofilmler debride

edilse de 10 saat içinde tekrar oluşacaktır. Tekrar oluşmasını engellemek için acil antimikrobiyal tedavi ile biyofilm tabakasını bozmak için yaranın sharp debritmanı gereklidir. (34)

Ayak deformiteleri diyabetik hastalarda sık gözlenir. Motor nöropatiden kaynaklı ayaktaki fleksör ve ekstansör kaslar arasındaki dengesizlik ve propriyoseptif duyunun kaybı metatars başlarının belirginleşmesine, pençe ayak gelişimine yol açar. Şekil bozukluğundan kaynak alarak ayaktaki basınç dağılımı değişir ve özellikle metatars başı, topuk gibi bölgeler daha fazla basınca maruz kalır. Subkutan dokunun atrofisi basıncın emilmesini engeller. Tekrarlayan basınç maruziyetleri, yürüme, uygun olmayan ayakkabı kullanımı cilt defektlerine ve nasır oluşumuna neden olur. Epidermisin kuru olması, deride fissür oluşumuna ve blister formasyonu gelişmesine zemin hazırlar. (19)

Periferik nöropatinin ilerlemesi halinde hastalarda şekil bozukluklarına ek olarak, eklem subluksasyonları ve dislokasyonları görülebilir. Bu deformiteler kapalı offloading ya da cerrahi rekonstriksiyon gerektirir. Cerrahi sonrasında da özel ayakkabılar ile ayak ve ayak bileğini parantez şeklinde saran sert ekler kullanılır.

Eklem deformitelerinde bir uzuvu tehdit eden diğer örnek ise Charcot nöropatisidir. Charcot deformitesi gelişiminde ön koşul küçük lif nöropatisidir. Yani otonom ağrı lifleri etkilenebilir. Patogenezinde iki önemli süreç vardır; nöropatik vasküler teori ve nörotravmatik teori. Nörovasküler teoride vazokonstriktör innervasyon azalır, arteriovenöz şantlar artar, kemik kan akımı artar. Sonuçta kemik erimesi nedeniyle deformiteler ve kırıklar meydana gelir. Buna karşın nörotravmatik teoride tekrarlayan travmalar nedeniyle ayak şeklinin bozulması ve kırıklara neden olması yer alır. Dikkatli bir klinik öykü ile Charcot artropatisi için çökeltme nedenleri tespit edilebilir. Travma, enfeksiyon, ampütasyon ve son zamanlarda yapılmış olan revaskülarizasyon olabilir. Radyolojik kemik değişikliklerinin konumu altta yatan neden için ipuçları verebilir. Örneğin, nöropatik osteoartropati öncelikle bir eklem hastalığıdır ve metatarsal başların ve rocker bottom ayak deformitesi gelişimine en yaygın olanıdır. Charcot artropatisi deneklerin

yaklaşık %70'inde orta ayağı etkilerken ayağın ön ya da arka kısmı % 15 ağırlıklı etkilenir. Ön ayak atrofik değişiklikler için sık gözlenir ve metatarslarda kemik erimesi ortaya çıkabilir. Hipertrofik değişikliklerde orta ayak etkilenir ve Eichen Holtz'un ‘Ds’ sınıflandırma sistemine göre tanımlanmıştır. (35)

- Dislocation; (çıkık)
- Debris; (debris)
- Disorganization (düzensizlik)
- Changes of bone density ( kemik yoğunluğunda değişiklikler)

Charcot ayağı ödem ve eritem ile karakterizedir. (Resim 2.2) Akut fazda etkilenen eklemlerde çökme için önlem alınmazsa hızla fraktür, subluksasyon ve osteomiyelit başlayacaktır. Beyaz küre, sedimentasyon artışı gibi sistemik inflamasyon bulguları gözlenmez. X ray bulgularında skleroz, kollaps, metatars başlarının parçalanması rapor edilmiştir. Aşil tendon avülsiyonuna bağlı calcaneus kırıkları gözlenebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) %80'e varan bir özgüllük ile osteomyelit tespiti için en iyi yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Bu teknik aynı zamanda cerrahi yaklaşımların planlanmasında çok yararlı olabilir ve yumuşak doku enfeksiyonunun ölçüsünün belirlenmesini sağlar.

**Resim 2.2.** Charcot Ayağı ve Radyolojik Görünümü

Diyabetik ayak gelişiminde diğer faktörler düşük sosyo-ekonomik düzey, ileri yaş, uzun süreli kontrolsüz diyabet, eğitim düzeyi ve özbakım eksikliği sayılabilir. (36)

**Diyabetik Ayak Sınıflaması**

Diyabetik ayakların sınıflandırılmasında pek çok farklı yöntem vardır. Bu yöntemlerin hiç biri tek başına tam manasıyla diyabetik ayak lezyonunu tanımlamaz. En çok kullanılan ve tüm dünyaca kabul gören sınıflama Wagner sınıflamasıdır. Wagner-Merrit sınıflaması ilk kez 1970 lerde California da Rancho Los Amigos Hastanesinde tanımlanmıştır. (Tablo2.1) Diyabetik ayakları altı gruba ayıran bu sınıflamada Wagner 0-1-2-3 ilk dört grubu oluşturur. Bu grup yumuşak dokudaki yaranın fiziksel derinliğine göre oluşturulmuştur. Wagner 0-1 lezyonu olan hastalar genelde ayaktan tedavi edilir. Wagner 2-3 lezyonları olan hastalar genellikle hospitalizasyon gerektirir. Diğer iki grup Wagner 4-5 ise tamamen farklıdır ve ayakta genişlemiş perfüzyon kaybını gösterir. Wagner 4 ayakta lokalize gangren, Wagner 5 ise tüm ayağı saran gangren anlamına gelir. (37) (Resim 2.3)

**Tablo 2.1.** Wagner Sınıflaması

| Derece | Lezyon |
|---|---|
| 0 | Ülser yok- deformite ya da selülit |
| 1 | Yüzeyel ülser |
| 2 | Derin ülser-tendon/eklem kapsülünü içine alan |
| 3 | Derin ülser- abse/osteomiyelit ile birlikte |
| 4 | Lokalize gangren |
| 5 | Generalize gangren |

**Resim 2.3.** Wagner Evrelemelerine Göre Diyabetik Ülserler

Wagner sınıflaması lezyonun derinliğini tanımlamasına karşın perfüzyon durumu ve enfeksiyon hakkında bilgi vermez. Texas Antonia Üniversitesinin 1998 yılında yaptığı sınıflama bu açıdan Wagner sınıflamasına üstünlük sağlar. Dereceler ülserin derinliğini, evreler ise iskemi ve enfeksiyon durumunu tanımlar. Derece ve evrenin yüksek olması ampütasyon olasılığını artırır. (Tablo 2.2)

**Tablo 2.2.** Teksas Sınıflaması

| Derece | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Evre A | Epitelize Pre/postülserat if lezyon | Yüzeyel ülser | Tendon-eklem kapsülüne ilerleyen ülser | Kemik-ekleme ilerlemiş ülser |
| Evre B | Enfeksiyon | Enfeksiyon | Enfeksiyon | Enfeksiyon |
| Evre C | İskemi | İskemi | İskemi | İskemi |
| Evre D | Enfeksiyon+ İskemi | Enfeksiyon+ İskemi | Enfeksiyon+ İskemi | Enfeksiyon+ İskemi |

Bu iki sınıflamanın dışında olan diyabetik ayak ülserlerinde enfeksiyonun risk göstergesi olarak kullanılan Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu'nun (The International Working Group of The Diabetic Foot-IWGDF) PEDIS sınıflaması ya da Wagner sınıflamasının modifikasyonu olan Derinlik-iskemi sınıflaması gibi birçok sınıflama görmek mümkündür. Derinlik-iskemi sınıflandırma sisteminin amacı ayağın vaskülaritesinin ve yaranın ayrımını daha doğru ve dengeli hale getirmektir.

PEDIS sınıflamasında P (perfusion) perfüzyonu, E (extent) boyutu, D (depth) derinliği, I (infection) enfeksiyonu, S (sensation) duyuyu gösterir. Perfüzyon fizik muayene ve girişimsel olmayan vasküler çalışmalar ile tespit edilir. Posterior tibial arter ve dorsalis pedisden nabız alınması klinik muayene kısmını oluşturur. Noninvaziv kriter olarak ABI, toe-brakchial indeks (TBI) ve transkutanöz oksijen basıncı ($TcPO_2$) ölçümleri kullanılır. Yara boyutu; büyük çapın küçük çapa çarpılmasıyla elde edilir ve $cm^2$ olarak gösterilir. Ölçümleri standardize etmek için genellikle $<1cm^2$, $1\text{-}3cm^2$, $>3cm^2$ gibi gruplamalar yapılır. (38) Derinlik; steril sondanın yara içinde ilerlemesine göre ya da görüntüleme yöntemleri ile tespit edilir. Enfeksiyon klinik bulgular ya da beyaz küre değerleri gibi laboratuvarda gözlenen enfektif bulgularla

saptanır. (Tablo 2.3) Resim 2.4'de PEDIS evre 3 diyabetik ayak enfeksiyonu olan ve baş parmak ray ampütasyonu ile sonuçlanan hastanın fotoğrafları görülmektedir. Duyu ise; 10 g monofilament veya ayağın bir veya daha fazla bölgelerinde 128-Hz diapozon hissi ile değerlendirilir. (39)

Uygulanabilirliği zor olduğundan IDSA (Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) kendi sınıflamaları ile PEDIS sınıflamasını birleştirerek ortak bir sınıflama yaratmıştır.

**Tablo 2.3.** PEDIS Enfeksiyon Sınıflaması

| | |
|---|---|
| **Evre 1** | Enfeksiyon semptom ve bulguları yok |
| **Evre 2** | Cilde sınırlı enfeksiyon, Sistemik bulgu yok, aşağıdakilerden iki tanesi var: |
| | Lokal ödem veya endurasyon |
| | Ülser çevresinde >0,5-2cm çap arası eritem |
| | Lokal hassasiyet ya da ağrı |
| | Lokal ısı artışı |
| **Evre 3** | >2cm olan derin doku enfeksiyonu (fasiit,osteomyelit,abse) |
| **Evre 4** | SIRS tablosu ile seyreden enfeksiyon( en az 2 tanesi mevcut ise); |
| | >38 C ya da <36 C ateş |
| | Kalp atımı>90/dk |
| | Solunum sayısı>20/dk |
| | PaCO2 <32mmHg |
| | Beyaz küre>12000 ya da <4000 |

**Resim 2.4.** PEDIS enfeksiyon Evre 3 Diabetik Ülser

**Tedavi**

Diyabetin diğer komplikasyonlarında olduğu gibi diyabetik ayak tedavisinin en önemli aşaması daha sonra gelişebilecek ülserlere karşı hastaları eğitmek, ülser gelişimini önlemektir. Hastaların komplikasyonlar açısından eğitilmeleri hayat kaliteleri açısından önem taşır. Özellikle uzun yıllar diyabetle mücadele eden kişiler kronik komplikasyonlar açısından risk altındadır. Diyabetik ayak; hastaların yaşam kalitelerini etkileyen, ekstremite kaybına neden olabileceğinden ayak bakımının tüm detayları ilgili hekimlerce hastalara anlatılmalıdır. Nöropati nedeniyle ayaklarında oluşan lezyonları geç fark eden hastalara her gün sivri cisim batması, yanık, ayakkabı vurması gibi durumlar için ayaklarını kontrol etmeleri söylenmelidir. Günlük olarak ayaklar temiz su ile yıkanmalı, özellikle parmak aralarında nemli kalmayacak şekilde kurulanmalıdır. Yine nöropati nedeniyle ayaklarında üşüme hissi olan hastalar genellikle ısıtmak için sıcak su torbası ya da ısıtıcı aletler kullanmaktadır. Fark edilmeyen ciddi yanıklara sebebiyet vereceğinden ısıtma yöntemi olarak pasif yöntemler kullanılmalıdır. Ayak kuruluğuna karşı nemlendirici solüsyonlarla önlem alınmazsa oluşabilecek çatlaklardan enfeksiyon odağı oluşabilir. Ayakkabı seçerken de yumuşak deriden yapılmış olmasına ve ayağı tamamen sarmasına, ayak şekline uygun olmasına özen gösterilmelidir.

