



Diyabetik ayak ülserlerinde majör amputasyonun en güçlü öngörücüsü: Periferik arter hastalığı; sıklık ve ilişkili faktörler

The strongest predictor of major amputation in diabetic foot ulcers: Peripheral arterial disease; frequency and related factors

● Yahya Utlu¹, ● Okay Başak², ● Füzuran Bozkurt Kozan³, ● M. Bülent Ertuğrul⁴

¹⁾ İvrindi İlçe Sağlık Müdürlüğü, Uzm. Dr., Balıkesir

²⁾ Adnan Menderes Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Prof. Dr., Aydın

³⁾ Adnan Menderes Üniversitesi Uyg. ve Araş. Hast., Nazlı-Selim Eren Kronik Yara ve Enfeksiyonları Bakım Ünitesi, Uzm. Hem., Aydın

⁴⁾ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr., Aydın

İletişim adresi:

Uzm. Dr. Yahya Utlu
yahyautlu@gmail.com
orcid.org/0000-0002-0175-2904

Geliş tarihi: 15.12.2019

Kabul tarihi: 02.03.2020

Yayın tarihi: 25.03.2020

Alıntı Kodu: Utlu Y., ark. Diyabetik ayak ülserlerinde majör amputasyonun en güçlü öngörücüsü: Periferik arter hastalığı; sıklık ve ilişkili faktörler
Jour Turk Fam Phy 2020; 11 (1): 2-8. Doi: 10.15511/tjtfp.20.00102.

Özet

Giriş ve Amaç: Diyabetik ayak ülserleri ve bunun sonucunda ortaya çıkan alt ekstremitte majör amputasyonları diyabetin sık görülen, mortal komplikasyonlarıdır. Diyabetik ayak ülserlerinin yarısından fazlası periferik arter hastalığına bağlıdır. Bu çalışmanın amacı, diyabetik ayak ülserlerinde görülen periferik arter hastalığı sıklığını ve ilişkili faktörleri değerlendirmek, aynı zamanda da periferik arter hastalığının majör amputasyon üzerindeki etkisini göstermektir.

Yöntem: Eylül 2016-Ağustos 2017 tarihleri arasında kronik yara ve infeksiyon bakım ünitesinde tedavi edilen 123 diyabetik ayak hastasının izlem formları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların %65'i erkek ve yaş ortalaması 59,7±11,7 idi. Periferik arter hastalığı tüm hastaların %66,7'sinde mevcuttu. Tedavi sırasında hastaların %13,8'inde majör alt ekstremitte amputasyonu yapılmıştı. Çoklu lojistik regresyon analizinde majör amputasyon grubu için periferik arter hastalığı varlığı 15,5 kat daha yüksek bulundu. Periferik arter hastalığı ile hipertansiyon ($p<0,001$), ortalanca yaş ($p<0,001$), diyabet süresi ($p=0,023$), kronik böbrek hastalığı ($p=0,042$) ve HbA1c ($p=0,003$) arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada diyabetik ayak hastalarında periferik arter hastalığının çok yaygın olduğunu ve majör amputasyon oranlarının periferik arter hastalığı varlığı ile arttığını bulduk. Bu nedenle, diyabetik ayak ülseri olan tüm hastalarda periferik arter hastalığı mutlaka araştırılmalı ve gerekli tedaviler hızla planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak, Periferik arter hastalığı, Majör amputasyon

Summary

Background and Aim: Diabetic foot ulcers and the resulting lower-extremity major amputations are common and mortal complications of diabetes. More than half of the diabetic foot ulcers are due to peripheral arterial disease. The aim of this study is to evaluate the frequency and related factors of peripheral arterial disease and to show the effect of peripheral arterial disease on major amputation for diabetic foot ulcers.

Methods: Follow-up forms of 123 diabetic foot patients who were treated at the chronic wound and infections care unit between September 2016 and August 2017 were evaluated retrospectively.

