Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Olan Hastalarda Ampütasyon Sıklığı ve Ampütasyonla İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Determination of Amputation Prevalence and Risk Factors Related to Amputation in Patients With Diabetic Foot Infection

İ Zehra Karacaer¹, İ Aysun Yalçı¹, İ Hakan Şükrü Gündüz², İ Cumhuri Artuk¹, İ Burcu Çalışkan Demirkıran¹, İ Mine Filiz¹, İ Hanefi Cem Gül¹, İ Kemal Şimşek²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Giriş: Diyabetik ayak enfeksiyonları (DAE) diabetes mellitusun sık bir komplikasyonu olup %15-20'si amputasyon ile sonuçlanmaktadır. Bu grup hastalarda amputasyona predispozisyon oluşturan risk faktörlerinin saptanması amputasyonu önleyici tedbirlerin alınması ve gerekli medikal tedavilerin planlanmasına yardımcı olabilir. Bu çalışmada kliniğimizde son beş yılda takip edilen DAE olan hastalarda amputasyon sıklığı ve amputasyonla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Hastalar amputasyon uygulanma durumuna göre iki gruba ayrılarak yaş, cinsiyet, diyabet süresi, antidiyabetik tedavi, Wagner yara sınıflaması, yara genişliği, yara süresi, periferik arter hastalığı (PAH), hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği, osteomyelit (OM), amputasyon geçmişi, hiperbarik oksijen tedavisi uygulanması, toplam antimikrobiyal tedavi süresi, tedavi öncesinde ateş varlığı, lökosit, sedimantasyon, C-reaktif protein, kreatinin, HBA1c düzeylerine göre karşılaştırılmıştır. Ampütasyon sıklığı hesaplanıp, daha sonra amputasyon uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon testleri ile bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 146 hastada amputasyon sıklığı %39,7 olarak saptanmıştır. Wagner yara sınıflaması skoru >2 olanlar, PAH, HT, OM bulunanlar ve lökosit, C-reaktif protein, sedimantasyon düzeyi yüksek saptananlar ile yara genişliği 11-15 cm² arasında olan olgularda amputasyonun daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu faktörlerden Wagner yara sınıflaması skoru ≤2 olması ve PAH bulunmamasının amputasyon riskini azalttığı, yaranın 11-15 cm² arasında olmasının ise amputasyon riskini 8,2 kat artırdığı belirlenmiştir.

Sonuç: DAE olan hastalarda ekstremitte kaybını önleyebilmek için dolaşım probleminin hızla çözülmesi, yaranın daha yüzeysel ve yüzey alanı olarak daha küçük olduğu erken dönemde tedavinin yapılması uygun bir yaklaşım olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu, Ampütasyon, Risk Faktörü

Abstract

Objectives: Diabetic foot infections (DFI) are a frequent complication of diabetes mellitus and 15-20% of them result in amputation. Identifying the risk factors that predispose to amputation in this group of patients can help prevent amputation and plan the appropriate medical treatments. In this study, we aim to determine amputation frequency and risk factors related to amputation in patients with DFI, who were followed up in our clinic in the last five years.

Materials and Methods: Our study is a retrospective descriptive study. Patients were divided into two groups according to the amputation application. Age, gender, duration of diabetes, antidiabetic therapy, Wagner classification, wound width, wound time, peripheral artery disease (PAD), hypertension (HT), chronic kidney failure, osteomyelitis (OM) history, hyperbaric oxygen therapy application, total antimicrobial treatment duration,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aysun Yalçı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 324 48 62 E-posta: aky1976@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4074-0797

Geliş Tarihi/Received: 12.05.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Abstract

presence of fever before treatment, leukocyte, sedimentation, C-reactive protein, creatinine, and HBA1c levels were compared. The frequency of amputation was calculated, and independent risk factors were determined between univariate and multivariate logistic regression tests between the groups with and without amputation.

