T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA HIF-1α, MMP-9, IL8 SEVİYELERİ İLE DİYABETİK AYAK ÜLSERİ GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Nurdan PÜR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fatma KESMEZ CAN

Bu tez 10003 protokol no'lu proje olarak Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Nurdan PÜR	**Sınav tarihi:** 20 / 03 / 2023
Anabilim Dalı : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Fatma Kesmez Can	
Tezin Konusu : DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA HIF-1α, MMP-9, IL8 SEVİYELERİ İLE DİYABETİK AYAK ÜLSERİ GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Kemalettin Özden	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Fatma Kesmez Can	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Emine Parlak	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **x**
ÖZET ..... **xii**
ABSTRACT ..... **xiv**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Diabetes Mellitus 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Epidemiyoloji 3
2.1.4. Diabetes Mellitus'un Tanısı 4
2.1.5. Diyabetin Sınıflandırılması 5
2.1.6. Diyabetin Patofizyolojisi 6
2.1.7. DM ve Komplikasyonlar 8
2.2. Diyabet ve Enfeksiyon 13
2.3. Diyabetik Ayak 16
2.3.1. Tanım 16
2.3.2. Epidemiyoloji 17
2.3.3. Patogenez 18
2.3.3.1. Diyabetik Nöropati 20
2.3.3.2. Vaskülopati 24
2.3.3.3. Charcot Artropatisi 25
2.3.3.4. İmmün Fonksiyonlarda Bozukluk 26
2.3.3.5. Metabolik Problemler Nedeniyle Uygun Olmayan Yara İyileşmesi 27
2.3.4. Diyabetik Ayak Yarası ve Sınıflandırılması 29
2.3.5. Diyabetik Ayak Enfeksiyonuna Yol Açan Mikrobiyolojik Etkenler 35
2.3.6. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Tanı ve Klinik 36
2.3.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Tedavi 41

2.3.7.1. Antibiyotik Tedavisi 42
2.3.7.2. Cerrahi Tedavi 47
2.3.7.3. Metabolik Durumların Düzeltilmesi 49
2.3.7.4. Diğer Tedaviler 50
2.3.8. Koruma ve Kontrol 52
2.4. Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 alfa (HIF-1α) 53
2.4.1. HIF-1α Genel Bilgiler 53
2.4.2. HIF-1α ve Diyebet İlişkisi 55
2.5. Matris metalloproteinaz 9 (MMP 9) 59
2.5.1. MMP ve MMP 9 Genel Bilgiler 59
2.5.2. MMP 9 ve Diyabet İlişkisi 67
2.6. İnterlökin 8 (IL8) 71
2.6.1. IL8 Genel Bilgiler 71
2.6.2. IL8 ve Diyabet İlişkisi 77
3. GEREÇ VE YÖNTEM 80
3.1. Araştırmanın Şekli 80
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 80
3.3. Araştırmaya Katılanların Bilgilendirilmesi ve Onamı 81
3.4. Kullanılan Gereç ve Yöntemler 81
3.5. Yöntem 83
3.6. Çalışmanın Etik Yönü 84
3.7. Çalışmanın İstatistiksel Analiz Yönü 84
4. BULGULAR 86
5. TARTIŞMA 111
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 133
KAYNAKLAR 135
EKLER 153
EK 1. GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU 153
EK-2. DİYABETİK AYAK FORM 156
EK-3. TEZ ORİJİNALLİK RAPORU 157

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. DM ile ilişkili major enfeksiyonlar. 16
Tablo 2. WAGNER Evrelemesi 32
Tablo 3. İDSA sınıflaması. 34
Tablo 4. Osteomyelit Direk Grafi Bulguları 40
Tablo 5. MRG'de Osteomyelit Bulguları. 40
Tablo 6. Diyabetik Ayakta Osteomyelit İçin Tanı Kategorileri. 40
Tablo 7. Hafif Orta Şiddetli DAE Ampirik Tedavi. 46
Tablo 8. Orta ve Şiddetli DAE Ampirik Tedavi. 46
Tablo 9. MMP'lerin farklı dokularda ekspresyonu 63
Tablo 10. TIMPs'lerim farklı dokularda ekspresyonu 64
Tablo 11. Grupların Genel Dağılımı 86
Tablo 12. Gruplar Arası Cinsiyet Dağılımı 87
Tablo 13. Grup 1 ve 2 Arasındaki Komorbidite, OAD Kullanımı, İnsülin Kullanımı, PNP ve PAH İlişkisi 90
Tablo 14. Grup 1 ve 2 arasında DM ve DAÜ Süresinin Karşılaştırılması 91
Tablo 15. Gruplar Arası Lab. Değerleri, Yaş, Uzunluk, BMİ, Ağırlık Karşılaştırması 96
Tablo 16. Wagner Sınıflamasına Göre Yara Kültür Sonuçları 98
Tablo 17. Wagner evrelerine göre yara kültür sonuçlarının istatistiksel anlamlılıkları 98
Tablo 18. DAÜ Olan Hastaların Özellikleri 99
Tablo 19. Wagner Evresi ile HBA1C ve DM Süresi Arasındaki İlişki 101
Tablo 20. Gruplar Arası HIF-1α, MMP-9, IL-8 Düzeylerinin ilişkisi 103
Tablo 21. DAÜ'i Olan Grupta Spearman's Korelasyon Analiz Tablosu 103
Tablo 22. Diyabet Hastaları Spearman's Korelasyon Grafiği 106
Tablo 23. HIF-1α, IL-8, MMP-9'un Wagner Evreleri Arası Dağılımı ve Aralarındaki İlişki 109
Tablo 24. ROC Analiz Tablosu 109