Results: Among the study patients, 65% of them were males and the mean age was 59.7±11.7. Peripheral arterial disease was present in 66.7% of the patients. During the treatment 13.8% of patients underwent major lower extremity amputation. According to multiple logistic regression analysis peripheral arterial disease was found to be higher 15.5-fold for the major amputation group. Significant correlations were found between peripheral arterial disease and hypertension ($p<0.001$), median age ($p<0.001$), diabetes duration ($p=0.023$), chronic kidney disease ($p=0.042$) and HbA1c ($p=0.003$).

Conclusions: We found in this study that peripheral arterial disease is very common in patients with diabetic foot ulcers and the major amputation rates increase with peripheral arterial disease presence. Therefore for all the patients with diabetic foot ulcers, peripheral arterial disease should be investigated and the treatments should be planned rapidly.

Key Words: Diabetic foot, Peripheral arterial disease, Major amputation

Giriş

Diyabetik ayak ülserleri (DAÜ) ve sonucunda gelişen alt ekstremitte major amputasyonları; diyabetin sık görülen, ölümcül komplikasyonlarıdır.^(1,2) Periferik nöropati (mikrovasküler hastalık) ve periferik arter hastalığına (PAH) bağlı gelişen iskemi (makrovasküler hastalık-ateroskleroz); DAÜ için altta yatan en önemli sebeplerdir.^(3,4) Diyabetik ayak ülserleri için; uzun tedavi süresi, yüksek rekürrens ihtimali, artmış major amputasyon riski ve mortalite gibi en ciddi komplikasyonlar ise daha çok PAH ile ilişkilidir.^(3,5-7)

Diyabet, PAH açısından da en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Bu nedenle DAÜ ile başvuran hastaların yarısından fazlasında PAH mevcuttur.^(2,8) Ancak bu hastalarda PAH; ülserle beraber seyreden nöropati, ödem ve infeksiyon gibi karıştırıcı faktörler nedeniyle klinik olarak yeterince değerlendirilememektedir.⁽⁹⁾ Bu yüzden PAH tanı ve tedavisinin hızlanmasını sağlayan arteriyel görüntüleme ve revaskülarizasyon işlemlerinin; DAÜ hastalarındaki amputasyonların %85'lere kadarını engellediği düşünülmektedir.⁽¹⁰⁾ Bizim bu çalışmadaki amacımız, diyabetik ayak ülserlerinde görülen PAH sıklığını ve ilişkili faktörleri değerlendirmek, aynı zamanda da PAH'ın majör amputasyon üzerindeki etkisini göstermektir.

Yöntem

Eylül 2016-Ağustos 2017 tarihleri arasında -açılışının ilk bir yıllık döneminde- bir üniversite hastanesi kronik yara bakım ünitesinde tedavi gören ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 123 diyabetik ayak hastasının izlem formları retrospektif olarak değerlendirildi. "Diyabetik Ayak İzlem Formu" hastaların sosyo-demografik bilgilerinin yanı sıra, başvuru anı ve sonrasında yapılan tüm işlemlerin sonuçlarının

kaydedildiği kişisel bir takip dosyasıdır.

Yara bakım kliniğine başvuran tüm hastalarda PAH'ın değerlendirilmesinde öncelikli olarak manyetik rezonans anjiyografi (MRA), diğer bazı durumlarda ise Doppler US veya konvansiyonel anjiyografi (Dijital Substraksiyon Anjiyografi-DSA) kullanılmış ve haftalık toplanan yara bakım konseyinde ilgili uzmanlarca yorumlanmıştır. Hastaların PAH tanısı alması durumunda tedavi şekli (cerrahi, endovasküler, medical vs.) kalp damar cerrahisi, ortopedi ve girişimsel radyoloji uzmanlarının yer aldığı konseyde Diyabetik Ayak Uzlaşısı Raporu'na göre belirlenmiştir.⁽¹¹⁾

Hastaların yaraları PEDİS infeksiyon evrelemesine göre Evre 1-2 hafif, Evre 3-4 ağır infeksiyon şeklinde sınıflandırılmıştır.⁽⁷⁾ Osteomyelit tanısı için varsa ilk olarak amputasyon materyalinin patoloji sonucu değerlendirilmiştir; yoksa manyetik rezonans görüntüleme sonucu ve konsey kararı dikkate alınmıştır. Amputasyon seviyeleri açısından ameliyat epikrizleri değerlendirilerek, ayak bileği ve üstü amputasyonlar majör amputasyon olarak kabul edilmiştir.⁽¹²⁾