Results: The frequency of amputation was found to be 39.7% in 146 patients included in the study. It was found that amputation was more common in patients with Wagner wound classification score >2 , with PAD, HT, OM, and in patients with a leukocyte, C-reactive protein, high sedimentation level, and wound width 11-15 cm². It was determined that the Wagner wound classification score ≤ 2 and absence of PAD reduced these factors, and that the wound between 11 and 15 cm² increased the risk of amputation by 8.2 times.

Conclusion: In order to prevent limb loss in patients with DFI, it may be a suitable approach to resolve the circulation problem rapidly and to treat in the early period when the wound is more superficial and smaller in terms of surface area.

Key Words: Diabetic Foot Infection, Amputation, Risk Factor

Giriş

Diyabetik ayak enfeksiyonları (DAE) diabetes mellitusun sık görülen bir komplikasyonu olup diyabetik nöropati ve periferik anjiyopatinin bir etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan prevalans çalışmasında diyabeti olan hasta sayısının 7 milyon kadar olduğu belirlenmiştir (1). Bunların bir milyondan fazlasında diyabetik ayak yarası olduğu ve beş yüz bine yakınında DAE bulunduğu söylenebilir. DAE olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde ampütasyon gerekmektedir (2). Zaten yüksek olan tedavi maliyeti ampütasyon ile beş ile sekiz kat artmaktadır (3). Ampütasyonlar hastanın hayat kalitesini bozmanın yanında yaşam beklentisi üzerinde de rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada majör ampütasyon yapılan hastalarda 5 yıllık mortalite oranı %52-80 arasında bulunmuştur (4). Bu nedenle yüksek mortaliteye yol açan böyle bir komplikasyona neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi çok önemlidir.

Bu grup hastalarda ampütasyona predispozisyon oluşturan risk faktörlerinin saptanması ampütasyonu önleyici tedbirlerin alınması ve gerekli medikal tedavilerin planlanmasına yardımcı olabilir. Bu çalışmada kliniğimizde son beş yılda takip edilen DAE olan hastalarda ampütasyon sıklığı ve ampütasyonla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 1 Ocak 2014-1 Ocak 2019 tarihleri arasında kapsayan retrospektif tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik verileri dosya ve/veya otomasyon sisteminden taranarak elde edilmiştir. Hastalar ampütasyon uygulanma durumuna göre iki gruba ayrılarak yaş, cinsiyet, diyabet süresi, antidiyabetik tedavi, Wagner yara sınıflaması, yara genişliği, yara süresi, periferik arter hastalığı (PAH), hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği, osteomyelit (OM), ampütasyon geçmişi, hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) uygulanması, toplam antimikrobiyal tedavi süresi, tedavi

öncesinde ateş varlığı, lökosit, sedimantasyon, C-reaktif protein (CRP), kreatinin, HBA1c düzeylerine göre karşılaştırılmıştır. Analizlerde ampütasyon seviyesi dikkate alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde takip edilen, 18 yaş üstü, minör veya majör ampütasyon uygulanan, en az 10 gün süre ile antimikrobiyal tedavi kullanan hastalar olarak belirlenmiştir. Çalışmanın dışlama kriterleri ise hastanın medikal tedaviyi sonlandırmadan taburcu veya eksitus olması, acil ampütasyon uygulanması, hastanın cerrahi tedaviyi kabul etmemesi ve hasta verilerine tam ulaşılabilmesidir.

Çalışmaya hastaların dahil edilmesi ve verilerin toplanması/analizi/raporlanması süreçlerinin tümünde kişilerin mahremiyet ve bireysel hakların korunmasına azami özen gösterilmiş; Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzları'na sadık kalınmıştır. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 12/02/2019 tarih ve 2019/03 18/299 sayılı kararları ile alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri SPSS IBM 22,0 (SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik programına aktararak veri kontrolü ve analizler bu programda yapılmıştır. Sayımla belirtilen verilerin tanımlayıcı bulguları frekans dağılımı ve yüzdeler olarak gösterilmiştir. Ölçümle belirlenen verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilerek, normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ise medyan (%25;%75) olarak ifade edilmiştir. Ampütasyon sıklığı hesaplanıp, daha sonra ampütasyon uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon ve çok değişkenli lojistik regresyon testleri ile analiz edilerek bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir. İstatistiksel açıdan $p<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Planlanan çalışma süresinde enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde takip edilen toplam 164 hasta dosyası

