

DIYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARI

Neşe SALTOĞLU

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Kinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
saltoglu.nese@gmail.com

ÖZET

Diyabetik ayak infeksiyonları diyabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biridir, morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir. Diyabetik ayak ülserlerinde infeksiyon hızla ilerlediği ve alt ekstremitte kaybına neden olduğu için infeksiyonun varlığının belirlenmesi önemlidir. İnfeksiyonlar şiddetine göre hafif, orta şiddetli ve şiddetli olarak tasnif edilebilir. Diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavileri komplekstir, multidisipliner yaklaşım gerektirir. Diyabetik ayak tedavisi debridman, infekte alanın temizlenmesi, uygun antibiyotik tedavi, metabolik kontrol, ülser tedavisi, yükten kurtarma (off-loading) ve gerekirse revaskülarizasyonu kapsamalıdır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik tedavi, diyabetik ayak infeksiyon, rehberler

SUMMARY

Diabetic Foot Infections

Diabetic foot infection (DFI) is one of the most common complications of diabetes mellitus and a significant cause for morbidity and mortality. Since infection in diabetic foot ulcers may progress rapidly and may lead to lower limb amputations it is critical to determine the presence of infection. The infections must be classified according to their severity as mild, moderate and severe. Treatment of diabetic foot infection is complex and must be multidisciplinary. Their treatment must include debridement, discharge, metabolic control, adequate antibiotic therapy, off-loading and if necessary revascularization.

Keywords: antibiotic therapy, diabetic foot infection, guidelines

Diyabetik ayak ülseri (DAÜ) hem hasta hem de sağlık bakım sistemleri için ciddi sonuçlara yol açan önemli bir sorundur. Tüm dünyada her yıl bir milyon kişi diyabet nedeni ile ayağını kaybetmekte, diyabetin ayak komplikasyonu her 30 saniyede bir ayak kaybına neden olmaktadır⁽⁴⁾. Ayak ülserleri; periferik nöropati, ayak deformitesi, küçük ayak travması, iskemi gibi durumların sonucunda gelişmektedir. Ülser geliştiğinde PAH ve infeksiyon ampütasyonun önemli nedenidir.

Ayak lezyonlarının görülmesi bölgeden bölgeye, sosyo-ekonomik farklılıklara, ayak bakımı standartları, kaliteli ayakkabı giyme gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Gelişmiş ülkelerde diyabeti olan her altı hastadan birinde yaşam süresinde ülser gelişebilecektir. Bunların da büyük çoğunluğunda (% 40-60) infeksiyonlar ortaya çıkacaktır. Gelişmekte olan ülkelerde ayak sorunları çok daha fazladır. DAÜ'leri sonuçta sadece hasta ve ailesi için üzüntü veren

bir sorun değil, sağlık bakım sistemleri ve genel sağlık için sosyo-ekonomik bir sorundur. Gençlerde Tip 2 diyabetin artışı bildirilmiştir. Ayak ülserleri çocuklar için de önemli bir sorundur, diyabet ilişkili mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, yaşamı tehdit eden ayak sorunları daha erken yaşta gelişebilecektir⁽²⁾.

Diyabetik ayak bakım rehberi oluşturmak sağlık bakımının en maliyet etkin yöntemlerinden biridir. 2011 yılında dünya nüfusunun % 7'sinin diyabetli olduğu, bu sayının 2030 yılına kadar giderek artacağı 552 milyon diyabetliye (nüfusun % 8.3) ulaşacağı tahmin edilmektedir. Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu 1996 yılında çalışmalarına başlamış, 1999 yılında ilk uzlaşma raporunu yayınlamış, takip eden yıllarda tüm dünya ile paylaşılmıştır⁽²⁾. Halen Bu konu ile ilgili olarak üç çalışma grubu ile çalışmalarını sürdürmektedir.