Kanıta dayalı oluşturulmuş rehberlerde diyabetik ayak tedavisinde geleneksel basınç azaltıcı ve antimikrobiyal tedavilerin önemini

vurgulamışlardır. (40) Glisemik kontrol, lokal yara bakımı, periferik sirkülasyonu iyileştirmek için iskemik ekstremitelerin revaskülarizasyonu, debritman, enfeksiyon tedavisi ve off-loadingi içeren multimodal tedavi yaklaşımı gereklidir. (41)

Glisemik kontrol oral antidiyabetik ajanlarla ya da insülin kullanımının yanında ek olarak diyet ve egzersiz uygulamalarıyla da modalite edilmelidir. Enfeksiyon kontrolü uygun antibiyoterapilerle, kültür sonucu çıkana kadar ampirik, daha sonra sonuca uygun başlanmalıdır. 2 cm'nin altında selülitle birlikte erken dönem ülseri olan hastalar eşlik eden toksik durum yoksa ve hasta uyumu mevcutsa hospitalizasyon gerektirmeden evde tedavi altına alınabilir.

Tedavi ülserin ciddiyetine göre farklılık göstermekle birlikte temelde ana esaslara dayanır. Nekrotik, fibrotik, hiperkeratotik dokular kanayan granülasyon dokusu görülene kadar radikal debritman yapılmalıdır. Serum fizyolojik ile yıkanıp steril gazlı bezlerle kurulanmalıdır. Uygun antibiyotikli merhemler ve çatlaklar için nemlendirici uygulanmalıdır. Offloading ile yük azaltılmalıdır, yoksa akut charcot gelişebilir. Yük azaltması için tabanında ülser olan hastalara özel cihazlar kullanılabilir. Sporcu ayağı denilen ve ayağın nemli kalması sonucu oluşan mantar enfeksiyonu durumlarına karşın antimikotik kremler kullanılmalıdır. İyileşme sonrası ortez modifikasyonu gibi aşındırıcı nedenler için ayağın riskli alanlarına karşı da dikkatli olunmalıdır.

Diyabetik ayak tedavisinde faydalı olduğu ileri sürülen pansuman malzemeleri olarak, merhemler, solüsyonlar, hücresel ya da doku tabanlı ürünler gibi sayısız ürün vardır. Ancak bu tedavilerin herhangi birinin yara iyileşmesi için tek başına yeterli olduğunu gösteren bilimsel kanıt yoktur. Debritman tek başına bu malzemelerden çok daha işlevseldir. Çünkü debritmanla birlikte yalancı debris, ölü dokular ve biyofilm tabakası yok edilir. Aynı zamanda debritman kronik yara alanında akut travma yaratarak hücreleri aktive eder. (28)

Patofizyolojisinde önemli bir yer alan enfeksiyonla mücadele tedavinin temel taşlarından birini oluşturur. Genellikle yumuşak doku enfeksiyonlarında üreyen bakteriler gram pozitif ve gram negatifleri içine alan polimikrobiyal

karakterdedir. Mümkünse kültür alınmalı, uygun antibiyoterapi verilmelidir. Oral antibiyotik biyoyararlanımı diyabetik gastroenteropati nedeniyle iyi olmayabilir, bu durumlarda intravenöz tedavi bir seçenektir.

PAH'nın eşlik ettiği kritik iskemi durumlarında revaskülarizasyon uygulanmalıdır. Son zamanlardaki tedavi modalitelerini klasik açık cerrahi ya da endovasküler girişim oluşturur. Klasik cerrahide lokal lezyonlarda endarterektomi, uzun süreli lezyonlarda bypass uygulanabilir. Uzun süreli sonuçlar çok iyidir. 5 yıllık sekonder açıklık oranları %70'den fazla, ekstremite kurtarma oranı %75-85 arasındadır. (42) Endovasküler cerrahi ise stentli-stentsiz anjioplasti ve aterektomiyi içerir. Fakat özellikle diz altı işlemlerde 5 yıllık restenoz oranları %50'den fazladır. Antitrombolitik tedaviler endovasküler ya da cerrahi işlem öncesi başlanmalı ve sonrasında devam edilmelidir. (43)

Bütün bu tedavilere ek olarak HBO tedavisi uygulanmasının diyabetik hastalarda yara iyileşmesini artırdığı, ampütasyon oranlarını azalttığına dair birçok çalışma vardır.

## 2.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO)

### 2.2.1. Tanım

HBO tedavisi; kapalı bir basınç odasında, basıncın artırılması ve hastalara % 100 oksijen verilmesi suretiyle uygulanan tıbbi tedavi yöntemidir. Hastalara oksijeni maske, hood, ya da endotrakeal tüp aracılığıyla verilir. Uygulanan tedavi yönteminin HBO tedavisi olarak kabul edilmesi için tedavi basıncının 1.4 ATA'dan daha yüksek olması gereklidir. Basınç odaları tek kişilik veya çok kişilik olabilir..

### 2.2.2. Endikasyonlar

Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi'nin (ECHM-European Committee for Hyperbaric Medicine) ve Sualtı ve Hiperbarik Tıp Topluluğu'nun (UHMS-Undersea and Hyperbaric Medicine Society) belirli zaman aralıklarıyla yayınladıkları ve bazı farklılıklar gösteren endikasyon listeleri vardır. Türkiye' de ise Sağlık Bakanlığı'nın ilk olarak 2001 yılında ‘'HBO Tedavisi Uygulanan

Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında yönetmelik'' de yayınlanarak uygulamaya giren endikasyon listesi aşağıda sıralanmıştır; (44) (Tablo 2.4)

**Tablo 2.4.** Sağlık Bakanlığı Endikasyon Listesi

| | |
|---|---|
| 1 | Dekompresyon hastalığı |
| 2 | Hava veya gaz embolisi |
| 3 | Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu |
| 4 | Gazlı gangren |
| 5 | Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları (derialtı, kas, fasya) |
| 6 | Crush yaralanmaları, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler |
| 7 | Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabetik ve non-diyabetik) |
| 8 | Kronik refrakter osteomiyelit |
| 9 | Aşırı kan kaybı |
| 10 | Radyasyon nekrozları |
| 11 | Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri |
| 12 | Termal yanıklar |
| 13 | Beyin absesi |
| 14 | Anoksik ensefolapati |
| 15 | Ani işitme kaybı |
| 16 | Retinal arter oklüzyonu |
| 17 | Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri |

### 2.2.3. Etki Mekanizması

Etki mekanizmaları temelde basınca bağlı etkiler ve parsiyel oksijen basıncı artışına bağlı etkiler olmak üzere sınıflanabilir. Basıncın etkisi dekompresyon hastalığı ya da arteriyel gaz embolisinde görülen intravasküler hava kabarcıklarının tedavisinde kullanılır. Bu etki aynı zamanda vücutta yer alan hava boşluklarının sıkıştırılmasıyla (orta kulak gibi) meydana gelen, HBO tedavisinin en sık görülen yan etkisi olan barotravmalara neden olur.

Hiperbarik şartlar altında yara dokusundaki oksijen basıncı 10-15 kat artar. Parsiyel oksijen basıncının artması hipoksik dokularda fibroblast stimülasyonu, kollajen üretimi, neovaskülarizasyon ve epitelizasyonu uyarır. (45)

**Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri**

Doku hasarı damarlarda ve parankimal hücrelerde dejenerasyona, vazoaktif maddelerin ve kemotaktik faktörlerin oluşumuna neden olur. Bu mediatörler inflamatuvar hücrelerin hasarlı alana yönelmesini sağlar. Yaranın ortamı hipoksik, hipoglisemik, asidotik, hiperkalemik ve hiperlaktatiktir. Yara iyileşmesi için gerekli olan oksijen basıncı 30-40 mmHg'dır. Oksijenin 20 mmHg altına düşen basınçlarında hiçbir hücre bölünememektedir.

Fibroblast migrasyonu ve proliferasyonu, protein sentezi, büyüme faktörlerinin sentezi, anjiogenez gibi yara iyileşmesinin bir çok fazında hipoksi stimulan görevi görür. Buna karşılık kronik hipoksi durumunda yara iyileşmesi inhibe olur. Hücre replikasyonu, kollajen sentezi, sitokinlerin ekspresyonu hipoksi ile azalır. Kollajen sentezi akut hipoksi sonrasında da azalır. (46)

Yara iyileşmesinin birçok fazı oksijen bağımlıdır. Yara çevresindeki hücreler prolifere olmak ve protein sentezi yapmak için enerjiye gereksinim duyarlar. Kollajen konnektif dokunun ve yara iyileşmesinin en önemli unsurudur. Yara yüzeyinde kollajen birikimi oksijen basıncı ile ilişkilidir. Düşük oksijen basıncına sekonder doku hipoksisi, fibroblastlardan kollajen sentezini azaltır. Kollajen sentez sonrası maturasyonu için, posttraslasyonel modifikasyona uğrar ve hücre dışına transport olur. Kollajenin modifikasyonu prolin kalıntılarının prolil hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesiyle olur, bu enzim oksijen bağımlıdır. Prolil hidroksilaz oksijen basıncı 20 mmHg iken maksimum %50 aktivite gösterirken, oksijen basıncı 150 mmHg'ya çıktığında %90 aktivite gösterir. (47)

Oksijenin kapiller dolaşımda eritrositlerden hücre içine, mitokondrilere geçişi sırasında geçmesi gereken difüzyon mesafesi ve parsiyel oksijen basıncındaki düşüş hücresel hipoksi açısından belirleyicidir. Hemoglobin, dokularda 20-40 mmHg olarak ölçülen sabit bir parsiyel oksijen basıncı ($pO_2$) düzeyi sağlar. Bu düzey için oda havasında hemoglobin (Hb) oksijen ile %97 satüre haldedir. $pO_2$'nin veya solunum gazındaki konsantrasyonun artırılması Hb satürasyonunu ancak %100 e çıkartabilir. Hiperbarik şartlarda oksijeni plazma daha fazla çözündürmek mümkün olmakta ve böylece gerekli oksijen

basıncı sağlanmaktadır. $pO_2$'nin 100 mmHg olduğu zaman difüzyon mesafesi 64μm iken, 2000mmHg olduğunda 246μm ye çıkar. (48)

HBO tedavisi hücre kültüründe fibroblast proliferasyonunu artırır. Bu etki her 120 dakikalık tedavi sonrası 72 saat devam eder. Bu etki günde iki seans yapıldığı zaman ya da basıncın 2.4 ATA dan 4.0 ATA ya çıkarılmasıyla artmaz.(49) HBO tedavisi aynı zamanda hem yara dokusundan hem de normal dokudan elde edilen fibroblastlardan hyaluronik asit ve proteoglikan sentezini artırır. Aynı zamanda endotelyal hücre proliferasyonunu artırır, bu etki tedavinin 15.dakikasında başlar. (50)

İyileşmeyen yaralardaki en önemli problem hipoksi, ödem ve bu uygun zeminde ilerleyen enfeksiyondur. HBO tedavisinin yara iyileşmesinde hemen her fazda hipoksi döngüsünü kırdığı için etkilidir. HBO; fibroblastik aktivite, kollajen sentezi, çapraz bağlanması, epitelizasyon, anjiogenez, osteoblastik aktiviteler gibi yara iyileşmesi fazlarında etkilidir. (51) Kollajen oluşumu neovaskülarizasyon için gereken matriksi oluşturur. Hipoksi başlangıçta neovaskülarizasyonu uyarsa da matür damar oluşumu için yine oksijen varlığı şarttır. HBO tedavisi angiogenez için ana faktör olan VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) ekspresyonunu artırır. Endotelyal progenitor hücreler ve kök hücrelerin kemik iliğinden mobilizasyonunun NO aracılığı ile yapar. Dokudaki ödem-hipoksi-ödem zincirinin vazokonstriksiyona neden olan HBO tedavisiyle kırılmasıyla yara bölgesinde fibroblastik aktivite ve kollajen sentezi artmaktadır. Yara iyileşmesinin inflamasyon fazında önemli olan lökositlerin oksidatif yol aracılığı ile bakteri öldürmesinde de oksijen kilit rol oynar ve hipoksik yara ortamında bu işlevin olmaması enfeksiyonlara zemin hazırlar. Yukarıda anlatılan olaylar birbiriyle ilşkili döngü şeklinde oluşur ve her aşamasında oksijen gereklidir. (52)

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) bir glikoproteindir. Trombositlerin alfa granüllerinde bulunur ve yara iyileşmesi ile ilişkilidir. Rekombinant PDGF diyabetik ayak ülserlerinde tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PDGF ve TGF-$\beta_1$ (tümor büyüme faktörü beta) tedavisinin yara iyileşmesini artırdığı, HBO tedavisinden daha etkin olduğunu göstermişlerdir. İskeminin eşlik ettiği

yaranın iyileşmesinde ise HBO tedavisinin kombinasyonunun sinerjistik etki gösterdiği bulunmuştur. (53)