incelenmiştir. Bunlar arasında 18 hasta dosyası araştırma dışı bırakılmıştır (16 hasta antimikrobiyal tedavinin 10 günden kısa olması, bir hasta acil amputasyon gerekliliği ve bir hasta da amputasyonu kabul etmemesi nedeniyle).

Çalışmaya dahil edilen 146 hastanın %73,3'ü erkek olup, yaş ortalaması 62±9,7 yıl ve diyabet süresi 16,5 (10-22) yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların yara süreleri ortalama 21 (10-60) gündü ve hastaların %59,6'sının insülin, %24'ünün oral antidiyabetik (OAD) preparatları, %15,8'inin insülin ve OAD kombinasyon tedavisi kullanırken %0,7'sinin DAE tanısı aldığı anda herhangi bir diyabet tedavisi kullanmadığı belirlenmiştir.

Çalışma grubunda amputasyon sıklığı %39,7 olarak saptanmıştır. Hastaların amputasyon durumuna göre demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda çoğunluğu amputasyon uygulanmayan hastalar olmak üzere 112 hastaya HBOT verilmiş, çalışma grupları arasında amputasyon açısından anlamlı fark oluşturmadığı gözlenmiştir. Amputasyon uygulanan hastalarda lökosit, CRP ve sedimantasyon düzeylerinin daha yüksek olduğu, HT, OM ve PAH'sine daha sık rastlandığı saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda yara yüzeyinin daha geniş ve Wagner yara sınıflama skorunun >2 olduğu gözlenmiştir. Yara sınıflaması, PAH varlığı ve yara genişliğinin amputasyon ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu, Wagner skoru ≤2 olması ve PAH bulunmamasının amputasyondan koruduğu, yara genişliğinin 11-15 cm olmasının amputasyon riskini 8,2 kat artırdığı belirlenmiştir.

Tartışma

Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olan DAE hastaların ekstremitte kayıplarına ve hatta ölüme yol açabilmektedir. Çalışma grubunda amputasyon sıklığı %39,7 olarak saptanmıştır. Literatürde amputasyon sıklığı çeşitli yayınlarda %15-35 arasında değişmektedir (2,5). Kliniğimizde amputasyon sıklığının yüksek oluşu ileri olguların hastanemizde takip edilmesine bağlanabilir.

Periferik nöropati ve PAH diyabetik ayak ülserlerinin patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır (6,7). DAE olan hastalarda düşük sosyo-ekonomik seviye, sigara kullanımı, cinsiyet, nefropati, iskemi, nöropati, yüksek glukoz ve trigliserid seviyeleri gibi faktörler de amputasyon ile ilişkilendirilmektedir (5,8-10). Bizim çalışmamızda demografik ve diyabet ile ilgili özelliklerin amputasyona etki etmediği gözlenirken, en önemli faktörlerin PAH, yara derinliği ve genişliği olduğu sonucuna varılmıştır.

Ampütasyonu etkileyen değişkenlerin irdelendiği diğer araştırmalarda hasta grubu veya araştırma dizaynına göre değişebilen farklı risk faktörlerine rastlanmaktadır. Enfeksiyon ve osteomyelit bunlar arasında sıkça yer almaktadır (11,12,14-