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programından yararlanılmıştır. Tanımlayıcı bilgiler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde olarak, sürekli değişkenler içinse ortalama ve standard sapma olarak verilmiştir. Gruplar arası farklılıklar kategorik değişkenler için χ^2 analiziyle yorumlanmıştır. İleri istatistiksel yöntem olarak çoklu lojistik regresyon modeli kurulmuştur. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya toplam 123 hasta dahil edildi, bunların %65'i erkek ve yaş ortalaması $59,7 \pm 11,7$ idi. Doksan

sekiz (%79,7) hastada PEDİS Evre 3-4 infeksiyon, 69 (%56,1) hastada ise osteomyelit mevcuttu. Periferik arter hastalığı tüm hastaların %66,7'sinde tespit edildi ve bu hastalar PAH olmayan gruba göre daha yaşlıydı (ortanca yaş sırasıyla 61 (55-70) ve 55 (46-59,5) $p<0,001$). Periferik arter hastalığı ile hipertansiyon ($p<0,001$), diyabet süresi ($p=0,023$), kronik böbrek hastalığı ($p=0,042$) ve HbA1c ($p=0,003$) arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Cinsiyet, sigara kullanımı, osteomyelit varlığı, has-

tane yatış öyküsü, amputasyon öyküsü, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve PEDİS infeksiyon evresi ise PAH varlığı ile ilişkili değildi (**Tablo 1**).

Tedavi sırasında hastaların %13,8'inde majör alt ekstremitte amputasyonu yapılmıştı. Majör amputasyon grubu için periferik arter hastalığı varlığı 15,5 kat daha yüksek bulundu. Periferik arter hastalığının major amputasyon üzerine etki derecesini belirlemek üzere yapılan çoklu lojistik regresyon analizi ve modele alınan diğer değişkenler **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların PAH durumuna göre demografik ve klinik özellikleri (s=123)

	PAH (+) (s=82, %)	PAH (-) (s=41, %)	Toplam (s=123, %)	p
Ortanca Yaş (%25-75)	61 (55-70)	55 (46-59,5)	59 (53-66)	<0,001
Erkek	53 (64,6)	27 (65,9)	80 (65)	0,894
Diyabet süresi (yıl)	17,5 (10-25)	12 (5,5-20)	15 (10-24)	0,023
Hipertansiyon	52 (63,4)	12 (29,3)	64 (52)	<0,001
Sigara kullanımı	41 (50)	24 (58,5)	65 (52,8)	0,371
Sig. süresi (paket/yıl)(s=65)	40 (25-55)	27,5 (20-43)	40 (20-50)	0,077
KBH evre ≥ 3	26 (31,7)	6 (14,6)	32 (26)	0,042
PEDIS infeksiyon				
Evre 1-2	16 (19,5)	9 (22)	25 (20,3)	
Evre 3-4	66 (80,5)	32 (78)	98 (79,7)	0,751
Osteomyelit	46 (56,1)	23 (56,1)	69 (56,1)	1,000
ESH (mm/h)	78,5 \pm 23,8	76,1 \pm 28,9	77,7 \pm 25,5	0,633
HbA1c (%)	7,2 (6,1-8,3)	7,9 (6,9-11,2)	7,4 (6,4-9)	0,003
Hastane yatış öyküsü	73 (89)	30 (73,2)	103 (83,7)	0,250
Amputasyon öyküsü	22 (26,8)	7 (17,1)	29 (23,6)	0,230

PAH: Periferik Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı.

Tartışma

Çalışmamızın yapıldığı merkez ülkemizde konuyla ilgili özellikli ve nadir ünitelerden biridir. Kliniğe başvuran hastalar sadece yakın çevreden değil, ülkenin her yerinden, hatta yurt dışından da gelmektedirler. Hastaların önemli çoğunluğu (%78) başvurudan önce başka merkezlerde değerlendirilmiş, komplike hastalardır. Kliniğimizde PAH tanısı için öncelikli olarak MRA kullanılmasının sebebi; duyarlılık ve seçiciliği

%93'ün üstünde olan bu testin iyonize radyasyon ve kontrast nefropatisi açısından invaziv olan altın standart teste (DSA) göre daha az zararlı olmasıdır.⁽¹⁰⁾ Bu çalışmada diyabetik ayak hastalarında PAH'ın çok yaygın olduğunu ve majör amputasyon oranlarının PAH varlığı ile arttığını bulduk.