Diyabetik ayakla ilgili rehber çalışmaları sürmektedir. Amerika İnfeksiyon Hastalıkları

Derneği (IDSA) tarafından daha önce ilk kez yayınlanan diyabetik ayak rehberi 2012 yılında yeniden gözden geçirilerek kullanıma sunulmuştur⁽¹⁰⁾. Dünyanın farklı bölgelerinden yayınlanmış İspanyol rehberi gibi farklı diyabetik ayak rehberleri de kullanıma açıktır⁽³⁾.

Diyabetik ayak infeksiyonlarının uygun tedavi ve takiplerinin yapılabilmesi için, tanımlayıcı, multidisipliner yaklaşımı sağlayıcı ve kullanıcı dostu rehberlere ihtiyaç vardır. Ülkemizde 2013 yılı içerisinde KLİMİK Derneği Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları (DAİ) Çalışma Grubu tarafından ilgili 13 derneğin ve Sağlık Bakanlığının katkıları ile Ulusal Diyabetik Ayak Rehberi çalışmaları yürütülmekte olup bu yıl içerisinde taslak kılavuz UDAİS Mayıs 2014'te simpozyumda sunulur ve görüş ve önerilere açılacaktır. Özellikle farklı bilim alanları tarafından tek başına ya da konsültasyonlarla takip edilen bu hastalarda tedavide gecikme istenmeyen komplikasyonlara ayak kaybına neden olmaktadır. Konuya ilginin çekilmesi tanı, tedavi ve korunma kılavuzlarının ülkemizde oluşturulması bu nedenle son derece önemlidir. Kuşkusuz aynı ilginin halkın bilgilenebilmesi yönünde oluşması halk sağlığı açısından da kaçınılmazdır.

Diyabetik ayak ülseri olan tüm hastalarda infeksiyon varlığı değerlendirilmelidir. Sadece kültür sonuçlarına göre değil, inflamasyonun klinik bulgularının bazında DAİ'ü tanısı konulmalıdır. Ayak lezyonunda kızarıklık, ısı artışı, şişlik, hassasiyet veya ağrı gibi inflamasyonun klasik bulgularından en az ikisi varsa ya da pürülan sekresyon mevcutsa infeksiyon düşünülmelidir. Kronik yaralar için bunlara ilave ya da sekonder bulgular olabilir. Bunlar pürülan olmayan sekresyonlar, kanayabilen ya da rengi değişmiş granülasyon dokusu ve kötü koku gibidir⁽⁷⁾.

İnfeksiyonun şiddeti, yara derinliği ve yayılımı nekrotik doku bazında değerlendirilmeli, sistemik inflamatuvar bulguların varlığı kaydedilmelidir. Hastalık şiddetini belirlemek için PEDİS (=Perfüzyon, yaygınlık/büyükölçüm) (Extent/size), derinlik/doku kaybı (Depth/tissue loss), infeksiyon (Infection) ve duyu (Sensation) değerlendirmeleri sonucu skorlama ile yapılan sınıflaması, ya da IDSA- DAİ yara

skoru gibi skorlama sistemleri kullanılmalıdır⁽¹²⁾.

Hafif infeksiyonda eritem, ağrı, ısı artışı ve indürasyon gibi inflamasyonun lokal bulgularından en az iki tanesi bulunmaktadır. Ancak ülserin etrafındaki kızarıklık < 2 cm'lik bir alandadır, ülserin derinliği subkütanöz dokuları geçmez ve hastada sistemik tutulumun bulguları yoktur ve tablo hayatı tehdit etmez. Orta ciddiyetteki infeksiyonlarda da inflamasyonun iki veya daha fazla klinik bulgusu vardır ancak ülser etrafındaki kızarıklık > 2 cm'lik alandadır veya lenfanjit/ lenfadenopati gibi lokal yayılım bulguları görülür ya da fasya, kas, eklem, kemik veya tendon gibi derin dokulara yayılım söz konusudur. Bu hastalarda sistemik infeksiyon bulguları yoktur, ancak bu infeksiyonlar ekstremiteyi tehdit edebilen infeksiyonlardır. Ciddi infeksiyonlar ise ayaktaki lezyona ek olarak ateş, titreme, kusma, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon ve üremi gibi bulguların olduğu hem yaşamı hem de ekstremiteyi tehdit eden infeksiyonlardır ve acil cerrahi müdahale gerektirebilirler.