16). Bizim hasta grubumuzda da lökosit, CRP ve sedimantasyon düzeylerinde yükseklik amputasyon açısından önemli bulunmuştur. Bu tür hastanın takibinde enfeksiyon ile ilgili laboratuvar belirteçlerinin yüksek seyretmesi amputasyon açısından uyarıcı olabilir. Wagner sınıflaması yaranın derinliği ve kemiğin tutulup tutulmamasının değerlendirilmesine dayalı bir sınıflandırmadır. Derin yaralarda amputasyon riski daha yüksektir. Yine bu araştırmanın sonuçlara göre derin enfeksiyon olarak nitelendirilebileceğimiz Wagner skoru >2 olan veya OM gelişen hastalar amputasyona daha çok maruz kalmıştır. Çalışmamızda yaranın derinliği kadar genişliğinin de amputasyonu etkilediği ve genişliğin 11-15 cm2 arasında olmasının amputasyon riskini 8,2 kat artırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle hastaların başlangıç evrelerinde saptanıp, etkili şekilde tedavi edilmesinin amputasyondan koruyabileceği düşünülebilir (Tablo 2).

Ampütasyon ile ilişkilendirilen sıkça saptanan bir başka durum da PAH'dir (11,12,17,18). Bizim araştırmamızda da PAH önemli bir faktördür. Dokuların beslenmesinden, antibiyotiklerin ideal doku konsantrasyonuna ulaşmasına kadar pek çok yönden DAE iyileşme sürecine etki etmektedir (19). Damar yapısındaki patolojilere katkısının olabilecek başka bir durum da HT'dir (19). Çalışma grubumuzda amputasyon uygulananlarda daha sık rastlanılan HT, periferik damar yapılarına ek bir zarara yol açmış olabilir. Diyabetik hastaların glisemi regülasyonu ile birlikte HT gibi damar yapısına etki eden komorbiditeler ve PAH açısından düzenli olarak değerlendirilmesi hem DAE oluşumu hem de tekrarını önleyebilir.

Merkezimizde HBOT seçeneğinin bulunması nedeni ile hasta grubumuzda HBOT tedavisinin amputasyona etkisi de değerlendirilmiştir. Bazı hasta ve hekimler tarafından DAE tedavisinde HBOT'ye önemli bir yer verilmektedir. HBOT amputasyonu önlemekten öte, bazen sadece hastayı ameliyata hazırlamak için kullanılmaktadır. Bizim çalışma gruplarımız arasında HBOT uygulanması bağlamında önemli bir fark bulunmamaktadır. Ancak bu sonuç ileri evre hastalar olması nedeniyle hafif olgulardaki HBOT etkisini değerlendirmekten uzaktır. Yapılan bir çalışmada HBOT tedavisinin yara genişliğinde belirgin küçülme sağladığı belirtilmiştir (20). Ancak amputasyonu azalttığı ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren yeterli delil olmadığını söyleyen yayınlar da mevcuttur (21). Bizim çalışmamızda da amputasyonu azalttığını gösteren verilere rastlanmamaktadır; yara genişliği ve derinliğini azaltıp azaltmadığı değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızın amputasyon ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmenin yanı sıra HBOT'nin bu açıdan değerlendirilmesi ile literatüre katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Ancak bu araştırmanın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Bunlardan ilki kullanılan antimikrobiyal tedavi şemalarının farklı olması nedeni ile kullanılan tedavilerin amputasyon üzerine etkisi olup