Son zamanlarda yapılan çalışmalar NO'in normal yara iyileşmesinde mediatör rol oynadığını göstermiştir. Anjiogenez, inflamasyon, hücre çoğalması, matriks depozisyonu ve remodelling gibi çeşitli aşamalarında ana rol oynar. Diyabetik ayak yarası olan hastalarda NO üretiminin azaldığı gösterilmiştir. HBO tedavisinin yara iyileşmesindeki etkisi, hiperoksi ve lokal NO üretimini artırmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir. (54)

**Antibakteriyel Etki**

Lökositler doku hasarı alanına ilk gelen inflamatuvar hücrelerdir. Yara alanında 3. güne kadar kalır ve daha sonra yerini makrofajlara bırakır. Lökosit, makrofaj ve kompleman sistemi mikroorganizmalara karşı nonspesifik savunma mekanizmalarıdır. Lökositlerin mikroorganizmaları öldürmek için oksijen bağımlı ve bağımlı olmayan 2 seçeneği vardır. Oksijen bağımlı olmayan yöntemde fagozom denilen ve içinde lizozomal enzimlerin bulunduğu granüllerle mikroorganizmalar yok edilir. Bu yöntem etkili olmasına rağmen yeterli değildir. Özellikle hipoksik dokularda enfeksiyon riski daha fazladır. Oksijen bağımlı mekanizmalara ihtiyaç vardır. Oksijen bağımlı olan bakteri öldürme fagozom membranları üzerinde yer alan fagozomal oksidazın oksijeni substrat olarak kullanarak ROS oluşturmasına dayanır. Fagozomal oksidaz aktivitesi oksijen basıncı ile koreledir. Yara alanında oksijen basıncı düşerse, fagozomal oksidaz kapasitesi yani lökositlerin bakteri öldürme kapasitesi azalır. Hipoksik yara ortamında enfeksiyona neden olur. HBO tedavisi doku oksijen basıncını artırarak, hipoksik dokularda lökositlerin bakteri öldürme kapasitelerini artırır. (46)

Oksijen anareob bakterilere doğrudan, aeroblara ise bifazik etki ile öldürücüdür. Bifazik etkiden kasıt; 1.5 ATA'ya kadar %100 oksijen uygulanması, bakterilerin çoğalmasına yardımcı olurken 1.5 ATA'dan daha yüksek basınçlarda %100 oksijen uygulanması, bakterileri inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. Anaerob bakteriler ise süperoksid dismutaz (SOD), katlaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan savunma sisteminden

yoksun olduklarından hiperbarik oksijenasyon şartlarında yaşayamazlar. (55)

HBO tedavisi toksinlerin üretimini direkt inhibe ederek veya etki mekanizmalarını bozarak antitoksik özellik gösterir. Clostridiumların α toksin (oksijen-stabil) inhibisyonu HBO tedavisinin direkt toksin üretimini inhibe etmesine en güzel örnektir. Oksijen labil olan teta toksini ise detoksifiye eder.

HBO tedavisi birçok antibiyotikle sinerjistik etki gösterir. Pseudomonas enfeksiyonlarında kullanılan sülfonamidleri potansiyalize eder. Aminoglikozidlerin etkinliği hipoksi, vasküler patojenler, travmalar, nekrotizan enfeksiyon gibi durumlarda azalır. HBO tedavisi aminoglikozidlerin bakteri hücresi içine transferini sağlayarak etkili olur. Postantibiyotik etkilerini uzatır. Vankomisin ve teikoplanin gibi protein sentezini bloke ederek etkili olan antibiyotiklerin minimal inhibitor ve minimal bakterisid konsantrasyonları HBO tedavisi ile düşer. (56)

**Diyabetik Ayak Yaralarında Kullanımı**

HBO tedavisinin diyabetik yaralarda kullanımı yukarıda sıralanan etkilerine dayanmaktadır. Birçok randomize kontrollü çalışmalar ve derlemeler ile yara iyileşmesini artırdığı, ampütasyon oranlarını azaltttığı gösterilmiştir.

Kranke ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı ‘’Kronik yaralar için HBO tedavisi’’ başlıklı Cochrane derlemesinde, diyabetik yaralarda kısa dönemde yara iyileşme oranlarını artırdığını (risk ratio (RR) 5.20, 95% CI: 1.25 to 21.66) fakat uzun dönemde artırmadığını göstermiştir (RR 9.53, 95% CI: 0.44 to 207.76). (57) Aynı şekilde majör ampütasyon oranlarında da belirgin değişiklik gözlenmemiştir (RR 0.36, 95% CI: 0.11 to 1.18). (56) Bu veriler O’Reilly ve arkadaşlarının metaanaliz çalışmaları ile desteklenmiştir. (58) Randomize kontrollü çalışmalar ve klinik deneyimler birleştirildiğinde diyabetik ayak ülserlerinde yara iyileşmesini artırmak ve ampütasyonları önlemek için rutin yara bakım tedavilerine ek olarak HBO tedavisi uygulanmalıdır. Hastalarda var olan periferik arter hastalığına bağlı ayak iskemisi HBO tedavisi etkinliği için sınırlayıcı faktör olabilir. (59)

Liu ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı sistematik derlemeye; 7 prospektif randomize, 4 prospektif randomize olmayan ve 4 vaka kontrol çalışması dahil edilmiştir. HBO Tedavisinin diyabetik ülser iyileşmesini belirgin artırdığı (relative risk, 2.33; 95% CI, 1.51-3.60), majör ampütasyon oranlarını azalttığını (relative risk, 0.29; 95% CI, 0.19-0.44), fakat minör ampütasyon oranlarının HBO tedavisi almayan grupla karşılaştırıldığında fark yaratmadığını bildirmişlerdir. (p=0.3) HBO tedavisine bağlı yan etkileri ise oldukça nadir ve geri dönücü, HBO tedavisi uygulanmayan tedavilerdeki yan etkilere göre farksız olarak saptamışlardır. (p=0.37) (60)

Stoekenbroek ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemeye; 7 çalışma toplam 376 hasta dahil edilmiştir. Üç çalışmada iskemik ülseri olan 182 hasta, iki çalışmada 64 noniskemik ülser, iki çalışmadaki 130 ülserin karakteri belirtilmemiştir. İki randomize kontrollü çalışmada iskemik ülseri olan hastalarda tamamen iyileşme oranının bir yıllık takipte artırdığını fakat majör ampütasyon oranlarını etkilemediğini belirtmişlerdir. (number needed to treat (NNT) 1.8 (95% CI: 1.1 to 4.6) and 4.1 (95% CI: 2.3 to 19). (59) Diğer bir klinik çalışmasında ise HBO tedavisinin majör ampütasyon oranlarını belirgin azalttığını belirtmişler fakat yara iyileşmesi ile ilgili bilgi verilmemiştir. (NNT 4.2, 95% CI: 2.4 to 17) Non iskemik ülserlerin dahil edildiği çalışmalarda ise yara iyileşmesi ve ampütasyon oranları hakkında bilgi verilmemiştir. Ülserin karakterinin belirtilmediği iki çalışmada ise ampütasyon oranlarına iyileştirici etki gözlenmiştir. Sonuç olarak bu derlemede HBO tedavisinin ek müdahale gerekliliğine etki etmediğini fakat iskeminin eşlik ettiği ülserlerde yara iyileşmesi artırdığını bildirmişlerdir. Diyabetik ayak ülserlerinde rutin tedavide HBO tedavisi kullanmak için daha geniş ve yüksek kaliteli klinik çalışmalar ihtiyaç olduğunu belirtilmiştir. (60)

Löndahl ve ark. 94 hastayı içeren randomize kontrollü çalışmalarında 3 aydan fazla süredir var olan kronik Wagner 2-3-4 sınıf yaraları dahil etmişlerdir. Tedavi öncesi her hasta kalp damar cerrahisi tarafından değerlendirilmiş ve yetersiz distal perfüzyonu olan, rekonstrükte edilemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Son 2 ay içinde damar cerrahisi girişimi uygulanan ve HBO tedavisi kontraendike olan hastalar çalışma dışı

bırakılmıştır. 49 hasta HBO grubuna, 45 hasta sham tedavi grubuna alınmıştır. HBO tedavisi çok kişilik basınç odasında 2.4 ATA da 85 dakika (dk) oksijen soluma periyodu ile (toplam seans 95 dk) haftada 5 gün günde 1 seans, 8 hafta boyunca toplam 40 seans devam etmiştir. Her iki grup yaş, cinsiyet, mobilite, sigara içme durumu, diyabet süresi, beyaz küre sayısı, hemoglobin (Hb), eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin A1c ($HbA_1c$) açısından benzer bulunmuştur. Ortalama ülser oluşum zamanı 10 ay, ülser alanı 3 $cm^2$, en sık Wagner grubu 3-4 tür. Ülser iyileşme indeksine, ampütasyon ve ölüm oranlarına bakılmıştır. Bir yıllık takipte iyileşen 37 hastanın HBO grubundaki oranı %52 (25/48), kontrol grubundaki oranı ise 29% (12/42) olarak bulunmuştur. Majör ampütasyona giden hasta sayısı HBO grubunda üç hastaya karşılık kontrol grubunda bir hasta; minör ampütasyona giden ise HBO tedavisi grubunda dört, kontrol grubunda dört hasta olarak gözlemlemişlerdir. Ölüm oranları HBO tedavisi grubunda bir hasta iken kontrol grubunda üç hasta olarak kaydetmişlerdir. Sonuç olarak HBO tedavisinin seçilmiş hastalarda yara iyileşmesini artırdığını bildirilmiştir. (61)

Abidia ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları tek merkezli, çift kör, randomize kontrollü çalışmalarında altı haftadır devam eden iskemik, iyileşmeyen diyabetik ayak yarası olan Wagner 1-2 yarası olan 16 hastayı değerlendirmişlerdir. Kontrol grubundaki hastalara 2,4 ATA da hava solutularak sham tedavi uygulanmıştır. Tam iyileşme, ülser yüzey alanları, ampütasyon oranları, yaşam kalitesi, maliyet etkinlik analizi yapmışlardır. HBO grubunda iyileşme beş hastada gözlenirken, kontrol grubunda gözlenmemiştir. Altı aylık takipte yara küçülmesi HBO grubunda %100 iken, kontrol grubunda %95 olarak bulunmuştur. Major ampütasyona giden hasta sayısı HBO grubunda bir, kontrol grubunda bir hasta iken; minör ampütasyona giden hasta sayısı HBO grubunda bir, kontrol grubunda bir hasta olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak HBO nin iskemik diyabetik ayak ülserlerinde iyileşmeyi potansiyelize ettiği ve maliyet etkin olduğu yorumlanmıştır. (62)

Kessler ve arkadaşları ise 2003 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada üç aydan uzun süreli hastanede kalış gerektiren Wagner 1-3 sınıf yarası olan hastaları incelemişlerdir. 15 hastayı HBO grubuna, 13 hastayı kontrol grubuna almışlardır. Kontrol grubundaki hastalara standart yara bakımı uygulanmıştır. Standart yara bakımı; hiperglisemi için subkutanöz insülin tedavisi, lokal enfeksiyon için antibiyotik, offloading, debritman tedavileri içermektedir. Tam iyileşme, ülser yüzey alanı sonuçlarını karşılaştırmışlar ve HBO grubunda iki hastada, kontrol grubunda bir hastada tam iyileşme gözlenmişlerdir. Sonuçta standart yara bakımına oranla HBO tedavisi uygulanan kronik diyabetik ülseri olan hastalarda ortalama iyileşme oranı 2 kat fazla bulunmuştur. (63)

Faglia ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında diyabetik ayak nedeniyle hastanede yatışı olan Wagner 2-3-4 sınıf yarası olan hastaları incelemişlerdir. 35 hastaya HBO tedavisi, 33 hastaya standart yara bakımı uygulanmıştır. HBO grubunda üç, kontrol grubunda on bir hasta major ampütasyona uğramıştır. Kontrol grubundaki %33.3 ampütasyon oranına karşın HBO grubunda %8.6 olarak bulmuşlar ve bu farkı istatistiksel olarak anlamlı şeklinde değerlendirmişlerdir ($p<0.016$). Bu çalışmada ampütasyon oranı yüksek Wagner dereceleri ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Wagner 4 lezyonu olan hastaların ampütasyon oranları HBO grubunda %9.1 (2/22), kontrol grubunda ise %55 (11/20) olarak tespit edilmiştir. ($p=0.002$) Agresif multidisipliner tedavi yaklaşımı ile birlikte uygulanan HBO tedavisinin ampütasyonları azaltmak için etkili olduğunu bildirmişlerdir. (64)

