

Diyabetik Ayak Ülserli Hastalarda Amputasyon Oranı ve Eşlik Eden Komorbiditelerin Retrospektif Analizi

[A Retrospective Analysis of Amputation Rates and Comorbidity in Patients with Diabetic Foot Ulcer]

Serkan Akçay¹, İsmail Safa Satoğlu², Ece Harman³, Ahmet Kurtulmuş⁴, Cemal Kazımoğlu⁵

¹ Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir/Türkiye

² Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

³ Endokrinoloji Kliniği, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir/Türkiye

⁴ Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir/Türkiye

⁵ Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

Abstract

Diabetic foot ulcers cause elongated hospitalisations with high treatment costs and high rates of lower extremity amputations resulting with increased morbidity and decreased quality of life. The aim of this study was to determine amputation rate in patients admitted to our hospital with the diagnosis of diabetic foot and the most common risk factors in patients with diabetic foot ulcers. 131 patients admitted to outpatient clinics of Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital between January 2011 and December 2011 with the diagnosis of diabetic foot ulcer were retrospectively analyzed. Of these 96 were males and 35 were females. Age, gender, smoking and alcohol habits, comorbid diseases, presence of infection, growth of microorganism in medium, presence of leukocytes, hypertension, method of treatment and regimes of antibiotics are recorded. Mean age was 61,1 (26-90). Patients are divided into two groups according to treatment protocols, first group was consist of debriated and medicaly treated patients, while the second group covered amputated patients. 66 were amputated and the rest 65 had debridement-wound care and antibiotherapy after they were evaluated in the diabetic foot council of our hospital. Rate of amputation was 50 %. 37 of the amputated patients had major and the others had minor amputations. Most common comorbidities that related and nonrelated to diabetes were peripheral arterial disease (102 out of 131; 77%) and hypertension (50 out of 131; 38%); respectively. Grading of diabetic ulcers according to Wagner-Meggitt classification yielded that most commonly seen wounds were grade 4 in the amputation group and grade 2 in the debridement group. According to pathophysiological classification most common cause were ischemic wounds in both groups. Compared to the literature, our amputation rates are higher. This issue can be attributed to high rates of comorbid factors, higher age and irregular follow-up.

Key words: Diabetic foot, amputation, comorbidity

(Rec.Date: Aug 14, 2012 - Accept Date: Aug 24, 2012)

Corresponding Author: Dr. Serkan Akçay, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Basın Sitesi – İzmir/ Türkiye

E-mail: drserkan02@yahoo.com

Özet

Diyabetik ayak ülseri morbidite artışına, yaşam kalitesinde azalmaya, uzun hastane kalış sürelerine, yüksek tedavi maliyetlerine ve yüksek oranda alt ekstremité amputasyonuna yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, diyabetik ayak tanısı ile hastaneye başvuran hastalarda uygulanan amputasyon oranını ve amputasyon uygulanan hastalarda en sık görülen risk faktörlerini belirlemektir. Ocak-Aralık 2011 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine diyabetik ayak ülseri tanısıyla başvuran ve kayıtlarına ulaşılabilen 131 hasta; (96 erkek, 35 kız) çalışmaya dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 61.1(26-90) idi. Hastalar yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, diyabetik komorbiditeleri, alkol kullanımı, enfeksiyon varlığı, yara kültüründe üreme olması, lökositöz varlığı, hipertansiyon, uygulanan tedavi metodu ve kullanılan antibiyoterapi parametreleri kaydedildi. Hastalar tedavi açısından debridman+medikal tedavi ve amputasyon tedavisi açısından iki gruba ayrıldı. Komorbid faktörlerin dağılımı istatistiksel olarak χ^2 testi ile değerlendirildi. Diyabetik ayak konseyinden 66'sına amputasyon ve 65'ine debridman –pansuman ve antibiyoterapi tedavisi verilmişti. Amputasyon oranı %50 olup; 37'sine majör amputasyon ve 29'una minor amputasyon uygulandı. Diyabete bağlı komorbiditeleri incelendiğinde en sık periferik arter hastalığı (102/131) %77, Diyabetes Mellitustan bağımsız komorbiditeler incelendiğinde; en sık %38 (50/131) oranı ile hipertansiyon görüldü. Amputasyon grubunda Wagner-Meggitt sınıflamasına göre en sık evre 4 yara varken debridman uygulanan grupta en sık evre 2 diyabetik yara görüldü. Patofizyolojik sınıflamaya göre ise hem amputasyon grubunda hem de debridman uygulanan grupta en sık iskemik yara görüldü. Komorbid faktörlerin dağılımında istatistiksel anlamlı bir fark ($p>0.05$) bulunmadı. Literatürle karşılaştırıldığında amputasyon oranımız yüksek bulundu. Nedenleri incelendiğinde amputasyon grubunda diyabetik ayak ülserlerinin ileri evrede olması, ortalama yaşı yüksek olması ve çoğu olgunun başka merkezlerde görülüp düzenli takiplerinin olmaması, bunun başlıca nedenleridir.