Diyabetik ayak infeksiyonlarında ülserin debridmanı sonucu derin doku biyopsi örneklerinin alınması uygundur. İdeal mikrobiyolojik örnek derin doku biyopsisidir. Diğer seçenekler küretaj ve perkütanöz aspirasyondur. DAİ tanısında yüzeysel sürüntü kültürleri sıklıkla kontaminasyonu işaret edeceği için önerilmez⁽³⁾. Sistemik toksik bulguları ve ateş yüksekliği olan ciddi hastalarda kan kültürleri de alınmalıdır.

DAİ'ü ile gelen tüm hastalara infekte bölgeyi gösterecek şekilde düz grafi çekilmesi önerilmelidir. Derin yumuşak dokudaki pürülan sıvı birikimini, kolleksiyonun yaygınlığını, Manyetik Rezonans (MR) yöntemleriyle ortaya çıkarmak mümkündür. Yumuşak doku apsesi düşünülen ya da osteomyelit ekarte edilemeyen hastalarda MR önerilmektedir. İnfamasyonun serolojik göstergeleri, C-reaktif protein (CRP), ve prokalsitonin gibi biyomarkerlar şiddetli infeksiyonda tanı ve izlemde yararlı olabilir. Akut osteomyelitte sedimantasyon artışı anlamlıdır. Osteomyelit kesin tanısı için standart yaklaşım kriteri aseptik teknikle alınan kemik örneğinin histopatolojik bulguları ve pozitif kültürdür. Diğer yararlı testler "probe to bone", sedi-

mantasyon bakılması, aralıklı radyolojik inceleme, özellikle MR olarak belirlenmiş, nükleer tıp incelemeleri ise daha az yararlı bulunmuştur⁽⁹⁾. Hastada lokal ya da sistemik herhangi bir infeksiyon tedavi edilmelidir⁽¹⁾. DAİ tedavileri oldukça kompleks ve multidisipliner yaklaşımı gerektirir. Yaklaşım debridman, infekte alanın temizlenmesi, uygun antibiyotik tedavisi, yara bakımı, gerekirse revaskülarizasyon, off-loading (yükten kurtarma) ve metabolik kontrolü içerir. Erken cerrahi değerlendirme bazı orta veya şiddetli infeksiyonlar için alt ekstremitte amputasyon riskini azaltabilir. İnfeksiyon derinin yüzeysel kısmında ise lokal debridman ve temizlenme yeterlidir. Ancak, şiddetli infeksiyon varsa; apse varlığı, nekrotizan fasiit, gazlı gangren, yaygın yumuşak doku tutulumu ve kompartman sendromu daha agresif cerrahi debridman gerekir. Sistemik açıdan iyi olmayan hastalar başlangıçta hızla değerlendirilmelidir. Cerrahi işlemler deneyimli bir uzman tarafından yapılmalı, nekrotik dokular uzaklaştırılmalı ya da apse boşaltılmalıdır.

Klinik olarak infekte olmayan yaralarda antimikrobiyal tedavi gereksizdir. Klinik infekte yaralarda antibiyotik olası patojenleri hedeflemeli ve olabildiğince dar olmalıdır.