Faglia ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında Wagner 2-3-4 sınıf yarası olan 115 hastayı majör ampütasyon sonuçları üzerinden incelemişlerdir. 51 hastayı HBO grubunda, 64 hastayı standart yara bakımı uygulanan kontrol grubunda değerlendirmişlerdir. Diğer çalışmalardan farklı olarak HBO tedavisi uygularken antibakteriyel olarak sınıfladıkları ilk dönemde bakteriyel yükü azalmak ve oksijen parsiyel basıncını desteklemek için her gün, günde 90 dk, 2,5 ATA da uygulamışlardır. Daha sonraki onarıcı faz olarak sınıfladıkları dönemde ise fibroblastik aktiviteyi artırmak amaçlı 2.2-2.4 ATA da 90 dk, haftada 5 gün olarak uygulamışlardır. Antibakteriyel ve

onarıcı dönem olarak ayırdıkları dönemlerin sürelerini belirtmemişlerdir. HBO grubunda 7 (%12.9), kontrol grubunda 20 (%32.7) hastada majör ampütasyon sonucu gözlemişlerdir. Multidisipliner yaklaşımla birlikte uygulanan HBO tedavisinin majör ampütasyon sayılarını azaltacağını yorumlamışlardır. (65)

Lyon ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli, retrospektif gözlemsel, karşılaştırmalı çalışmalarında hastaları HBO tedavisi ve standart bakım uygulanan (13 hasta), HBO ve büyüme faktörü uygulanan grup (25 hasta), sadece büyüme faktörü (26 hasta) uygulanan grup ve sadece standart bakım uygulanan grup (25 hasta) olarak 4 gruba ayırmışlardır. Standart yara bakımı ve büyüme faktörü uygulanan grupla, HBO tedavisi uygulanan grupları yara hacmi bakımından karşılaştırmışlardır. Ortalama yara hacmi azalma yüzdesini HBO+standart yara bakımı uygulanan grupta %30, standart yara bakımı uygulanan grupta %15 olarak bulmuşlar. HBO tedavisinin yara iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir. HBO ve büyüme faktörü uygulanan grupta belirgin değişiklik gözlenmemiş olup bu sonucu bu grupta ortalama yara boyutunun diğer gruplara oranla 2.8 kat daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir. (66)

Kalani ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, gözlemsel, karşılaştırmalı çalışmada diyabetik ayak ülserleri nedeniyle HBO tedavisi uyguladıkları 38 hastayı uzun dönemli takip etmişlerdir. Hastaların hepsinde kronik ülser, nöropati ve lokal hipoksi varmış. HBO grubuna 17, konvansiyonel tedavi uygulanan gruba 21 hasta dahil edilmiştir. Başlangıçtaki ülser alanı HBO grubunda belirgin olarak daha fazla bulunmuş, diyabet süreleri, $HbA_1c$ değerleri, oksijen soluma öncesi ve sırasındaki TcpO2 değerleri benzer saptanmıştır. Yaş ortalaması HBO grubunda 54 iken, diğer grupta 65 olarak bulunmuştur. 3 yıllık takip sonrası HBO grubunda 17 hastanın 13ü (%76) tam epitelizasyon ile iyileşmiş, 2 hasta (%12) dizaltı ampütasyona gitmiştir. Konvansiyonel tedavi uygulanan grupta 21 hastanın 10 u tam epitelizasyon ile iyileşmiş, 1 inde ülser iyileşmesi gözlenmiş, 7 hasta dizaltı ampütasyona gitmiştir. HBO grubunda 2, konvansiyonel grupta 3 hasta takipte ölmüştür. Ortalama iyileşme zamanları her iki grupta benzer olarak 15 ay bulunmuştur.

Tam kat deri ile iyileşen 23 hasta ve ampütasyona giden ya da ülser iyileşmesi gözlenen 9 hasta karşılaştırıldığında $TcPO_2$ ve ayak kan basıncı değerlerinde fark yokken, oksijen solurken yapılan $TcPO_2$ ölçümü iyileşen grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur.(P=0.03) Ampütasyona giden hastaların hepsinde başlangıçta tam kat olmayan lokalize gangren mevcut bulunmuştur. (Wagner 4). Tüm hastalarda $TcPO_2 < 40$ mmHg nin altında iken oksijen solumakla belirgin olarak artmış olarak saptanmıştır. Sadece 2 hastada HBO tedavisine bağlı hafif yan etkiler görülmüş, 1 hastada katarakt, 1 hastada ise kulak ağrısı gözlenmiştir. HBO tedavisinin güvenli bir tedavi metodu olduğunun göstergesi olarak belirtilmiştir. Sonuç olarak uzun süreli takipte HBO grubundaki tam epitelizasyon ile iyileşen hasta sayısının fazla, ampütasyon oranının az olmasına dayanarak HBO tedavisinin yara iyileşmesini artırdığını söylemişlerdir. HBO grubunun yaş ortalamasının daha az olması bu sonuca katkı sağlamış olabilir diye belirtmişler. (67)

Baroni ve arkadaşlarının yaptığı HBO tedavisi ve standart yara bakımının karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmada diyabetik ayak gangreni ya da perfore ülser nedeniyle hastanede yatış gerektiren hastaları inceleyip, HBO grubunda iyileşme oranı %89 iken (16/18), kontrol grubunda %10 (1/10) olarak tespit etmişlerdir. Sonuç olarak ciddi diyabetik ülserlerde, bacak gangreni olan hastalarda HBO yüksek iyileşme oranı sağlarken, alt ekstremite ampütasyonlarını azaltır şeklinde yorumlamışlardır. (68)

Oriani ve arkadaşları ise 80 hastayı içeren kontrollü çalışmalarında HBO tedavisi uygulanan hastalarla standart yara bakımı uygulanan hastaları karşılaştırmışlardır. Hastaların Wagner sınıflamaları belirtilmemiş. HBO grubunda %96 (59 Hasta) iyileşme oranı, % 5 (3 hasta) ampütasyon oranına karşın kontrol grubunda %66 (12 hasta) ve %13( 6 hasta) olarak bulmuşlardır. (69)

Fife ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada, 5 ayrı hiperbarik merkezinden 7 aylık süre içinde toplam 1006 diyabetik hastayı incelemişlerdir. Yaraları etiyolojilerine göre spontan ya da bilinmeyen, postoperatif, travma olarak sınıflamışlardır. Sonuçları ise ampute olan, değişiklik gözlenmeyen, parsiyel iyileşen ve iyileşen olarak 4 gruba

ayırmışlardır. Yaraları sınıflamak için ise modifiye Wagner kullanmışlardır. 9 hasta tedavi ve takip aşamasında komorbid hastalıkları nedeniyle kaybedilmiştir. 971 hasta %73.8 oranında iyileşme gözlenmiş. Sonuçları etkileyen faktörleri incelemek için renal yetmezlik, sigara içme durumu, günde uygulanan HBO tedavi sayısını incelemişlerdir. Böbrek yetmezliği olmayan hastalar HBO tedavisi sonrası %76 oranında iyileşme gösterirken, böbrek yetmezliği olan hastalarda bu oran %58 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Transplant hastalarının %74 inde iyileşme gözlenirken, diyalize girenlerde bu oran %54 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak transplant hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle anlamlı saptanmamıştır. %6.7 hastada günde birden fazla HBO tedavisi uygulamak gerekmiş, ve daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. 40 paket yılın üzerinde sigara içme öyküsü olan kişilerde de hiç sigara içmemiş ya da 40 paket yılın altında sigara içenlere oranla karşılaştırıldığında daha kötü sonuçlar izlenmiştir. Tedavi basıncı 2.0 ATA ve 2.4 ATA olan grubu karşılatırmışlar ve sonuçlar yönünden istatistiksel fark bulamamışlardır. Bu durumu 2.4 ATA da tedavi gören hasta sayısının fazla olmasına bağlamışlardır. İnsülin bağımlılık durumu, daha önce ampütasyon geçirmiş olma öyküsünün de sonuçları etkilemediğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak ampütasyon ve rehabilitasyon pahalı tedaviler olduğu için, maliyet etkin olarak HBO tedavisinin ek tedavi olarak kullanılmalıdır, HBO tedavisi uygulanan hastaların sonucunda parsiyel iyileşme ve granülasyon olan hastalar takipte epitelize olur, yani HBO etkisi tedavi bittikten sonra da devam eder diye belirtmişlerdir. (70)

Oliveira ve arkadaşlarının yaptığı 2014 yılında yayımlanan diabetik ayak ülserlerinde hiperbarik oksijen tedavisinin rolü isimli retrospektif çalışmalarında; 2 yıl boyunca diyabetik ayak nedeniyle HBO tedavisi uygulanan hastaları incelemişlerdir. 25 hasta, 26 ayak ülseri dahil edilmiş. 1 hastanın her iki ayağında da ülseri varmış. 26 ülserin 13 ü Wagner 2 ve daha kötü, 13 ü ise ampütasyon güdük ülseri olarak sınıflanmıştır. HBO haftada 5 kez 2,4 ATA da 30 dakika oksijen periyodları arasında 5 dk hava molası şeklinde uygulanmıştır. Basınca bağlı yan etki gözlenmemiştir. Birden çok lezyonu olan hastalarda en geniş lezyon üzerinden çalışmaya dahil edilmiştir.

İyileşme, tamamen epitelizasyonla kapanan ve enfekte olmayan yaralar için tanımlanmıştır. Makroanjiopati varlığına göre karşılaştırma yapılmıştır. Makroanjiopatiyi ankle-brakchial indeksi 0.9 un altında olan hastalar için tanımlamışlardır. Onbeş hastada (%65) tam epitelizasyon ile iyileşme gözlenmiştir. İlk seans HBO tedavisi sonrası ortalama iyileşme zamanı 16 hafta olarak belirtilmiştir. 3 ekstremitede ayak bileği seviyesinin üzerinden, 2 ekstremitede ise transmetatarsal ampütasyon gözlenmiştir. Ampütasyon gözlenen 5 hasta (%13) periferik arter hastalığı açısından farklı bulunmamıştır. Takip süresi son HBO tedavisi seansından sonra 10.4 ay olarak hesaplanmıştır. İyileşme süreleri makroanjiopatisi olan grupta 17 hafta, olmayan grupta 10.9 hafta olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak adjuvan HBO tedavisi Wagner 2 ve üstünde olan diyabetik ayak ülserlerinin iyileşmesine katkıda bulunur, tedavi için multidisipliner yaklaşım gereklidir, diye belirtmişlerdir. (71)

Körpınar ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çok merkezli HBO ile tedavi edilen 3086 diyabetik ayak vakasını inceledikleri çalışmalarında, hastaları Wagner ve Texas evrelerine göre sınıflamışlar ve HBO tedavisine ek olarak yara bakımı, antibiyoterapi, VAC tedavisi uygulamışlardır. Tedaviye aldıkları hastaların % 21.5 i Wagner 2, %39.9 u Wagner 3, %31 i ise Wagner 4 sınıf yaraya sahipmiş. Hastaların %70.7 si tamamen ya da parsiyel olarak iyileşmiş olarak bulunmuştur. %11.9 u minör ampütasyon, %3.5 i major ampütasyon ile sonuçlanmış, %13.2 hastada değişiklik gözlenmezken, %0.4 hasta HBO ile ilişkisiz ölüm olarak bildirilmiştir. (72)