Anahtar Kelimeler: diyabetik ayak; amputasyon; eşzamanlı hastalık

Corresponding Author: Dr. Serkan Akçay, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Basın Sitesi – İzmir/ Türkiye
E-mail: drserkan02@yahoo.com

Giriş

Diyabetes mellitus tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur ve görülme sıklığı tüm dünyada artmaktadır [1,2]. Diyabet prevalansının artışına paralel diyabetik ayak görülme sıklığı da artmaktadır. Diyabetik hastaların yaşamları boyunca %12-25 arasında diyabetik ayak ülseri gelişme riski vardır. Diyabetik ayak ülseri morbidite artışına, yaşam kalitesinde azalmaya, uzun hastane kalış sürelerine, yüksek tedavi maliyetlerine ve yüksek oranda alt ekstremité amputasyonuna yol açmaktadır [2-6].

Diyabetik ayak ülseri sıklıkla yaşlı popülasyonda gerçekleşmektedir. Literatürde yaşlı diyabetik hastaların diyabetik ayak ülser gelişimi için iki kat, ayak absesi gelişimi için üç kat, osteomyelit gelişimi için ise dört kat daha fazla riskli olduğu ve benzer şekilde yaşlı diyabetiklerde lokal veya yüksek amputasyon riskinin çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir [7-12]. Diyabetik ayak ülseri nontravmatik amputasyonların %40-60'nı oluşturur [13]. Diyabetik ayak ülseri nedeniyle yapılan amputasyonların içinde major amputasyon insidansı ise 0,5-5/1000 arasında değişmektedir [14-16].

Diyabetik ayak ülseri ve buna bağlı gelişen amputasyonlara predispozan komorbid faktörleri, sistemik ve lokal faktörler olarak ayrılabilir. Sistemik komorbiditeler, diyabetin uzun dönem kümülatif etkisine bağlı olarak gelişen retinopati, nefropati, nöropati ve anjiopatidir. Özellikle diyabetik nöropati ile periferik arter hastalığına neden olan anjiopati, diyabetik ayak ülseri gelişiminde rol alan en önemli iki risk faktörüdür. Lokal risk faktörleri arasında iskemi, enfeksiyon ve diyabetik nöropatiye bağımlı ya da bağımsız ayakta deformite gelişimi ve venöz yetmezlik sayılabilir. Diyabetes mellitustan bağımsız olarak sigara kullanımı, kronik hastalıklar, alkolizm, steroid ya da toksik ilaç kullanımı, konjenital yara iyileşme sorunları, kötü beslenme, ileri yaş ve anemi diğer sistemik risk faktörleri olarak sıralanabilir [17,18].

Bizim bu çalışmadaki amacımız diyabetik ayak tanısı ile hastaneye başvuran hastalarda uygulanan amputasyon oranını ve amputasyon uygulanan hastalarda en sık görülen risk faktörlerinin analizini yapmaktır.

Gereç ve Yöntem

Ocak-Aralık 2011 arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniklerine diyabetik ayak sendromu tanısıyla başvuran ve kayıtlarına ulaşılabilen 131 hasta (96 erkek, 35 kadın) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar tip 2 diyabetes mellitus tanılıydı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, diyabetik komorbiditeleri, enfeksiyon varlığı, yara kültüründe üreme olması, lökositöz varlığı, hipertansiyon, uygulanan tedavi metodu ve kullanılan antibiyoterapi parametreleri kaydedildi. Hastaların yaş ortalaması 61,1yıl (26-90) idi. Hastalar tedavi açısından debridman+ medikal tedavi ve amputasyon tedavisi açısından iki gruba ayrıldı. Komorbid faktörlerin ve diğer parametrelerin gruplar arası dağılımı, χ^2 testi ile istatistiksel olarak incelendi. Amputasyon kararı diyabetik ayak konseyinde ortopedi ve travmayoloji, kalp ve damar cerrahisi uzmanı,

plastik ve rekonstruktif cerrahi uzmanı ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları ile birlikte yara derinliği (Wagner- Meggit) ve iskemik yara sınıflaması kriterlerine göre verildi.