Başlangıç antibiyotik tedavisi genellikle empiriktir, mutlaka *Staphylococcus aureus* ve anaerob streptokoklar gibi Gram pozitif etkenleri kapsamalıdır. Ayrıca metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) risk faktörleri yönünden hasta değerlendirilmeli, risk varsa ya da lokal prevalans yüksekse tedavide MRSA kapsamalıdır. Aşağıdakilerin varlığında MRSA düşünülmelidir:

1. Önceki MRSA kolonizasyonu ya da önceki infeksiyon
2. Hastanede ya da alanda MRSA prevalansının % 10 üzerinde olması
3. Aşağıda yer alan iki ya da üç kriter varlığı
 - o Geçen yılda hastaneye yatış veya bakım merkezinde kalma, önceki altı ay içerisinde kinolon kullanımı, 65 yaş üzerinde olma, KBY nedeni ile diyaliz

Gram negatiflere etkili antibiyotiklerin seçilmesi şiddetli infeksiyonda veya alanda prevalans yüksekse düşünülmelidir. *Pseudomonas*

aeruginosa etken olarak yaşamı tehdit eden ve/veya hedefe yönelik tedavide, uzun süreli kronik ülserler gibi risk faktörlerinin varlığında, eksüdatif ülserde, bandaj veya hidroterapide, sıcak iklimde ve yakın zamanlarda antibiyotik kullanımında düşünülmelidir⁽⁵⁾. Ülkemiz koşullarında hasta *Pseudomonas* riski açısından orta-şiddetli infeksiyonun tedavi öncesi değerlendirilmelidir⁽¹³⁾.

Zorunlu anaerob mikroorganizmalar sıklıkla kronik, önceden tedavi görmüş veya şiddetli infeksiyonu olan hastalardan izole edilir.

Başlanan empirik tedaviye klinik yanıt ve duyarlılık sonuçları dikkate alınmalıdır. Hastanın klinik yanıtı iyi ise tedaviye devam edebilir ya da gerekli ise daraltılabilir. Hasta eğer başlangıç tedaviye uygun yanıt vermiyor ise tedavi olası tüm patojenleri kapsayacak şekilde genişletilmelidir⁽⁶⁾. Farklı antibiyotik rejimlerinin maliyet etkinliği konusunda veriler yeterli değildir

IDS A DAİ rehberinde infeksiyon şiddetine göre antibiyotik önerileri sunulmuştur⁽¹¹⁾. Rehberlerin önerileri yol gösterici olmakla birlikte ve ülke ve ünite bazında etken ve antibiyotik duyarlılığının izlenmesine çalışılmalıdır. Hafif şiddetli infeksiyonlar için sadece Gram pozitif bakterilerin kapsanması (amoksisilin/klavulanat, sefazolin, klindamisin, antistafilokoksik penisilinler gibi) ve ayaktan izleme yeterlidir. Şiddetli infeksiyonu olan tüm hastalar ve bazı orta şiddetli ve çok az oranda hafif infeksiyon için hastaneye yatış gerekir. Evde tedaviye uyamayacak ve bazı cerrahi ve tanısal yaklaşım ihtiyacı olanlar da hastaneye yatırılabilir⁽¹⁰⁾.

Ekstremitte kaybı riski olan orta-şiddetli infeksiyonlar için hastanede yatış ile geniş spektrumlu intravenöz tedavi önerilir. Seçilecek antibiyotikler *Staphylococcus* türleri ve *Streptococcus* türleri gibi aerob Gram pozitif kokları, *Enterobacteriaceae* gibi aerob Gram negatif basilleri ve *Bacteroides* türleri gibi anaeroplara kapsamalıdır⁽⁹⁾. Sistemik ve yaşamı tehdit eden şiddetli infeksiyonda antipsödomonal beta-laktam (karbapenem ya da piperasilin/tazobaktam) + MRSA'ya etkili bir ajanla (daptomisin, linezolid ya da vankomisin) tedavi başlanmalıdır. Şiddetli ve bazı orta şiddetli infeksiyonlar en azından başlangıçta parenteral tedavi gerekir, ancak hafif

veya çoğu orta şiddetli infeksiyonda biyoyararlanımı yüksek olan oral antibiyotikle tedavi edilebilir⁽¹⁰⁾. Hasta tedaviyi tolere edemiyorsa veya etken mevcut oral antibiyotiğe dirençli ise parenteral tedavi tercih edilebilir. Seçilmiş topikal antibiyotiklerin infekte yarayı tedavide kullanımı konusunda yeterli kanıt yoktur.