## 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın protokolü, GATA Etik Kurulu'nun 03 Mart 2015 günü yapılan 5. oturumunda onaylanmıştır. Çalışmaya GATA Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD' da 1 Ocak 2013 – 31 Aralık 2014 tarihleri arasında diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle hiperbarik oksijen tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların tıbbi kayıtları incelenerek tanımlayıcı bilgilere ulaşılmıştır. Poliklinik muayenesi esnasında rutin olarak istenen beyaz küre sayısı (WBC), eritorist sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein, $HbA_1c$ seviyeleri, osteomyelit açısından değerlendirmek üzere direkt grafileri, MRG (manyetik rezonans görüntülemeleri) kaydedilmiştir. PAH açısından periferik nabızlar muayene edilmiş, nabızları alınamayan hastalardan Doppler USG (ultrasonografi) tetkiki istenmiştir. Doppler USG tetkiki ile trifükasyon arterlerinde monofazik akım tespit edilen hastalar periferik arter hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Gerekli hastalarda ileri tetkik ve işlemler Kalp Damar Cerrahisi tarafından planlanmıştır. Hastaların başvuru sırasında yaralarının Wagner, PEDIS Enfeksiyon evrelemeleri yapılmış, bu evrelere göre yara iyileşme oranları, ampütasyon oranları tespit edilmiştir. Yara iyileşme durumları sekonder iyileşmeye bırakılan ve iyileşen, minör ampütasyona giden ya da greft uygulanan, değişiklik olmayan, majör ampütasyona giden olmak üzere 4 grup olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaları Wagner ve PEDIS evrelemeleriyle karşılaştırılarak, hastaların başvuru sırasındaki evrelerinin sonuçlara olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşında büyük olmak
2. Diyabetik ayak yarası gelişmiş olmak
3. Basınç odasına girmesine engel herhangi bir rahatsızlığı olmamak

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. HBO tedavisine engel olacak durumların ortaya çıkması
2. 48 saat içinde taburcu olan ya da ölen hastalar
3. Dosyasında ilgili doktor gözlem notları ve tanı bilgileri eksik olmak

HBO tedavisi çok kişilik basınç odasında (Hipertech Zyron 12, Hipertech Elektronik ve Mak.San.Tic.Ltd.Şti., İstanbul), hafta içi her gün, günde bir kez 2 saat süre ile 2,4 ATA da uygulanmıştır. Hastalar 2.4 ATA basınçta 90 dk oksijen solumaktadırlar. Her oksijen periyodu (30 dk) arasında 5 dk hava molası verilmektedir. Basınç odası içinde maske aracılığı ile oksijen solunmaktadır. Hastaların diyabet ya da komorbid hastalıkları nedeniyle kullandıkları medikal tedavilere müdahale edilmemiştir.

İstatistiksel değerlendirme, bilgisayar ortamında SPSS 21.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kesikli veriler için sayı/yüzde, sürekli veriler için ortalama/en büyük/en küçük değer olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin birbirleri ile karşılaştırılmasında dört gözlü ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Analizler için yanılma düzeyi olarak $\alpha=0,05$ kabul edilmiştir. Bu değere eşit ya da küçük p değerleri için “istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu” yorumu yapılmıştır.

# 4. BULGULAR

Çalışma döneminde 162 hastanın diyabetik ayak ülseri nedeniye HBO tedavisi aldığı tespit edildi. Ancak bu hastalardan dördü, dosyalarında önemli bilgi eksiklikleri olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 158 diyabetik hastanın 179 ayak yarası dahil edildi. 158 hastanın 11 inde farklı ayaklarda olmak üzere iki yarası mevcut olması ve sonuçlarının farklı olması nedeniyle ayrı bir vaka olarak değerlendirildi. Yine 158 hastanın 5 inde ise farklı zamanlarda farklı yaralar için HBO alma öyküsü nedeniyle ayrı vaka olarak değerlendirildi. Bir hasta aynı sene içinde üç kere farklı yara nedeniyle, bir hastada üç farklı zamanda dört farklı yara nedeniyle HBO uygulanması nedeniyle yine ayrı birer vaka olarak değerlendirildi. Aynı ayakta birden çok yarası olan hastalarda ise evresi daha kötü olan yara üzerinden çalışmaya tek bir vaka olarak dahil edildi.

Hastaların 46'sı kadın (%29.1), 112'si erkek (%70.9), yaş ortalamaları 63,6(±9,5) di. Hastaların diyabet süresi ortalaması 18 yıl (±9,0), insülin kullanma süresi 8,6(±8,2) yıl olarak saptandı. 8 hasta yeni tanı almış diyabet olması ve 14 hastaya insülin tedavisinin yeni başlanması sebebiyle ortalamaya dahil edilmedi. Sadece oral antidiyabetik ajan kullanan hasta sayısı ise 12 idi. Vakalara uygulanan ortalama HBO seans sayısı 18,4 seans (1-58 seans) olarak bulundu. Yüzotuzbir vakanın hastanede yatarak tedavi gördüğü bulundu. Ortalama yatış süresi 27,3 gündü (1- 235 gün). Hastaların tanımlayıcı bilgileri Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların Tanımlayıcı Bilgileri

| | Sayı | En Küçük Değer | En Büyük Değer | Ortalama | Standart Sapma | Ortanca |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Yaş** | 158 | 39 | 88 | 63,6 | 9,56 | 64 |
| **HBO Sayısı** | 179 | 1 | 58 | 18,4 | 11,17 | 17 |
| **Yatış Süresi** | 131 | 1 | 235 | 27,3 | 23,93 | 26 |
| **Diyabet Süresi (yıl)** | 152 | 1 | 48 | 18,0 | 9,07 | 20 |
| **İnsülin Kullanma Süresi (yıl)** | 101 | 1 | 48 | 8,61 | 8,26 | 7 |
| **WBC** | 174 | 1,5 | 28,9 | 9,68 | 4,24 | 8,4 |
| **ESR** | 172 | 2 | 140 | 76,84 | 33,23 | 82 |
| **$HbA_1c$** | 120 | 4,5 | 15,7 | 8,8 | 2,2 | 8,5 |
| **Hb** | 173 | 7 | 16,5 | 11,45 | 1,91 | 11,5 |

Vakaların etyolojik nedenleri araştırıldığında %43.3 oranıyla 77 hastada spontan ülser gelişimi vardı. 32 hastada travma nedeniyle (%17.9), 30 hastada (%16.8) ampütasyon ya da cerrahi girişim sonrası postoperatif olarak ülser meydana geldiği bulundu. (Tablo 4.2)

**Tablo 4.2.** Diyabetik Ayak Yaralarının Etyolojik Dağılımı

| | **sayı** | **%** |
|---|---|---|
| Spontan | 77 | 43 |
| Travma | 32 | 17,9 |
| Postoperatif | 30 | 16,8 |
| Şekil bozukluğu | 14 | 7,8 |
| Sivri cisim | 9 | 5 |
| Yanık | 7 | 3,9 |
| Tırnak kesme | 5 | 2,8 |
| Nasır | 4 | 2,2 |
| Vaskülit | 1 | 0,6 |
| **Toplam** | **179** | **100** |

En çok hasta yatışının yapıldığı klinik %41.3 (74 hasta) oranıyla Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğidir. (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3.** Hastaların Yatırıldığı Klinikler

| Hastalar | sayı | % |
|---|---|---|
| Ayaktan | 48 | 26,8 |
| İç Hastalıkları Kliniği | 7 | 3,9 |
| Endokrin Kliniği | 23 | 12,8 |
| Enfeksiyon Kliniği | 74 | 41,3 |
| Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği | 11 | 6,1 |
| Ortopedi Kliniği | 15 | 8,4 |
| Plastik Cerrahi Kliniği | 1 | 0,6 |
| Toplam | 179 | 100 |

170 vakada periferik arter hastalığının araştırılmasına gerek duyulmuş, 139 inde (%77.7) Doppler USG, dijital substraksiyon anjiyografi (DSA), MR Anjiyografi, BT Anjiyografi (bilgisayarlı tomografi) gibi yöntemlerle PAH tespit edilmiş, 31 hastanın değerlendirmesinde normal olarak bulunmuştur. (Tablo 4.4)

**Tablo 4.4.** Periferik Arter Hastalığı Varlığı

| | sayı | % | Geçerli % |
|---|---|---|---|
| PAH | 139 | 77,7 | 81,8 |
| Normal | 31 | 17,3 | 18,2 |
| Toplam | 170 | 95 | 100 |
| Kayıp Veri | 9 | 5 | |
| Toplam | 179 | 100 | |

Tedavi sonuçları Tablo 4.5 de sunulmuştur. Vakaların 21'ine majör ampütasyon (%11,7), 80'ine minör ampütasyon ya da greft uygulanmıştır (%44,7). Sekonder iyileşmeye bırakılan ya da epitelize olarak tam iyileşen hasta sayısı 66'dır (%36,9). 12 hastada değişiklik saptanmamıştır(%6,7). 4 vakanın sonuçlarına ulaşılamamıştır. (Tablo:4.5) Tedavi süresince ölen hasta olmadığı ancak takip süresince 3 hastada komorbid hastalıklar nedeni ile ölüm olduğu bulundu.

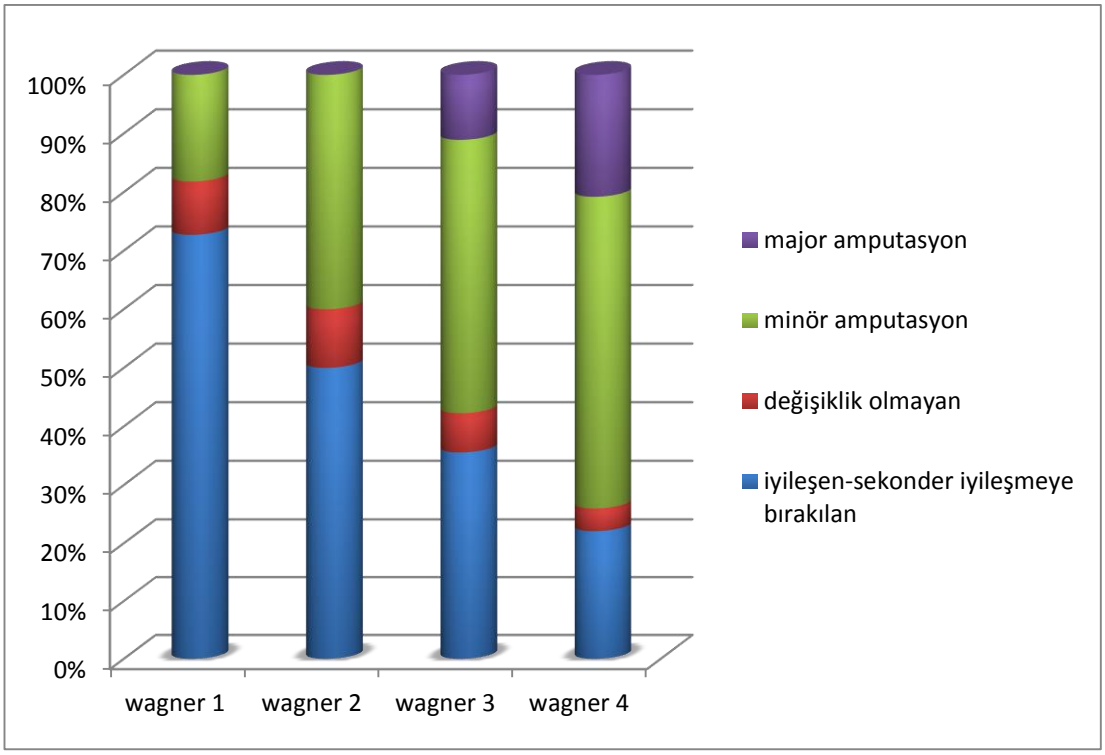
**Tablo 4.5.** Tedavi sonuçları

| | **Sayı** | **%** |
|---|---|---|
| **Major ampütasyon** | 21 | 11,7 |
| **Minör ampütasyon-Greft** | 80 | 44,7 |
| **Değişiklik gözlenmeyen** | 12 | 6,7 |
| **İyileşen/sekonder iyileşmeye bırakılan** | 66 | 36,9 |
| **Toplam** | 179 | 100 |

Hastaların Wagner evrelemelerine göre sonuçları karşılaştırdığımızda Wagner 1-2 evre olan hastalarda hiç majör ampütasyon görülmezken, Wagner 3 evre hastaların 5'i(%11.1) majör ampütasyona uğramış, 21 i(%46.7) minör ampütasyon/greft ile kapatılmış. (Tablo 4.6) Hastaların wagner evreleri arttıkça cerrahi müdahale ile kapatılma oranı artmaktadır. (major-minör ampütasyon ya da greft) (P<0.0001) (Şekil 4.1)