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Adacık β-hücresi ve insüline duyarlı dokular arasındaki geri bildirim döngüsü 7
Şekil 2. Tip2 DM Patogenezi. 8
Şekil 3. Diyabetik Ayak Patofizyolojisi ile İlişkili Anatomik Değişiklikler. 19
Şekil 4. Diyabetik ayak oluşumuna neden olan mekanizmalar 19
Şekil 5. Akut Charcot nöroartropatisine örnekler 22
Şekil 6. Diyabet ve Charcot artropatisi olan hasta, orta ayağın kemerinin çökmesi ve yerini kemik çıkıntısının almasıyla karakterize edilir (ok). Bu ağrısız duruma, küçük kas kaybı, azalmış duyum ve ağırlık taşımanın kötü dağılımı dahil olmak üzere çeşitli faktörler katkıda bulunur. 23
Şekil 7. Pençe ayak deformitesi (claw toe) 23
Şekil 8. Çekiç parmak deformitesi(hammer toe) 23
Şekil 9. Halluk valgus deformitesi 24
Şekil 10. Charcot artropatisi klinik görünüm. 26
Şekil 11. Diyabetik Ayak Gelişimi Açısından Riskli Bölgeler 29
Şekil 12. Wagner evre 0 33
Şekil 13. Wagner evre 1 33
Şekil 14. Wagner evre2 33
Şekil 15. Wagner evre 3 33
Şekil 16. Wagner evre 4 34
Şekil 17. Wagner evre 5 34
Şekil 18. HIF ve Diyabet Komplikasyonları İlişkisi. 56
Şekil 19. HIF ve Diyabet Komplikasyon İlişkisi. 58
Şekil 20. MMP Yapısı. 61
Şekil 21. MMP2 ve MMP9 yapısının diyagramı 65
Şekil 22. İnsan enflamatuar hastalıklarının patogenezinde MMP'lerin ve TIMP'lerin rolleri 67
Şekil 23. HMWH ile tedavi edilen T hücreleri tarafından monositlerde önerilen MMP-9 indüksiyon modeli IL8 otokrin etki ile kendisinin ve MMP9'un düzeyini artırır. 76

Şekil 24. Diyabetin ve komplikasyonlarının yara iyileşme sürecine etkisinin şeması. 78
Şekil 25. Cinsiyet Dağılımı....87
Şekil 26. Gruplar Arası Yaş Dağılımı....88
Şekil 27. Gruplar Arası VKİ Dağılımı....88
Şekil 28. Gruplar Arası Ağırlık Dağılımı 89
Şekil 29. Gruplar Arası CRP Dağılımı 91
Şekil 30. Gruplar Arası ESH, WBC, HB Dağılımı....92
Şekil 31. Gruplar Arası PLT Dağılımı....93
Şekil 32. Gruplar Arası Kretainin ve BUN Dağılımı....93
Şekil 33. Gruplar Arası AKŞ ve PCT Dağılımı....94
Şekil 34. Gruplar Arası HbA1c Dağılımı 94
Şekil 35. Gruplar Arası HDL, LDL, Kolesterol, Trigliserid Dağılımı 96
Şekil 36. DM Süresi ve Wagner İlişkisi 100
Şekil 37. Gruplar Arası HIF-1α Dağılımı 101
Şekil 38. Gruplar Arası MMP-9 Dağılımı 102
Şekil 39. Gruplar arası IL8 dağılımı 102
Şekil 40. DAÜ'i Olan Grupta HIF-1α ile MMP-9 Korelasyonu....104
Şekil 41. DAÜ'i Grubunda MMP-9 ile ESH Korelasyonu 105
Şekil 42. DAÜ'i Olan Grupta HIF-1α ile ESH Korelasyonu 105
Şekil 43. DAÜ'i Olan Grupta CRP ile ESH Korelasyonu 105
Şekil 44. Diyabeti Olan Grupta HbA1c ve IL-8 Korelasyonu....107
Şekil 45. Diyabeti Olan Grupta HbA1c ve MMP-9 Korelasyonu 107
Şekil 46. Diyabeti Olan Grupta ESH ve CRP Korelasyonu 107
Şekil 47. IL-8'in Wagner Evreleri Arası Dağılımı....108
Şekil 48. HIF-1α 'nın Wagner Evreleri Arası Dağılımı....108
Şekil 49. MMP-9'un Wagner Evreleri Arası Dağılımı 109
Şekil 50. ROC Analizine göre kontrol eğrisinin üstünde kalan parametrelerin gösterimi....110