Antibiyotik tedavi süresi infeksiyon bulgularının ortadan kalkmasına kadardır, yara tamamen iyileşene kadar tedavi sürdürülmemelidir. Önerilen süre yumuşak doku infeksiyonunda yaklaşık 1-2 hafta, orta-şiddetli infeksiyonda 2-3 hafta kadardır. Seçilmiş olgularda hem cerrahi hem de primer tıbbi stratejiler düşünülmelidir. Osteomyelitte radikal rezeksiyon yapılmış infekte doku kalmamışsa sadece 2-5 gün kısa süreli antibiyotik tedavisi yeterlidir. Israrlı infekte veya nekrotik kemik varsa tedavi süresi ≥ 4 olmalıdır.

Cerrahi debridman sonrası tedavi süresi geride kalan yumuşak dokunun yaygınlığı ve ölü kemik doku esasında değerlendirilir. DAÜ'lerinde seçilmiş olgular uygun antibiyotik tedavisi ile etkili bir şekilde infekte kemiğin cerrahi debridmanı olmaksızın tedavi edilebilir, bununla birlikte bu konuda hasta seçimi hakkında bir kriter yoktur.

Tüm infekte yaralarda antibiyotik başlanmalı, ancak eğer uygun yara bakımı ile kombine edilmez ise yetersizdir. Klinik olarak infekte olmayan yaralarda antibiyotik kullanılmamalıdır. Dahası antibiyotik kullanımı maliyeti, artırır, ilaç ilişkili yan etkilere neden olur.

Yara bakımı:

Yaranın ve yara yatağının iyileşmesini sağlamak için önemli prensiplerin çoğu basittir. Düzenli inspeksiyon, temizlik, debrisin çıkarılması ve rejenere olan dokunun çevresel faktörlerden korunması önemlidir. Alınması gereken basit önlemler aşağıda yer almıştır: Yara düzenli olarak serum fizyolojik ile temizlenmelidir. Yara etrafında oluşan eksuda kontrol edilmelidir. Steril, koruyucu örtü yeterlidir. Debridmana ek olarak yara yatağını temiz tutmada diğer ajanlar kullanılabilir⁽⁶⁾.

Yara örtüleri yaranın kuru ya da eksüdatif olmasına göre seçilir. G-CSF çalışmaları ile DAİ'lerinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Diğer

tedavilerin (maggot vb.) rutin kullanımı hakkında yeterli kanıt yoktur⁽¹⁰⁾.

Topikal negatif basınç tedavisinin ameliyat sonrası iyileşmeyi sağlayabildiği ve ampütasyonu azalttığı bildirilmekle birlikte etkisi ve maliyet etkinliği tartışmalı bir konudur. Sistemik hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesini arttırabileceği ve uzun süreli sonuçlarını iyileştirebileceği söylenmiştir ancak, rutin kullanım için öneri yoktur. Daha fazla çalışma ihtiyacı vardır ve maliyet etkinliği ile yarar görebilecek hastaların belirlenmesi gerekmektedir⁽⁶⁾. Süpernatant trombosit süspansiyonunun yararlı olduğu bildirilmişse de yeterince veri yoktur. Biyomühendislik deri ürünlerinin yara iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmesine rağmen rutin kullanımı ile ilgili güçlü kanıt yoktur. Topikal platelet orijinli büyüme faktörünün etkinliği doğrulanmalıdır. Diğer büyüme faktörlerinin yara iyileşmesine katkısına dair kanıtların toplanması ön çalışmalar halinde devam etmektedir. Diğer tedavilerin kullanımı hakkında yeterli veri yoktur ve yara örtüleri gümüşlü örtüler ya da diğer antiseptik ürünlerin DAÜ'lerinin rutin kullanımlarını doğrulayan veri yoktur⁽⁶⁾.