**Tablo 4.6.** Wagner Evrelemesine Göre Sonuçların Karşılaştırılması

| | **Majör ampütasyon** | **Minör ampütasyon-greft** | **Değişiklik göstermeyen** | **İyileşen-sekonder iyileşmeye bırakılan** | **Toplam** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Wagner 1** | 0 (%0) | 4 (%18,2) | 2 (%9,1) | 16 (%72,7) | 22 (%100) |
| **Wagner 2** | 0 (%0) | 12 (%40) | 3 (%10) | 15 (%50) | 30 (%100) |
| **Wagner 3** | 5 (%11,1) | 21 (%46,7) | 3 (%6,7) | 16 (%35,6) | 45 (%100) |
| **Wagner 4** | 16 (%20,8) | 41 (%53,2) | 3 (%3,9) | 17 (%22,1) | 77 (%100) |
| **Toplam** | 21 (%12,1) | 78 (%44,8) | 11 (%6,3) | 64 (%36.8) | 174 (%100) |

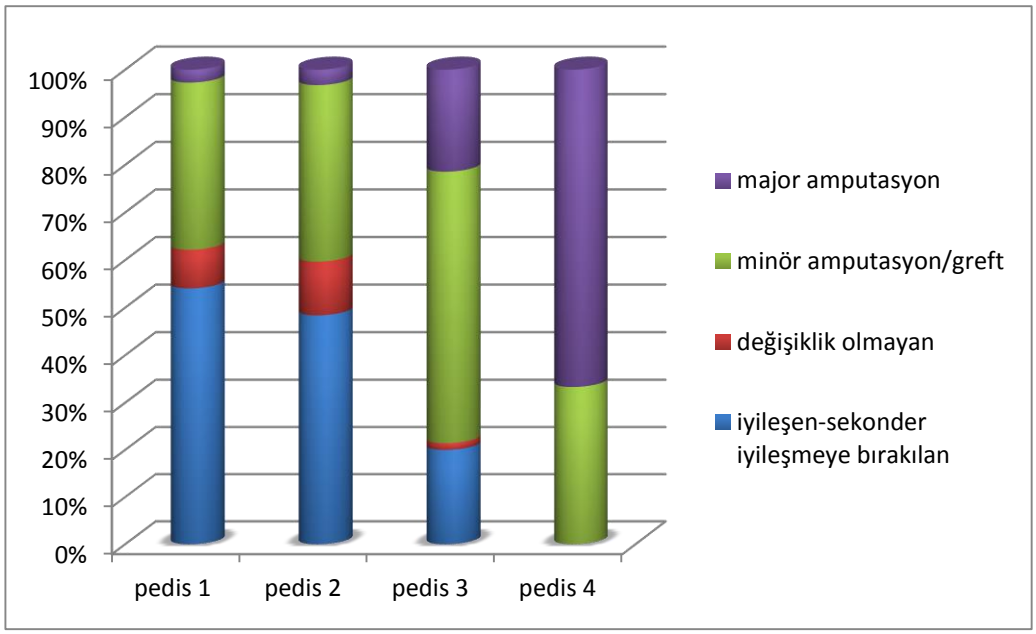



**Şekil 4.1.** Wagner Evrelemesine Göre Sonuçların Karşılaştırılması

Çalışmamızda PEDIS enfeksiyon evrelemesinde evre 4 olan iki vaka majör ve bir hasta minör ampütasyona giderken, evre 1 olan bir (%2.7), evre 2 olan iki (%3.2) i, evre 3 olan 15 vaka (%21.4) major ampütasyon ile sonuçlanmış. Evre 4 olan grupta iyileşme gösteren vaka gözlenmezken evre 1 grupta 20 vaka (%54,1) iyileşmiş. (Tablo 4.7) Vakaların PEDIS evreleri arttıkça ampütasyona gitme oranları artarken, iyileşme oranlarının azaldığını bulduk. Bulduğumuz değerler istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. (P<0.0001) (Şekil 4.2)

**Tablo 4.7.** PEDIS Sınıflamasına Göre Sonuçların Karşılaştırılması

| PEDIS | Majör ampütasyon | Minör ampütasyon-greft | Değişiklik göstermeyen | İyileşen-sekonder iyileşmeye bırakılan | Toplam |
|---|---|---|---|---|---|
| **Evre 1** | 1 (%3) | 10 (%30,3) | 3 (%9,1) | 19 (%57,6) | 33 |
| **Evre 2** | 3(%4.8) | 24(%38.1) | 7 (%11.1) | 29 (%46) | 63 |
| **Evre 3** | 14(%19.4) | 41(%56.9) | 1 (%1.4) | 16 (%22.2) | 72 |
| **Evre 4** | 2 (%66.7) | 1 (%33.3) | 0 | 0 | 3 |
| **Toplam** | 20 (%11.7) | 76 (%44.4) | 11 (%6.4) | 64 (%37.4) | 171(%100) |




**Şekil 4.2.**PEDIS Evrelemesine Göre Sonuçların Karşılaştırılması

PAH olmayan hastalardan %51.6 sı iyileşirken, PAH olan hastalardan %32.4 ü iyileşmiş. PAH olmayan grupta majör ampütasyon gözlenmezken, PAH olan grupta majör ampütasyon oranı %15.1 olarak bulundu. Minör ampütasyona giden 79 hastanın %81 inde (64 hasta) PAH varlığı mevcut. Ki kare testi ile PAH varlığı ile hastaların tedavi sonuçları karşılaştırıldığında, periferik arter hastalığı olan hastaların daha fazla cerrahi girişim gerektirdiği gözlenmiştir. (p=0.025) (Tablo 4.8)

**Tablo 4.8.** Periferik Arter Hastalığı Varlığı ile Sonuçların Karşılaştırılması

| PAH | Majör ampütasyon | Minör ampütasyon -greft | Değişiklik göstermeyen | İyileşen-sekonder iyileşmeye bırakılan | Toplam |
|---|---|---|---|---|---|
| **Olan** | 21 (%15.1) | 64 (%46) | 9 (%6.5) | 45 (%32.4) | 139 (%81.8) |
| **Olmayan** | 0 (%0) | 15(%48.4) | 0 (%0) | 16 (%51.6) | 31(%8.2) |
| **Toplam** | 21(%12.4) | 79(%46.5) | 9(%5.3) | 61(%35.9) | 170 (%100) |

Çalışmamızda 177 vakanın Hb değerlerine ulaşıldı. Minimum Hb değeri 7g/dL, maksimum değer ise 16,5g/dL olarak tespit edildi. Ortalama Hb değeri ise 11.4g/dL olarak saptandı. Vakaların Hb değerlerine göre sonuçlarını karşılaştırdığımızda Hb değeri 10g/dL ve altında olan hastalarda majör ampütasyon oranlarını %21.1, minör ampütasyon ya da greft oranlarını %44.7 olarak bulduk. Hb 10 g/dL nin üzerinde olan vakalarda ise bu oranlar %8.9 ve %46.7 olarak bulundu. Sonuçları Hb 10g/dL ve altında olan hastaları ciddi anemi varlığı olarak sınıfladığımızda, Hb 10g/dL üzerinde olan hastalarla karşılaştırdığımız zaman istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. (P=0.197) (Tablo 4.9)

**Tablo 4.9.** Hb Değerlerine Göre Sonuçlar

| Hb | | Majör ampütasyon | Minör ampütasyon-greft | Değişiklik göstermeyen | İyileşen-sekonder iyileşmeye bırakılan | Toplam |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **≤10 mg/dl** | | 8 (%21.1) | 17 (%44.7) | 2 (%5.3) | 11 (%28.9) | 38 (%100) |
| **>10 mg/dl** | | 12 (%8.9) | 63 (%46.7) | 7 (%5.2) | 53 (%39.3) | 135 (%100) |
| **Toplam** | | 20 (%11.6) | 80 (%46.2) | 9 (%5.2) | 64 (%37) | 173 (%100) |

# 5. TARTIŞMA

Diyabetin kronik komplikasyonlarından olan diyabetik ayak; ampütasyonlara kadar varabilen ciddi sonuçlara neden olup hastanın yaşam kalitesini etkileyebileceği için önemlidir. Uzun yıllar diyabetle mücadele eden hastalar kronik komplikasyonlar açısından risk altındadır. Diyabetik ayak gelişiminde PAH, nöropati gibi birçok faktör yer alır. Bu faktörler hastada ülser gelişimini arttırdığı gibi oluşan ülserlerin iyileşmesini de geciktirir. Aynı zamanda diyabetlilerde zaten var olan hiperglisemi durumu yara iyileşme mekanizmalarını bozar. Enfeksiyonlara zemin hazırlar. HBO tedavisi uzun yıllardır diyabetik ayak ülserlerinde kullanılmaktadır. Akut enfeksiyon durumunu, ödemi gidermesi gibi standart yara bakımına göre bir çok avantaj sağlar. Yara etrafından oluşan hipoksik ortam HBO tedavisi ile giderilebilir.

HBO tedavisinin ampütasyonları azalttığı, yara iyileşmesini hızlandırdığına dair birçok çalışma mevcuttur. Biz de çalışmamızda DAÜ'ni Wagner ve PEDIS sınıflamasına göre gruplayarak HBO tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık. Klinisyene başvuran diyabetik ayaklarda yapılan Wagner sınıflaması tüm dünyaca kabul gören, yaranın derinliğine göre yapılan bir sınıflamadır. Diyabetik ayaklarda hangi durumlarda HBO tedavisi uygulama gereğini belirten ortak bir konsensüs yoktur. Genel olarak antienfektif, antiödem, yara iyileşmesine katkı sağlaması gibi nedenlerde kullanılmakta olsa da, bazı hastalar ampütasyonla sonuçlanabilir.

Jiang ve arkadaşlarının 669 hasta ile yaptıkları diyabetik ayaklarda ampütasyonu öngören faktörleri araştırdıkları ve HBO uygulamadıkları kohort çalışmasında Wagner sınıflaması evrelerine göre hastaların dağılımı; %10 u Evre 1, %37,2 si Evre 2, %27,4 Evre 3, %23,6 sı Evre 4, %1,2 sini Evre 5 olarak bulunmuş. Minör ampütasyon yapılan hastaların %86,4 ünün evre 3-4 ve 5 olduğu, majör ampütasyon yapılanların ise %60 ının evre 3-4 ve 5 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki yüksek ampütasyon oranlarının nedeni diyabetik ayak için refere edilebilecek sayılı bir mekez olmamızdan kaynaklı olabilir. Minör ampütasyon oranlarımızın yüksek olması ise greft ve flep uygulamalarının da bu gruba dahil edilmesine bağlı olabilir.(73)

Gul ve arkadaşlarının 200 hasta ile yaptıkları Wagner ve Texas evrelemelerine gore ampütasyon oranlarını bulmayı amaçladıkları yine HBO kullanılmayan çalışmada ise Wagner sınıflaması evrelere göre hastaların dağılımı; %7 si Evre 1, %64,5 i Evre 2, %24 ü Evre 3, %3 ü Evre 4, %1,5 i Evre 5 olarak bildirilmiştir. Hastaların %45'inde nöropatik, %54.5'inde nöroiskemik, %1'inden az oranda hastada ise iskemik ülser saptanmıştır. Kırk dokuz hastaya majör-minör olduğu belirtilmeden ampütasyon yapıldığı, ampütasyon yapılan hastaların %2 sinin Evre 1, %48,9 unun Evre 2, %34,6 sının Evre 3, %8 inin Evre 4, %6 sının Evre 5 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ampütasyon yapılan hastalardan Evre 1 ve Evre 2 de hastaların olması, Evre 4 deki 6 hastanın dördüne ampütasyon yapılması dikkat çekmektedir. (74)

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların çeşitli diyabetik evreleme sistemlerine göre evreleri arttıkça ampütasyon oranları da artmaktadır. Fakat ters yönde Evre 1-2 hastaların ampütasyon ile sonuçlanmaları diyabetik ayak ülserleri tedavisine ek tedavi olarak HBO tedavisi uygulanmamasına bağlı olabilir. Bizim ampütasyon oranlarımızın yüksek olması periferik arter hastalığının hastalarımızın %81.8'ine eşlik etmesine bağlı olabilir.

Löndahl ve ark. 94 hastayı içeren 3 aydan fazla süredir var olan kronik Wagner 2-3-4 sınıf yaraları dahil ettikleri çift kör randomize kontrollü çalışmalarında iyileşen grupta HBO tedavisi uygulanan hasta sayısı 25, kontrol grubunda 12; majör ampütasyona giden hasta sayısı HBO grubunda üç hasta iken, kontrol grubunda bir hasta; minör ampütasyona giden ise HBO grubunda dört, kontrol grubunda dört hasta olarak gözlemlemişler. Ölüm oranları HBO grubunda bir hasta iken kontrol grubunda üç hasta olarak kaydetmişler. Sonuç olarak HBO tedavisinin seçilmiş hastalarda yara iyileşmesini artırdığını bildirmişlerdir. (61) Amputasyona giden dört hastanın ikisinin evre 3, ikisinin evre 4 ülsere sahip olması, bizim çalışmamıza benzer şekilde Wagner ileri evrenin ampütasyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Aksi yönde bizden düşük oranlara sahip olmaları HBO

tedavisine ek olarak standart tedavinin belirgin şekilde tanımlanmasına ve uygulanmasına bağlı olabilir.