Hastaların diyabetik ayak ülserleri, yaranın derinliğine göre Wagner-Meggit sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Patofizyolojik olarak ise nöropatik, nöropatik-iskemik ve iskemik olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastalar diyabetes mellitusa bağlı komorbid faktörleri olarak; nefropati, periferik nöropati, periferik arter hastalığı, hiperlipidemi, hipertansiyon ve malignite açısından kayıtları incelendi.

Bulgular

Kayıtlarına ulaşılan ve çalışmaya dahil edilen 131 hastanın; diyabetik ayak konseyinden 66'sına amputasyon ve 65'ine debridman-pansuman ile antibiyoterapi tedavisi verildi. Amputasyon oranı %50 olup; 37'sına majör amputasyon, 29'una minor amputasyon uygulandı. Major amputasyonların 36'i diz altı amputasyon, biri diz üstü amputasyon; minor amputasyon uygulanan 29 olgu da falanks amputasyonu şeklinde gerçekleşti. 37 major amputasyonun 13'ü kadın, 24'ü erkekti. Yirmi dokuz minor amputasyonun 8'i kadın, 21'i erkekti.

Yüz otuz bir hastanın diyabete bağımlı ve bağımsız komorbiditeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1 'de diyabete bağımlı komorbiditeleri incelendiğinde en sık periferik arter hastalığı (102/131) %77, diyabetten bağımsız komorbiditeler incelendiğinde Tablo 1'de en sık hipertansiyon (50/131) %38 mevcuttu.

Tablo 1. Diabetes Mellitusa Bağımlı ve Bağımsız Komorbiditelerin Gruplara Göre Dağılımı

Amputasyon Grubu (A0) Debridman Grubu (A1)		
Olgu Sayısı	66	65
Periferik Arter Hastalığı	59	43
Diyabetik Nöropati	31	37
Diyabetik Nefropati	35	30
Hipertansiyon	31	19
Hiperlipidemi	5	10
Maliginite	1	1
Enfeksiyon Varlığı	32	38
Lökositoz	15	26
Kültür Pozitifliği	26	29
Sigara Kullanımı	46	39

AO: Amputasyon ile tedavi edilen grup, A1: Debridman ile tedavi edilen grup
 χ^2 testine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.($p>0.05$)

Gruplar arası komorbid faktörlerin istatistiksel dağılımında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Amputasyon grubu incelendiğinde, diyabetes mellitusa bağlı en sık görülen komorbidite %77 ile periferik arter hastalığı idi. Bağımsız komorbidite ise %38 ile hipertansiyon idi.

Çalışmaya dahil edilen diyabetik yaraların anatomik derinliğine göre Wagner-Meggitt ve patofizyolojiye göre nöropatik, nöro-iskemik ve iskemik olmak üzere dağılımı Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Diyabetik Yaraların Wagner–Meggitt Sınıflamasına Göre Dağılımı

Wagner-Meggitt Evre	Amputasyon Grubu	Debridman Grubu
0	-	-
1	-	-
2	-	27
3	4	29
4	48	9
5	14	-
Toplam Hasta	66	65

Tablo 3. Diyabetik Yaraların Patofizyolojik Sınıflamaya Göre Dağılımı

	Amputasyon Grubu	Debridman Grubu	Olgu Sayısı
Nörojenik	6	21	27
Nöro-iskemik	25	16	41
İskemik	35	28	63

Amputasyon grubunda Wagner-Meggitt sınıflamasına göre en sık evre 4 yara görülürken, debridman uygulanan grupta en sık evre 2 diyabetik yara görüldü. Patofizyolojik sınıflamaya göre ise hem amputasyon grubunda hem de debridman uygulanan grupta en sık iskemik yara görüldü.