Periferik arter hastalığı tüm diyabetik hastaların %20-30'unda, ayak yarası olan diyabetik hastalarda ise çok daha yüksek oranlarda görülür.^(6,7) Bu çalışmada PAH sıklığı %66,7 olarak bulunmuştur ve bu oran, çeşitli çalışmalarda bildirilen oranlardan daha yüksektir.^(5,6,13) Sadece Evre 3-4 PEDİS skoru olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise, PAH oranı bizimkinden daha yüksek bulunmuştur (%76,8).⁽¹⁴⁾

Araştırma sonuçlarımıza göre cinsiyet, sigara kullanımı, osteomyelit varlığı, hastane yatış öyküsü, amputasyon öyküsü, ESH ve infeksiyon evresi gibi değişkenler PAH varlığı ile ilişkili değildi. Bu durum hasta popülasyonumuzun klinik özellikleri ve çalışmamızın metodolojisi kaynaklı olabilir. Bu parametreleri etkileyecek ileri evre infeksiyon, hastane yatış ve amputasyon öyküsü gibi durumlar benzer olarak hastalarımızın büyük çoğunluğunda mevcuttu. Anlamli çıkmasını beklediğimiz bazı faktörler, yaşlı ve komorbid özellikleri nedeniyle bu hasta grubunda anlamsızlaşmış olabilir. Ayrıca sigara gibi mikrovasküler etkileri ön planda olan faktörlerin çalışmamızdaki bağımsız değişken PAH (makrovasküler) tanımıyla ilişkisiz çıkması tahmin edilebilir.

Periferik arter hastalığı ile yakın ilişkisi olduğu bilinen yaş, hipertansiyon, diyabet süresi ve kronik böbrek hastalığı gibi değişkenler bizim çalışmamızda da anlamlı çıkmıştır.^(5,6,10,14,15) Aralarındaki en önemli ve diğerlerini de etkileyen faktörün, yaş olduğu söylenebilir. Periferik arter hastalığı için bilinen diğer predispozan faktörlerin sıklığı yaşla beraber artmaktadır.⁽¹⁰⁾

Tablo 2. Diyabetik ayak ülserlerinde majör amputasyon gelişimine etki edebilecek faktörlerin lojistik regresyon analizi sonuçları (s=123)

	"Odds" Oranı	p	%95 GA
PAH	15,481	0,020	1,548-154,824
Hipertansiyon	3,371	0,132	0,693-16,403
Yaş (65)*	2,463	0,244	0,541-11,209
KBH Evre ≥3	2,107	0,322	0,482-9,207
Hastane yatış öyküsü	2,680	0,402	0,267-26,918
Cinsiyet	1,606	0,547	0,344-7,504
Sigara	1,554	0,573	0,335-7,212
Osteomyelit	1,420	0,617	0,359-5,609
Başka merkezden sevk	1,309	0,712	0,314-5,446
Amputasyon öyküsü	1,217	0,800	0,266-5,562
Diyabet süresi (15 yıl)*	1,140	0,847	0,300-4,339
ESH (82 mm/h)*	1,120	0,869	0,290-4,323
PEDİS infeksiyon evresi 3-4	5,030E	0,998	0,000

GA: Güven Aralığı, PAH: Periferik Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı. *Anlamli kesme değeri ROC (Receiver Operating Characteristic) ile hesaplanmıştır.