Faglia ve arkadaşlarının Wagner 2-3-4 sınıf yarası olan hastaları dahil ettikleri randomize kontrollü çalışmasında Wagner 4 lezyonu olan hastaların ampütasyon oranları HBO grubunda %9.1 (2/22), kontrol grubunda ise %55 (11/20) olarak tespit edilmiştir. Wagner 2 grupta hiç major ampütasyon gözlenmezken, Wagner 4 evre ile ampütasyon arasındaki ilişki HBO gurubu lehine istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır. (p=0.002) (64)

Faglia ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında majör ampütasyon ile sonuçlanan Wagner 2-3-4 sınıf yarası olan 115 hastadan; 51 hastayı HBO grubunda, 64 hastayı standart yara bakımı uygulanan kontrol grubunda değerlendirmişler. HBO grubunda 7 (%13.7) , kontrol grubunda 20 (%31.2) hastada majör ampütasyon sonucu gözlemişler. Amputasyon için risk faktörlerini wagner evresi, daha önce geçirilmiş olan majör ampütasyon, stroke öyküsü, ve ABI'in düşük olması şkelinde belirtmişlerdir. (65).

Kalani ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, gözlemsel, karşılaştırmalı çalışmada uzun dönemli takip ettikleri diyabetik ayak ülserleri olan 38 hastaya HBO tedavisi uygulamışlardır. Üç yıllık takip sonrası HBO grubunda 17 hastada iki hasta (%12), konvansiyonel tedavi uygulanan grupta 21 hastadan yedisi dizaltı ampütasyon ile sonuçlanmış, HBO grubunda iki, konvansiyonel grupta üç hastada takipte ölüm gözlenmiştir. Ampütasyona giden hastaların hepsinde başlangıçta tam kat olmayan lokalize gangren mevcut diye belirtilmiştir. (Wagner 4) (67)

Bizim çalışmamızdaki majör ampütasyon oranları bu çalışmalarla benzerdir. Aynı şekilde vakaların Wagner evreleri arttıkça cerrahi müdahale ile kapatılma oranı artmaktadır. (major-minör ampütasyon ya da greft) (P<0.0001)(Tablo:6)

Margolis ve arkadaşlarının 2005-2011 yılları arasında yaptığı çok merkezli kohortunda 11.301 hasta, 32.021 yarayı incelemişler ve %83 vaka ilk dört hafta içinde ampüte olması ya da iyileşmesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Dahil edilen 6259 yaranın 793'üne (%12.7) HBO tedavisi %87.3'üne standart bakım uygulanmış ve kontrol grubuna dahil edilmiştir.

HBO grubunda ampütasyon 1,5-3 kat daha fazla, yara iyileşmesi ise 1,2-3 kat daha az olarak bulunmuştur. Sonuç olarak HBO tedavisinin mikrobiyal denge, enfeksiyon kontrolü, anjiogenez gibi faktörler nedeniyle kullanılabileceğini fakat tamamen yara iyileşmesi amacıyla kullanılmaması gerektiğini belirtmişlerdir. Gruplar arasındaki sonuçların farklılığı, HBO grubunda erkek cinsiyet hakimiyetinin, yara boyutunun, yara süresinin daha fazla olmasına bağlı olabilir. İlk dört haftada ampute olan vakaların kontrol grubuna dahil edilmemesi oranların HBO grubunda daha yğksek çıkmasına neden olan br başka faktör olabilir. (75)

Lavery ve arkadaşlarının 2007'de yaptıkları diyabetik ayakları Amerikan Enfeksiyon Derneği'nin uyarladığı enfeksiyon evrelemesi olan modifiye PEDIS'e göre evrelemişlerdir. HBO tedavisi kullanmadıkları çalışmalarında evrelerine göre amputasyon oranlarını karşılaştırmışlardır. Minör amputasyonları evre 1 grupta %3.1, evre 2 %2.8, evre 3 %23.1, evre4 %48.1 olarak bulmuşlardır. Major amputasyonu ise evre 1 ve 2 grupta gözlemlemezken, evre 3 grupta %23.1, evre 4 grupta %29.6 olarak saptamışlardır. Sonuç olarak PEDIS enfeksiyon evresi arttıkça ampütasyon oranlarının arttığını belirtmişlerdir. (76)

Chuan ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmasında, 364 hastayı PEDIS evrelemesine göre sınıflandırmışlardır. İyileşmeyi tam epitelizayon ile yara kapanması, iyileşmemeyi epitelizasyon ya da granülasyon yokluğu olarak tanımlamışlardır. Minör ya da majör ampütasyonları ayırt etmeden ampütasyon grubu olarak belirlemişlerdir. 217 hastanın (%59.6) ülserinde iyileşme, 37 hastada iyileşmeme (%10.2), 62 hastada ise (%17) ampütasyon, 48 hastada ise (%13.2) ölüm gözlemlemişler. PEDIS-enfeksiyon evre 1 (enfeksiyon belirtisi yok) olan 15 hastanın tamamında iyileşme gözlenmiştir. PEDIS evre 2 hastaların 18 i (%8.1), evre 3 hastaların 39 u (%39.4 ) ampütasyon ile sonuçlanmış ve PEDIS sınıflama sisteminde evre arttıkça sonuçların kötüleştiğini yorumlamışlardır. Uzun süren ülser öyküsü, alt ekstremitede perfüzyon bozukluğu, derin yerleşimli yara, şiddetli enfeksiyon, ve koruyucu olan duyu kaybının olmaması olumsuz sonucu etkileyen bağımsız faktörler olarak

belirtilmiştir. PEDIS sınıflama sisteminin Wagner'e göre daha iyi tanısal özellik gösteren bir sınıflama olduğunu, ülser sonucunu tahmin etmek için gerekli kriterleri içerdiğini belirtmişler. Sağlık maliyet beklentisi ve hasta alt gruplarını karşılaştırmak için yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. (77)

Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da vakaların PEDIS evreleri arttıkça ampütasyona gitme oranları artarken, iyileşme oranlarının azaldığını bulduk. Bulduğumuz değerler istatistiksel olarak da anlamlı saptandı. (P<0.0001) (Tablo 4.7)

Wright ve arkadaşlarının 2013 de yaptığı bir çalışmada, diabetik ülseri olan hastalarda anemi sıklığını araştırmışlar. 4 aydan uzun süredir diyabetik ayak ülseri olan hastalardan Hb seviyelerinin 12g/dL nin altında olmasını anemi, 10 gr/dL nin altında olmasını ise ciddi anemi olarak tanımlamışlar. 27 hastanın 14 ünde (%51.9) anemi, 2 sinde (%7.41) ciddi anemi saptamışlar. 1 hastada demir eksikliği anemisi, 7 hastada (%25.5) ise fonksiyonel demir eksikliği anemisi saptamışlar. Sonuç olarak diabetik ayak ülseri olan hastalarda aneminin sık karşılaşılan bir problem olduğunu söylemişler. (78)

Bizim çalışmamızda vakaların ortalama Hb değeri ise 11.4g/dL olarak saptandı. Vakaların Hb değerlerine göre sonuçlarını karşılaştırdığımızda Hb değeri 10g/dL ve altında olan hastalarda majör ampütasyon oranlarını %21.1, minör ampütasyon ya da greft oranlarını %44.7 olarak bulduk. Hb 10 g/dL nin üzerinde olan vakalarda ise bu oranlar %8.9 ve %46.7 olarak bulundu. Sonuçları Hb 10g/dL ve altında olan hastaları ciddi anemi varlığı olarak sınıfladığımızda, Hb 10g/dL üzerinde olan hastalarla karşılaştırdığımız zaman istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. (P=0.197)

# 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Diyabetik ayak; ampütasyonlara kadar varabilen ciddi sonuçlara neden olup hastanın yaşam kalitesini etkileyebilen diyabetin kronik komplikasyonlarından biridir. Diyabetik ayak gelişiminde enfeksiyon, periferik arteryel hastalık, nöropati gibi bir çok faktör yer alır ve bu faktörler aynı zamanda tedavi sonucunu etkileyen faktörler olarak da belirtilmiştir.

Bu tartışmalara kendi gözlemlerimize göre yön verebilmek için iki yıllık süre zarfında DAÜ nedeniyle HBO tedavisine giren 158 hastanın 179 yarasında majör, minör ampütasyon, değişik gözlenmeme ve iyileşme oranlarını hesaplayarak ve ülserlerini Wagner ve PEDIS sınıflamasına göre gruplayarak ampütasyon için risk faktörlerini belirlemeye çalıştık. Bu sınıflamalara ek olarak PAH ve ciddi anemi varlığının tedavi sonucuna etkilerini inceledik. Vakaların 21'ine majör ampütasyon(%11,5), 80'ine minör ampütasyon ya da greft uygulanmıştır(%43,7). Sekonder iyileşmeye bırakılan ya da epitelize olarak tam iyileşen hasta sayısı 66'dır (%36,1). 12 hastada değişiklik saptanmamıştır (%6,6). Wagner evrelerine göre karşılaştırdığımızda evreleri arttıkça cerrahi müdahale ile kapatılma oranı artmaktadır şeklinde bir sonuç elde ettik(major-minör ampütasyon ya da greft) ($P<0.0001$).Aynı şekilde vakaların PEDIS enfeksiyon evreleri arttıkça ampütasyona gitme oranları artarken, iyileşme oranlarının azaldığını bulduk. Bulduğumuz değerler istatistiksel olarak da anlamlı saptandı ($P<0.0001$). PAH varlığı ile hastaların tedavi sonuçları karşılaştırıldığında, PAH varlığının hastaların tedavi sonuçlarını negatif yönde etkileyen bir faktör olduğunu söyleyebiliriz ($p=0.025$). Hb 10g/dL ve altında olan hastaları ciddi anemi varlığı olarak sınıfladığımızda, Hb 10g/dL üzerinde olan hastalarla sonuçlar açısından karşılaştırdığımız zaman istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($P=0.197$). Wagner ve PEDIS sınıflamasının ileri evre olmasının yanında PAH varlığının DAÜ'de kötü prognoz göstergesi olduğunu ve diyabetik ayak ile ilgilenen klinisyenlere sonuçları öngördüren faktör olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR


1. Diabetes Atlas Sixth edition 2013, International Diabetes Federation. http://www.idf.org/diabetesatlas
2. Satman İ. ve TURDEP Çalışma Grubu, TURDEP II Sonuçları,2011, http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf
3. Lipsky B.A., Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. Clin Infect Dis 1997;25:1318-1326.
4. Boulton A.J., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J., The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005;366(9498):1719-1724.
5. World Health Organization The Diabetes Program. Diabetes Action Online. A web based resource for diabetes health care planning. http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/DANbooklet.pdf
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010;33 Suppl 1:S62-9.
7. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Diyabet Patofizyolojisi, cilt 2, 2004, Nobel Kitabevleri, s 2109-2137 (Çeviri Editörü: Prof.Dr. Yahya Sağlıker,2004)
8. Tan A.L., Forbes J.M., Cooper M.E., AGE, RAGE, and ROS in Diabetic Nephropathy. Seminars in Nephrology 2007;27:130–143.
9. Khanolkar M.P., Bain S.C., Stephens J.W., The diabetic foot. QJMed 2008;101: 685–95. http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcn027
10. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A., Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA 2005;293: 217–228.
11. International Diabetes Federation Time to Act: Diabetes and Foot Care. Brussels: International Diabetes Federation, 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/T2A_Introduction.pdf
12. Zamboni W.A., Wong H.P., Stephenson L.L., Pfeifer M.A., Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. Undersea Hyperb. Med. 1997;24:175–179.
13. Cowie C.C., Eberhardt M.S., Diabetes: 1996 vital statistics. American Diabetes Association, 1996.