Kültür-antibiyoqram sonucuna göre üretilen patojenlerin dağılımı tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Kültür Antibogram Sonuçlarının Patojenler Göre Dağılımı

Patojen	Olgu sayısı	Patojen	Olgu sayısı
S. Aureus	14	K. Pneumonia	2
P. Aeuroginosa	8	P. Miribalis	2
Enterokokus	8	Providencia	1
E. Coli	10	M. Morgagni	1
Citrobakter	3	P. Vulgaris	1
Acinetobakter	2	K. Oxycota	1
Strep. Agalactica	2	Flora Bakterileri	1

Tartışma

Diyabetik ayak ülseri diyabetik hastalarda görülen çok ciddi ve yaygın bir problemdir. Tüm diyabet hastalarının %10-%25'i arasında diyabetik ayak ülseri gelişme riski vardır. Travmatik olmayan ayak amputasyonlarının %60'ını diyabetik ayak ülseri oluşturmaktadır [2-6,13]. Bu yüksek oran diyabetik ayak ülseri gelişiminin önlenmesinin ve tedavisinde erken müdahalenin önemi artmaktadır.

Günümüzde diyabetik ayağa yaklaşım çoklu disiplinler ile gerçekleştirilir. Tedavinin her aşamasında düzenli takibi ve kontrolü önemlidir. Diyabetik hastaların ve özellikle ayak ülseri gelişen hastaların eğitimi, yara gelişiminin önlenmesi ve mevcut yaranın iyileşmesinde önemli bir faktördür.

Diyabetik ayak ülseri tedavisinde en korkulan ve kaçınılmaya çalışılan sonuç ekstremitte amputasyondur. Türkiye'de bildirilen oranlara bakıldığında Gürlek ve ark. yaptığı çalışmada amputasyon oranını %36.7 olarak bildirmişlerdir [19]. Karakoç ve ark. yaptıkları çalışmada ise 1985-1995 yılları arasında amputasyon oranını %21; 1996-2002 yılları arasında %9.4 olarak bildirmişlerdir [20]. Yeşil ve ark. yaptıkları çalışmada 1998- 2008 yılları arasında başvuran 574 hastalık takiplerinde amputasyon oranını %37 olarak bildirmişleridir [21]. Bizim çalışmamızda ise amputasyon oranı %50 gibi literatüre göre yüksek bir oran bulunmuştur.

Yurt dışından bildirilmiş yayınlara bakıldığında, Aziz ve ark. makalelerinde amputasyon oranını %28 olarak bildirmişlerdir [22]. Makalelerinde amputasyon için risk faktörlerini; 60 yaş üstü olmak, ABI indeksinin <0,80 olması, monomikrobiyal enfeksiyon olması, beyaz küre sayısının $>15 \times 10^9$, ESR>100mm/saat, hemoglobinin ≤ 10.0 g/dL ve kreatinin

$\geq 150 \mu\text{mol/L}$ olması, gangrenöz yara tipi olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da özellikle diyabetik ülserin derinliği ya da şiddeti, sigara kullanımı, yüksek yaş(>60), hastalığın süresi ve periferik arter hastalığı en önemli risk faktörleri olarak saptandı.

Aziz ve ark. makalelerinde etnisitenin bir risk faktörü olmadığını bildirirse de, Resnick ve ark. Afrika asıllı Amerika kökenlilerin beyazlara göre daha yüksek amputasyon riski olduğunu; Leggetter ve ark. da Avrupalı beyazların Afrika kökenlilere göre daha yüksek amputasyon riski olduğunu bildirmişlerdir [23,24]. Bizim çalışmamızda hastaların etnisitesi bir risk faktörü olarak incelenmedi. Aziz ve ark. aksine Reiber ve ark. ile Hamalainen ve ark. ise diyabetik nöropatiyi risk faktörü olarak bildirmişlerdir [25,26]. Bizim serimizde amputasyon uygulanan olguların %50'sinde diyabetik nöropati mevcut idi.

Benwan ve ark. çalışmasında diyabetik ayak enfeksiyonunda en sık karşılaşılan patojenin *S.Aureus* olduğunu fakat Goldstein ve ark. ile Kajetan ve ark. bildirilen oranlara göre görülme sıklığının daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bizim serimizde de en sık patojen olarak *S.Aureus* (%25) tespit edildi. Bu oran Benwan'ın %41, Goldstein'in %76 ve Kajetan'ın %78 görülme oranlarına göre daha düşüktü [27-29].