Periferik arter hastalığı (PAH) diyabetli hastalarda ayak ülserlerinin sonuçlarını belirleyen önemli bir göstergedir. Bu hastaların yarısında iskemi bulguları vardır. Eğer uygun ve fizibl ise infeksiyonun tedavi edilmesi sırasında revaskülarizasyon sağlanmalıdır⁽¹⁴⁾. Tüm hastalarda PAH mutlaka dışlanmalıdır. Bu amaçla hastanın öyküsü alınmalı, alt ekstremitenin arter nabızları palpe edilmeli (a. dorsalis pedis ve a. tibialis posterior) sonuçları kaydedilmelidir. Hastanın kladikasyonu veya dinlenme ağrısı varsa, bir ya da iki ayak nabızı da palpe edilmiyorsa, "doppler" sinyali monofazik ya da yoksa PAH düşünülmelidir. Tanı amaçlı "doppler" ultrasonografi (USG), "ankle-brakial" indeks ilave tanusal değer sağlayabilir. Major ampütasyon öncesi revaskülarizasyon daima düşünülmeli ve multidisipliner ayak kurulunda tartışılmalıdır.

Ülser alanında travmayı en aza indirme amaçlı yükten kurtarma önerilir. Hastanın ayak hareketinin kısıtlanması, uygun ayak koruyucular kullanılabilir.

Sonuç olarak, diyabetik ayak tedavisi mul-

tidisipliner yaklaşım ve yakın takip gerektirir. Ekip içerisinde en azından ortopedi uzmanı, plastik cerrahi/genel cerrahi uzmanı, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı, diyabet (dahiliye) uzmanı ve damar cerrahı ve diyabet hemşiresi yer almalıdır. Bu ekip çalışması hastanın komplikasyonlarını; amputasyon oranlarını azaltır, erken müdahaleye olanak tanır, iyileşmeyi hızlandırır. Rehberler ve kılavuzlar hastaya yaklaşımda kuralları belirler, hekime hasta tedavisine uygun seçenekleri sunar, hasta bakımında olmazsa olmaz kuralları belirler, hasta bakım kalitesini iyileştirir.

KAYNAKLAR

1. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation, *Diabetes Care* 1998;21(5):855-9.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.5.855>
2. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011, *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 1):225-31.
<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2253>
3. Blanes JI; Representatives of Spanish Society of Surgeons (ACS); Representatives of Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery (SEACV); Representatives of Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES); Spanish Internal Medicine Society (SEMI); Representatives of Spanish Society of Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC); Representatives of Spanish Society of Chemotherapy (SEQ). Consensus document on treatment of infections in diabetic foot, *Rev Esp Quimioter* 2011;24(4):233-62.
4. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease, *Lancet* 2005;366(9498):1719-24.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67698-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67698-2)
5. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J et al. International Working Group on Diabetic Foot. Specific guidelines on wound and wound-bed management 2011, *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 1):232-3.
<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2250>
6. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact, *Diabet Med* 2004;21(7):710-5.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01237.x>
7. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG et al and Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections, *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):S212-38.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.prs.0000222737.09322.77>
8. Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect* 2007;13(4):351-3.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01697.x>
9. Lipsky BA. New developments in diagnosing and treating diabetic foot infections, *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl 1):S66-71.
<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.828>
10. Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR et al and International Working Group on Diabetic Foot. Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011, *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 1):234-5.
<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2251>
11. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB 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(1):2-7.
<http://dx.doi.org/10.7547/1030002>
12. Peters EJ, Lavery LA. Effectiveness of the diabetic foot risk classification of the International Working Group on the diabetic foot, *Diabetes Care* 2001;24(8):1442-7.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.8.1442>
13. Saltoglu N, Dalkiran A, Tetiker T, Bayram H, Tasova Y, Dalay C, Sert M. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital, *Clin Microbiol Infect* 2010;16(8):1252-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03067.x>
14. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J et al and International Working Group on Diabetic foot. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011, *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 1):236-7.
<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2252>