Tablo 1: Ampütasyon durumuna göre demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Ampütasyon olmayanlar (n=88)		Ampütasyon olanlar (n=58)		p-değeri
Cinsiyet (n/%)					
Kadın	21	53,8	18	46,2	0,338
Erkek	67	62,6	40	37,4	
Yaş (yıl) (ort + SS)	61,3+9,6		62,9+9,9		0,327
Diyabet süresi (yıl) [medyan (%25; %75)]	16	(10;20)	17,5	(10;25)	0,473
Yara süresi (gün) [medyan (%25; %75)]	25,5	(15;60)	20,5	(10;60)	0,638
Lökosit (hücre/uL) [medyan (%25; %75)]	10570	(8172,5;13792,5)	13505	(10250;17785)	<0,001
CRP (mg/L) [medyan (%25; %75)]	54,5	(18,5;116,25)	105,5	(46,25;176,25)	0,001
Sedimentasyon (mm/saat) [medyan (%25; %75)]	83	(56,75;96)	96,5	(82,25;107)	0,001
Kreatinin (mg/dL) [medyan (%25; %75)]	1,06	(0,89;1,48)	1,14	(0,96;1,87)	0,290
HBA1c (birim yazılacak) [medyan (%25; %75)]	9,05	(8,03;10,18)	9	(7,9;10,3)	0,625
TAMTS (gün) [medyan (%25; %75)]	18	(14;29,75)	20,5	(13;31,25)	0,702
Yara genişliği (cm ²) (n/%) ≤4	44	77,2	13	22,8	0,002
5-10	16	51,6	15	48,4	
11-15	7	31,8	15	68,2	
16≤	21	58,3	15	41,7	
Wagner skoru (n/%) ≤2	49	89,1	6	10,9	<0,001
2<	39	42,9	52	57,1	
HBOT (n/%)					
Yok	23	67,6	11	32,4	0,316
Var	65	58	47	42	
Ateş (38° C≤) (n/%)					
Yok	74	63,8	42	36,2	0,087
Var	14	46,7	16	53,3	
Ampütasyon geçmişi (n/%)					
Yok	56	59,6	38	40,4	0,816
Var	32	61,5	20	38,5	
HT (n/%)					
Yok	45	71,4	18	28,6	0,016
Var	43	51,8	40	48,2	
KBY (n/%)					
Yok	69	63,9	39	36,1	0,132
Var	19	50	19	50	
OM* (n/%)					
Yok	20	83,3	4	16,7	0,005
Var	28	50	28	50	
PAH (n/%)					
Yok	43	75,4	14	24,6	0,003
Var	45	50,6	44	49,4	
Diyabet tedavisi (n/%)					
Tedavisiz	1	100	0		0,158
İnsülin	52	59,8	35	40,2	
Oral tedavi	25	71,4	10	28,6	
Oral tedavi+insülin	10	43,5	13	56,5	

*Osteomyelit varlığı araştırılan 80 hasta arasında analiz yapılmıştır.

CRP: C-reaktif protein, HBA1c: Hemoglobin A1c, TAMTS: Toplam antimikrobiyal tedavi süresi, HBOT: Hiperbarik oksijen tedavisi, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, OM: Osteomyelit, PAH: Periferik arter hastalığı

Tablo 2: Ampütasyon ile ilişkili bağımsız risk faktörleri

	B	Wald	p-değeri	OR	GA
Wagner ≤ 2	-1,68	4,6	0,033	0,186	0,04-0,87
Periferik damar hastalığı olmaması	-1,24	4,2	0,04	0,289	0,09-0,95
Yara genişliğinin 11-15 cm olması	2,11	4,4	0,036	8,2	1,14-59,06
Cox and Snell R ²	0,33				
Nagelkerke R ²	0,44				
Genel yüzde	78,8				
OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı					