14. NIH Cancer Fact Sheet. 2010, National Institutes of Health. http://report.nih.gov/nihfactsheets/ViewFactSheet.aspx?csid=60
15. Lipsky B.A., Infectious problems of the foot in diabetic patients. Bowker J.H., Pfeifer M.A. (editörler). The Diabetic Foot (6.baskı), Mosby: St. Louis, 2001; sayfa:467–480.
16. Loots M.A., Lamme E.N., Mekkes J.R., Bos J.D., Middelkoop E., Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. Arch Dermatol Res. 1999;291:93–99.
17. Varani J., Warner R.L., Gharaee-kermani M., Phan S.H., Kang S., Chung J.H., Wang Z.Q., Datta S.C., Fisher G.J., Voorhees J.J., Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. J Invest Dermatol. 2000;114:480–486.
18. Wear-Maggitti K., Lee J., Conejero A., Schmidt A.M., Grant R., Breaitbart A., Use of topical RAGE in diabetic wounds increased neovascularization and granular tissue formation. Ann Plast Surg 2004;52:512–22
19. Edmonds M.E., Foster A.V.M., Sanders L.J., Managing the Diabetic Foot, 2.Baskı sayfa:9.
20. Zubair M., Malik A., Ahmad J., Clinico-microbial study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India. Foot(Edinb).2011;21:6–14.
21. Zochodone D.W., Diabetic polyneuropathy: an update. Curr Opin Neurol. 2008;21:527–533.
22. Noor S., Zubair M., Ahmad J., Diabetic foot ulcer-A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. Diabetes Metab Syndr. 2015;3:192–199.
23. Steed DL., Diabetic wounds, assessment, classification, and management, Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals. Krasner D, Rodeheaver G, Sibbald RG( Editörler). Wayne, PA: Health Management Publications; 2001. sayfa 575–581.

24. Gardner S.E., Frantz R.A., Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. Biol Res Nurs. 2008;10:44–53.
25. Reiber G.E., Pecoraro R.E., Koepsell T.D., Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case control study. Ann Intern Med. 1992; 117: 97–105.
26. Bridges R.M., Deitch E.A., Diabetic foot infections:Pathophysiology and treatment. Surg Clin North Am. 1994; 74: 537–545.
27. Colwell J.A., Effect of excersise on platelet function, coagulation, and fibrinolysis. Diabetes Metab Rev 1986;1:501-512.
28. Ahmad J., The diabetic foot-Review, Diabetes Metab Syndr. 2015 http://dx.doi.org/10.1016/ j.dsx.2015.04.002.
29. Sumner C.J., Sheth S., Griffith J.W., Comblath D.R., Polydefkis M., The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology 2003;60:108–11.
30. Marston W.A., Davies S.W., Armstrong B., Farber M.A., Mendes R.C., Fultın J.J., Keagy B.A., Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated with revascularization. J Vasc Surg 2006;44:108–14.
31. Sommer T.C., Lee T.H., Charcot foot: the diagnostic dilemma. Am Fam Physician 2001;64:1591–8.
32. Hatipoglu M., Mutluoglu M., Uzun G., Karabacak E., Turhan V., Lipsky B.A., The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:871-8.
33. Turhan V., Mutluoğlu M., Acar A., Hatipoğlu M., Önem Y., Uzun G., Ay H., Öncül O., Görenek L., Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers. J Infect Dev Ctries. 2013;7:707-12.
34. Zubair M., Malik A., Ahmad J., Rizvi M., Farooqui K.J., Rizvi M.W., A Study of biofilm production by gram negative organisms isolated from diabetic foot ulcer patients. Biol Med 2011;3:147–57.

35. Myerson M.S.,Diabetic neuroarthropathy. Foot and ankle disorders. (Myerson MS, Editör) Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1999. Sayfa:439–65.
36. Abbott C.A., Carrington A.L., Ashe H., Bath S., Every L.C., Griffiths J., Hann A.W., Jackson K.E., Ryder C.H., Torkington R. Ve diğerleri, The north- west diabetes foot care study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. Diabetes Med 2002;19: 377–84.
37. Wagner F.W. Jr., The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. Foot Ankle 1981;2: 64-122.
38. Treece K.A., Macfarlane R.M., Pound N., Game F.L., Jeffcoate W.J., Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. Diabet Med. 2004; 21:987–991.
39. Schaper N.C., Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. Diabetes Metab Res Rev. 2004;20:90–95.
40. Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery H.G., Embil J., Joseph W.S., Karchmer A.W., LeFrock J.L., Lew D.P., Mader J.T., Norden C. ve diğerleri, (Infection Disease Society Of America) Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2004; 39: 885–910.
41. McIntosh A, Peters J, Young R, Hutchinson A, Chiverton R, Clarkson S, et al. Clinical Guidelines for type 2 Diabetes: Prevention and management of foot problems. University of Sheffield; 2003.
42. Akbari C.M., Pomposelli Jr F.B., Gibbons A.W., Campbell D.R., Pulling M.C., Mydlarz D., LoGerfo F.W., Lower extremity revascularization in diabetes: late observations. Arch Surg 2000;135:452–6.
43. Balmer H., Mahler F., Do D.D., Triller J., Baumgartner I., Ballon angioplasty in chronic critical limb ischemic: factors affecting clinical and angiographic outcome. J Endovasc Ther. 2002;9:403–10.
44. Sosyal güvenlik kurumu sağlık uygulama tebliğinde değişiklik yapılmasına dair tebliğ: Resmi Gazete Tarih: 21.01.2012, Sayı: 28180.

45. La Van F.B., Hunt T.K., Oxygen and wound healing. Clin Plast Surg 1990;17:463–72.
46. Uzun G., Yıldız Ş., Aktaş Ş., Hyperbaric oxygen therapy in the management of nonhealing wounds in patients with critical limb ischemia. Future Medicine 2008;5(1):99-108. doi: 10.2217/14750708.5.1.99.
47. Hopf H.W., Humphrey L.M., Puzziferri N., West J.M., Attinger C.E., Hunt T.K., Adjuncts to preparing wounds for closure: hyperbaric oxygen, growth factors, skin substitutes, negative pressure wound therapy (vacuum-assisted closure). Foot Ankle Clin. 2001;6:661-82.
48. Sheffield J.R., Problem Wounds:The role of oxygen.1988 Davis J.C.,Hunt T.K., (Editör), Elsevier,NY, Sayfa:17-52.
49. Tompach P.C.,Lew D., Stoll J.L., Cell response to hyperbaric oxygen treatment. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 1997;26:82-86.
50. Roberts G.P., Harding K.G.; Stimülation of glycosaminoglycan synthesis in cultered fibroblasts by hyperbaric oxygen. Br. J. Dermatology 1994;131:630-633.
51. Tandara A.A., Mustoe T.A., Oxygen in wound healing-more than a nutrient. World J. Surg. 2004; 28:294-300.
52. Çimşit M. Hiperbarik Tıp, Eflatun Yayınevi, İstanbul, 2009; Sayfa:141-143.
53. Zhao L.L., Davidson J.D., Wee S.C., Roth S.I.,Mustoe T.A., Effect of Hyperbaric Oxygen and Growth Factors on Rabbit Ear Ischemic Ulcers. Arch. Surg. 1994;129:1043-1049.
54. Boykin J.V. Jr, Oxygen in wound healing: more than a nutrient. (letter to editor) Wound Repair Regen. 2001;5: 391-392.
55. Park, MK., Effects of hyperbaric oxygen in infectious diseases: basic mechanisms. In: Kindwall E.P., Whelan H.T.(Editörler) Hyperbaric Medicine Practice, 2.baskı, 1999. Best Publishing Company, Flagstaff, USA, Sayfa: 206-243.
56. Marzella L., Vezzani G.Ç., Effect of Hyperbaric Oxygen on Activity of Antibasterial Agents. Handbook on Hyperbaric Medicine. Oriani G., A

Marroni A., Wattel F.(Editörler).Springer-Verlag,Milano. 1996 Sayfa: 699-713.

57. Kranke P., Bennett M.H., Martyn-St J.M., Schnabel A., Debus S.E., Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev; 2012. doi: 10.1002/14651858.CD004123.pub3.
58. O'Reilly D., Pasricha A., Campbell K., Burke N., Assasi N., Bowen J.M., Tarride J.E., Goeree R., Hyperbaric oxygen therapy for diabetic ulcers: systematic review and meta-analysis. Int J Technol Assess Health Care 2013;29:269-81.
59. Stoekenbroek R.M., Santema T.B., Legemate D.A., Ubbink D.T., van den Brink A., Koelemay M.J., Hyperbaric Oxygen for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;47:647-655.
60. Liu R., Li L., Yang M., Boden G., Yang G., Systematic Review of the Effectiveness of Hyperbaric Oxygenation Therapy in the Management of Chronic Diabetic Foot Ulcers. Mayo Clin Proc. 2013;88:166-175.
61. Löndahl M., Katzman P., Nilsson A., Hammarlund C., Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patientswith diabetes. Diabetes Care 2010;33:998-1003.
62. Abidia A., Laden G., Kuhan G., Johnson B.F., Wilkinson A.R., Renwick P.M., Masson E.A., McCollum P.T., The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised- controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;25:513-518.
63. Kessler L., Bilbault P., Ortega F., Grasso C., Passemard R., Stephan D., Pinget M., Schneider F., Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. Diabetes Care. 2003;26:2378-2382.
64. Faglia E., Favales F., Aldeghi A., Calia P., Quarantiello A., Oriani G., Michael M., Campagnoli P., Morabito A., Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic

diabetic foot ulcer. A randomized study. Diabetes Care. 1996;19:1338-1343.

65. Faglia E., Favales F., Aldeghi A., Calia P., Quarantiello A., Barbano P., Puttini M., Palmieri B., Brambilla G., Rampoldi A., ve diğerleri, Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: Prognostic determinants for major amputation. J Diabetes Complications. 1998;12:96-102.
66. Lyon K.C., The case for evidence in wound care: Investigating advanced treatment modalities in healing chronic diabetic lower extremity wounds. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2008;35:585-590.
67. Kalani M., Jörneskog 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;16:153-158.
68. Baroni G., Porro T., Faglia E., Pizzi G., Mastropasqua A., Oriani G., Pedesini G., Favales F., Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. Diabetes Care. 1987;10:81-86.
69. Oriani G., Meazza D., Favales F., Pizzi G.L., Aldeghi A., Faglia E., Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene. J Hyperbaric Med 1990; 5:171-175.
70. Fife C.E., Buyukcakir C., Otto G., Sheffield P., Love T., Warriner R., Factors influencing the outcome of lower-extremity diabetic ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: Wound Repair Regen 2007;15:322–331.
71. Oliveira N., Rosa P., Borges L., Dias E., Oliveira F., Cassio I., Treatment of diabetic foot complications with hyperbaric oxygen therapy: A retrospective experience. Foot Ankle Surg. 2014;20:140–143.
72. Körpınar Ş., Aydın F., Kocaman F., Yıldırım F., Gürbüz H., Sümen S.G., Mutlu Ö., Koç E., Mutluoğlu M., Şimşek K., Öroğlu B., Ceylan B., Kolat A., Aktaş Ş., Retrospective Analysis Of 3086 Diabetic foot cases treated with hyperbaric oxygen in Turkey. EUBS annual meeting 2010.

73. Jiang Y., Ran X., Jia L., Yang C., Wang P., Ma J., Chen B., Yu Y., Feng B., Chen L., Yin H., Cheng Z., Yan Z., Liu F., Xu Z., Epidemiology of type 2 diabetic foot problems and predictive factors for amputation in China. Int J Low Extrem Wounds 2015;14:19-27.
74. Gul A., Basit A., Ali M.S., Ahmadani M.Y., Miyan Z., Role of wound classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcer. J Pak Med Assoc 2006;56:444-447.
75. Margolis D., Gupta J., Hofftad O., Papdopoulos M., Glick H.A., Thom S.R., Mitra N., Lack of Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer and the Prevention of Amputation-care.diabetesjournals.org Diabetes Care, 2013;36:1961-1966
76. Lavery L.A., Armstrong D.G., Murdoch D.P., Peters J.G.E., Lipsky A.B., Validation of the Infectious Diseases Society of America's Diabetic Foot Infection Classification System -BRIEF REPORT • CID 2007; 44, 562 - 565
77. Chuan F.,Tang K., Jiang P., Zhou B., He X., Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. PLos One 2015;10(4) doı:10.1371/journal.pone.0124739
78. Wright J. A., Oddy M. J., Richards T., Presence and Characterisation of Anaemia in Diabetic Foot Ulceration. Anemia 2014, doi: 10.1155/2014/104214