Diyabetik ayak yarası oluşumu ve buna bağlı amputasyon gelişiminde periferik arter hastalığı en sık görülen komorbid faktörler arasında sayılmaktadır. Melton ve ark. yaptıkları çalışmada diyabet tanısı konulduğunda olguların %8'inde periferik arter hastalığı tanısı da konulduğu, 10 yıl ve üzeri diyabet hastalığı varlığında periferik arter hastalığı prevalansının %15; 20 yıl ve üzeri diyabet hastalığı varlığında ise periferik arter hastalığı prevalansının %45'e çıktığını bildirmişlerdir [30]. Bizim serimizde olguların %77'sinde periferik arter hastalığı mevcut idi. Amputasyon uygulanan olguların ise %89'unda periferik arter hastalığı mevcut idi. Amputasyon uygulanan 66 hastanın %56'sında 10 yıl üzeri diyabet hastalığı mevcut idi. Bu oranın yüksekliği periferik arter hastalığı oranının yüksekliğini kısmen açıklamaktadır.

Romero ve Moran tip 2 diyabetli hastalarda görülen diyabetik ayak ülseri ve mikroalbuminüri ilişkisini araştırdıkları makalelerinde mikroalbuminüri, diyabet hastalığının süresi, yaşlanma, sigara kullanımı ile diyabetik ayak ülseri gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle mikroalbuminürinin diyabetik ayak ülserinin gelişiminde diyabetten bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir [31]. Akıncı ve arkadaşlarının çalışmalarında nöropatik diyabetik ayak ülseri ve kreatinin klirensi ilişkisini incelemişler ve azalmış kreatinin klirensi olan nöropatik diyabetik ülserli hastaların, kreatinin klirensi normal olan nöropatik diyabetik ayak ülserli hastalara göre kısa dönem takiplerinde klinik sonuçlarının kötü olduğunu bildirmişlerdir. Kreatinin klirensi normal olan gruba göre amputasyon oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim serimizde ise diyabetik nefropatisi olan olgu oranı %49; amputasyon uygulanan grupta ise %53 idi. Serimizde nöropatik ve nöroiskemik yara oranının %50 olduğu dikkate alındığında, yüksek amputasyon oranının diğer bir nedeni ise diyabetik nefropati ve nöropatik ayak ülseri oranının % 50 gibi yüksek bir oran ile birliktelik göstermesidir.

Literatürle karşılaştırıldığında amputasyon oranımızın yüksek olduğu görülmektedir. Nedenleri incelendiğinde; amputasyon grubunda diyabetik ayak ülserlerinin ileri evrede olması, ortalama yaşı yüksek olması ve çoğu olgunun başka merkezlerde görülüp düzenli takiplerinin olmaması en önemli nedenler arasındadır.

Bu yüksek amputasyon oranının düşürülebilmesi için diyabet ülserli hastaların değerlendirilmesinin ve takibinin multidisipliner yaklaşımla tek bir diyabetik ayak merkezinden yapılması, ülserle neden olan faktörlerin her hasta için ayrı ayrı ortaya konması ve tedbirlerin alınması ve en önemlisi hasta ve yakınlarının diyabetik ayak bakımı eğitimi alınması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Jan Apelqvist. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719-24.
2. Reiber GE, Bowker JH, Pefier MA. Epidemiology of foot ulcers and amputation in the diabetic foot. In: *The diabetic foot*. 6th ed. St Louis, Mo Inc;2001;p.1332.
3. Abbott CA, Garrow AP, Carrington AL, Morris J, Van Ross ER, Boulton AJ. Foot ulcer risk is lower in South-Asian and African-Caribbean compared with European diabetic patients in the UK: the North-west diabetes foot care study. *Diabetes Care* 2005;28:1869-75.
4. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McClouch DK, Sandhy N, Reiber GE. Incidence, outcomes and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*.1999; 22(3):382-7.
5. Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. Health-economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin. Infect Dis*.2004;39(suppl2):132-9.
6. Jeffcoate WJ, Harding KG: Diabetic foot ulcers . *Lancet* 2003;361:1545-51.
7. Reed JF. An audit of lower extremity complications in octogenarian patients with diabetes mellitus. *Int. J Low Extrem Wounds* 2004;3(3):161-4.
8. Morley JE, Mooradian AD, Rosenthal MJ, Kaiser FE. Diabetes Mellitus in elderly patients. Is it different?. *Am. J Med*. 1987 ;83:533-44.
9. Evans SL, Nixon BP, Lee I, Yee D, Mooradian AD. The prevalence and nature of podiatric problems in elderly patients. *J. Am Geriatr Soc*. 1991;39:241-5.
10. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. High prevalence of diabetes in chronic leg ulcer patients: a cross-sectional population study. *Diabet Med*. 1993;10:345-50.
11. Hali MJ, DeFrances CJ. In.2001 National Hospital Discharge Survey. Advance data from vital and health statistics;no:332.Hyattsville: National Center for Health Statistics; 2004 May;(342):1-49.
12. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care*. 1983;6:87-91.

13. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJ. Diabetes Care. 1999 Jan;22(1):157-62.
14. Van Houtum WH, Lavery LA, Harkless LB. The impact of diabetes related lower-extremity amputations in The Netherlands. J Inter. Med 1996;10:325-30.
15. Witso E, Reningen H. Lower limb amputations: registration of all lower limb amputations performed at the university Hospital of Trondheim, Norway, 1994-97. Proshet Orthop Int 2001;25:181-5.
16. Calle-Pascaul AL, Redondo MJ, Ballesteros M. Nontraumatic lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic subjects in Madrid, Spain. Diabets Metab 1997;23:519-23.
17. Leung P.C. Diabetic foot ulcers- a comprehensive review Surgeon 2007 Agu;5(4):219-31.
18. Struijs JN, Baan CA, Schellevis FG, Westert GP, van des Bos GA. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization BMC Health Serv. Res. 2006 Jul;6:84.
19. Gurlek A, Bayraktar M, Savas C, Gedik O. Amputation rate in 147 Turkish patients with diabetic foot: The Hacettepe University Hospital experience. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106(5):404-9.
20. Karakoç A, Ersoy RU, Arslan M, Toruner FB, Yetkin I Change in amputation rate in a Turkish diabetic foot population. J. Diabetes Complications. 2004 May-Jun;18(3):169-72.
21. Yeşil S, Akıncı B, Yener S, Bayraktar F, Karabay O, Havitcioğlu H, Yapar N, Atabey A, Kucukyavas Y, Comlekci A, Eraslan S. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: Single center experience in a large Turkish cohort. Hormones 2009, 8(4):286-95.
22. Aziz Z, Lin WK, Nather A, Huak CY. Predictive factors for lower extremity amputations in diabetic foot infections. Diabetic Foot and Ankle 2011;2:7463.
23. Resnick HE, Valsania P, Philips CL. Diabetes Mellitus and nontraumatic lower extremity amputations in black and white Americans. Arch Intern Med 1999; 159:2470-5.
24. Leggetter S, Chaturvedi N, Fuller JH, Edmonds ME. Ethnicity and risk of diabetes-related lower extremity amputation. Arch Intern Med 2002;162:73-8.
25. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJ. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. Diabetes Care. 1999 Jan;22(1):157-62.
26. Hämmäläinen H, Rönnemaa T, Halonen JP, Toikka T. Predictive value of health-related fitness tests for self-reported mobility difficulties among high-functioning elderly men and women. J Intern Med. 1999 Jul;246(1):97-103.
27. Al Benwan K, Al Mulla A, Rotimi VO. A study of the microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Kuwait. J Infect Public Health. 2012;5(1):1-8. Epub 2011 Nov 17.

28. Goldstein EJ, Citron DM, Nesbit CA. Diabetic foot infections. Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diabetes Care*. 1996 Jun;19(6):638-41.
29. Kajetán M, Konkoly TM, Jermendy G. Experience with microbiological studies of the diabetic foot. *Orv Hetil*. 1995 Oct 1;136(40):2161-4.
30. Melton LJ 3rd, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR. Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a population-based cohort of diabetic patients. *Diabetes Care*. 1980 Nov-Dec;3(6):650-4.
31. Romero FG, Moran FG. Relationship of microalbuminuria with the diabetic foot ulcers in type 2 diabetes. *J. Diabetes and Its Complications* 1998;12:193-6.