olmadığı değerlendirilememiştir. Ayrıca çalışmanın retrospektif özelliği nedeni ile ampütasyon yapılmayan hastaların kısa veya uzun vadeli tıbbi durumları hakkında bilgi edinilememiştir. Hastaların daha sonra başka bir merkezde ampütasyona maruz kalıp kalmadığı bilinmemektedir. Ayrıca çalışmamıza poliklinikten takip edilen hastalar dahil edilmediği için genel popülasyonu yansıtmamaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda yer alan DAE olgularında demografik veriler ve diyabet ile ilgili özelliklerin, laboratuvar bulgularının, HBOT kullanılmasının veya antimikrobiyal tedavi süresinin ampütasyon riskini etkilemediği gözlenmiştir. Dolayısıyla hastaları bu faktörlere göre değerlendirmek yanıltıcı olabilir. DAE olan hastalarda ekstremitte kaybını önleyebilmek için dolaşım probleminin hızla çözülmesi, yaranın daha yüzeysel ve yüzey alanı olarak daha küçük olduğu erken dönemde tedavinin yapılması uygun bir yaklaşım olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/03 toplantı no ve 18/299 karar no ile onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Hastaneye yatışta alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.K., A.Y., H.Ş.G., C.A., B.Ç.D., M.F., H.C.G., K.Ş., Konsept: Z.K., A.Y., H.Ş.G., Dizayn: Z.K., A.Y., H.Ş.G., Veri Toplama veya İşleme: B.Ç.D., M.F., Analiz veya Yorumlama: Z.K., A.Y., Literatür Arama: Z.K., A.Y., Yazan: Z.K., A.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169-180.
2. APhA drug treatment protocols: management of foot ulcers in patients with diabetes. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2000;40:467-474.
3. Ertuğrul MB, Bakıroğlu S, Aksoy M, et al. Diyabetik ayak enfeksiyonu. *Clin Infect Dis*. 2004;17:3-12.
4. Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, et al. Mortality After Nontraumatic Major Amputation Among Patients With Diabetes and Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg*. 2016;55:591-599.
5. Chaturvedi N, Stevens LK, Fuller JH, et al. Risk factors, ethnic differences and mortality associated with lower-extremity gangrene and amputation in diabetes. *The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes*. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S65-71.
6. Pscherer S, Dippel FW, Lauterbach S, et al. Amputation rate and risk factors in type 2 patients with diabetic foot syndrome under real-life conditions in Germany. *Prim Care Diabetes*. 2012;6:241-246.
7. Weck M, Slesacek T, Paetzold H, et al. Structured health care for subjects with diabetic foot ulcers results in a reduction of major amputation rates. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:45.
8. Van Olmen J, Marie KG, Christian D, et al. Content, participants and outcomes of three diabetes care programmes in three low and middle income countries. *Prim Care Diabetes*. 2015;9:196-202.
9. Markowitz JS, Gutterman EM, Magee G, et al. Risk of amputation in patients with diabetic foot ulcers: a claims-based study. *Wound Repair Regen*. 2006;14:11-17.
10. Carlson T, Reed JF. A case-control study of the risk factors for toe amputation in a diabetic population. *Int J Low Extrem Wounds*. 2003;2:19-21.
11. Yesil S, Akinci B, Yener S, et al. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: single center experience in a large Turkish cohort. *Hormones (Athens)*. 2009;8:286-295.
12. Ugwu E, Adeleye O, Gezawa I, et al. Predictors of lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcer: findings from MEDFUN, a multi-center observational study. *J Foot Ankle Res*. 2019;12:34.
13. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther*. 2014;31:817-836.
14. Uysal S, Arda B, Taşbakan MI, et al. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot infection: a prospective study. *Int Wound J*. 2017;14:1219-1224.
15. Wang DD, Jamjoom RA, Alzahrani AH, et al. Prevalence and Correlates of Lower-Extremity Amputation in Patients With Diabetic Foot Ulcer in Jeddah, Saudi Arabia. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15:26-33.
16. Tabur S, Eren MA, Çelik Y, et al. The major predictors of amputation and length of stay in diabetic patients with acute foot ulceration. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127:45-50.

17. Pemayun TG, Naibaho RM, Novitasari D, et al. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. *Diabet Foot Ankle*. 2015;6:29629.
18. Sadriwala QS, Gedam BS, Akhtar MA. Risk factors of amputation in diabetic foot infections. *Int Surg J*. 2018;5:1399-1402.
19. Forsythe RO, Brownrigg J, Hinchliffe RJ. Peripheral arterial disease and revascularization of the diabetic foot. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:435-444.
20. Nik Hisamuddin NAR, Wan Mohd Zahiruddin WN, Mohd Yazid B, et al. Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound - A randomised trial. *Med J Malaysia*. 2019;74:418-424.
21. Health Quality Ontario. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17:1-142.