Klinik olarak değersiz ama şaşırtıcı olan sonuç ise ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da PAH grubunda daha düşük bulunan ortalama/medyan HbA1c seviyesidir.⁽¹⁴⁾

Diyabetik hastalarda PAH varlığı ülserlerin iyileşmesini önler, bu yüzden amputasyon oranlarını ve dolayısıyla da mortaliteyi artırır.⁽³⁻⁶⁾ Bizim çalışmamızda 17 hastaya (%13,8) alt ekstremitte majör amputasyonu yapıldığı görüldü. Bu oran birçok çalışmada benzer düzeylerde dir.^(16,17) Konuyla alakalı önemli çalışmalardan biri olan Eurodiale, 1229 DAÜ olan kişide majör amputasyon ve mortalite oranlarını PAH grubunda 3-4 kat farkla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁽⁶⁾ Bir diğer prospektif çalışma,

PAH şiddetinin DAÜ tedavi sonuçlarını önemli ölçüde etkilediğini ve majör amputasyon riskinin PAH grubu için 7,7 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁽⁵⁾ Bizim çalışmamızda bu oran daha da yüksektir.^(5,15) Bu bağlamda DAÜ için majör amputasyonun en güçlü yordayıcısının PAH olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı; mikrovasküler iskemiyi değerlendirememiş olmamız ve araştırmanın üçüncü basamak bir hastanede, tek merkezli yapılmış olmasıdır. Sonuç olarak, bu çalışma DAÜ'lü hastalarda PAH'ın yaygın olduğunu ve PAH varlığı ile majör amputasyon oranlarının arttığını göstermiştir. Bu nedenle, DAÜ olan tüm hastalarda PAH varlığı mutlaka araştırılmalı ve gerekli tedaviler hızla planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003;361(9368):1545–51.
2. Brownrigg JRW, Apelqvist J, Bakker K, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Evidence-based management of PAD & the diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45(6):673-81.
3. Armstrong DG, Cohen K, Courric S, Bharara M, Marston W. Diabetic foot ulcers and vascular insufficiency: our population has changed, but our methods have not. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5(6):1591-95.
4. Davis WA, Norman PE, Bruce DG, Davis TME. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2006; 49: 2634–41.
5. Breshow A, Slesaczeck T, Münch D, Nanning T, Paetzold H, Schwanebeck U, et al. Improving major amputation rates in the multi-complex diabetic foot patient: focus on the severity of peripheral arterial disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013;4(3):83–94.
6. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008; 51: 747-55.
7. Lipsky B, Berendt A, Cornia P, Pile J, Peters E, Armstrong D et al. 2012 Infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 2013; 103: 2-7.
8. Faglia E, Clerici G, Mantero M, et al. Incidence of critical limb ischemia and amputation outcome in contralateral limb in diabetic patients hospitalized for unilateral critical limb ischemia during 1999-2003 and followed-up until 2005. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(3): 445-50.
9. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 1): 218–24.
10. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(Suppl 1):1-75.
11. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S et al. Diyabetik ayak yarası ve infeksiyonunun tanısı, tedavisi ve önlenmesi: Ulusal uzlaşma raporu. *Klimik Derg* 2015; 28(Suppl.1):2-34.
12. Unwin N. Comparing the incidence of lower extremity amputations across the world: the global lower extremity amputation study. *Diabet Med* 1995; 12: 14-18.
13. Richard J, Lavigne J, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab* 2011; 37: 208–15.
14. Aysert YP, Özdil T, Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, Hızıl K. Peripheral arterial disease increases the risk of multidrug-resistant bacteria and amputation in diabetic foot infections. *Turk J Med Sci* 2018;48:845-50.
15. Lacroix P, Aboyans V, Desormais I, Kowalsky T, Cambou JP, Constances J, et al. Chronic kidney disease and the short-term risk of mortality and amputation in patients hospitalized for peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2013; 58 (4): 966-71.
16. Saleem S, Hayat N, Ahmed I, Ahmed T, Rehan AG. Risk factors associated with poor outcome in diabetic foot ulcer patients. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 826-31.
17. Yesil S, Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Karabay O, Havitcioglu H, et al. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: Single center experience in a large Turkish cohort. *Hormones* 2009; 8(4):286-95.

Ahntı Kodu: Utlı Y, ark. Diyabetik ayak ülserlerinde majör amputasyonun en güçlü öngörücüsü: Periferik arter hastalığı; sıklık ve ilişkili faktörler *Jour Turk Fam Phy* 2020; 11 (1): 2-8. Doi: 10.15511/tjtfp.20.00102.