KISALTMALAR DİZİNİ

A. Baumannii	: Acinetobacter baumannii
AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
ACE-I	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ADAM	: A Disintegrin ve Metalloproteinaz
ADAMTS	: Trombospondin Modelleri ile A Disintegrin ve Metalloproteinaz
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
BAP	: Bilimsel Araştırma Projesi
BBB	: Kan Beyin Bariyeri
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CNS	: Merkezi Sinir Sistemi
CRP	: C- Reaktif Protein
CSF	: Koloni Uyarıcı Faktörler
CTAD	: Karboksi-Terminal İşlem Alanı
CXCL 8	: CXC motifli kemokin ligandı 8
CXCR1	: C-X-C Motif Chemokine Receptor 1
CXCR2	: C-X-C Motif Chemokine Receptor 2
DAE	: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu
DAÜ	: Diyabetik Ayak Ülseri
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografisi
DUSS	: Diabetic Ulcer Severity Score
EGF	: Epidermal Growth Faktör
EPO	: Eritropoetin
ESBL	: Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESM	: Ekstraselüler Matriks
FIH-1	: HIF-1'i İnhibe Eden Faktör

G6PD : Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz
GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLUT : Glucose Transporter
GMCSF : Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
Hb : Hemoglobin
HbA1c : Glikozillenmiş Hemoglobin
HBB : Hipoksik Bağlayıcı Bölge
HBO : Hiperbarik Oksijen
HBOT : Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HCC : Hepatosellüler Kanser
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIF-1a : Hipoksi ile İlişkili Faktör -1a
HIF-lβ : Hipoksi ile İlişkili Faktör-1β
HLA : Human Leukocyte Antigen
HMWH : Yüksek Molekül Ağırlıklı Heparin
HRE : Hipoksiye Yanıt Elemanı
HT : Hipertansiyon
IDSA : Infectios Diseases Society of America
IFG : Bozulmuş Açlık Glukozu
IFN-γ : İnterferon Gama
IGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
IL-8 : Interlökin-8
ISPAD : Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KNS : Koagülaz Negatif Stafilokok
LADA : Erişkinin Latent Otoimmün Diyabeti
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCP-1 : Monosit Kemotraktan Protein
M-CSF : Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MHC : Majör Histokompatibilite Kompleksi
MIF : Makrofaj Migrasyon Faktörü
MİC : Minimal İnhibitör Konsantrasyon

MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz-9
MODY	: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRKNS	: Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	: Metisiline Dirençli Stafilokok Aureus
MSKNS	: Metisilin Duyarlı Koagülaz Negatif Stafilokok
MSSA	: Metisilin Duyarlı Stafilococcus Aureus
MT-MMP	: Membran Tip Metalloproteinazlar
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO	: Nitrik Oksit
NRF2	: Nükleer Faktör E2
NTAD	: Amino-Terminal İşlem Alanı
OAD	: Oral Anti Diyabetik
ODD	: Oksijene Bağımlı Bozunma Alanı
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
ONOO	: Peroksinitrit
ONOOH	: Peroksinitroz Asit
OS	: Oksidatif Stres
P. Aeruginosa	: Pseudomonas Aeruginosa
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PCT	: Procalsitonin
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGK	: Phosphoglycerate Kinase-1
PHD	: Prolil Hidroksilaz Domenin İçeren Protein
PKC	: Proteinaz Kinaz C
PLT	: Trombosit Sayısı
PMNL	: Poli Morf Nüveli Lökositler
PNP	: Polinöropati
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
S.Aureus	: Stafilococcus Aureus

SIRS : Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SSRI : Spesifik Serotonin "Reuptake" İnhibitörleri

T1DM : Tip 1 Diyabetes Mellitus

T2DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus

TcP O^2 :Transkutanöz O^2 Basıncı

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TGF-β : Transforming Growth Faktör- βeta

TIMP : Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü

TLR-4 : Toll Benzeri Reseptör-4

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

TURDEP-1 : Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-1

TURDEP-2 : Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-2

TÜSEB : Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü

VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Faktör

VHL : Von Hippel-Lindau

WBC : Beyaz Kan Hücresi

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince emek ve tecrübelerini benimle paylaşan aynı zamanda bir aile olduğumuzu hissettiren, daha fazla bilgi birikimine, tecrübeye ve disiplin kazanmamıza işimizi hakkı ile yapabilmemiz için ellerinden geleni yapan Atatürk Üniversitesi Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ailesinin tümüne başta bölüm başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kemalettin ÖZDEN'e, sonrasında sırasıyla emeklerini ömür boyu unutamayacağım hocalarım; sayın hocam Prof. Dr. Zülal ÖZKURT'a, sayın Prof. Dr. Ayşe ALBAYRAK'a, sayın Doç. Dr. Emine PARLAK'a, sayın Doç. Dr. Handan ALAY'a,

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji asistanlığına daha başlamadan öncesinde tanıdığım hatta bu bölümü seçmemde katkısı olan Palandöken Devlet Hastanesinde poliklinik yaparken tanıştığım şimdiye kadar gördüğüm en neşeli ve güler yüzlü, enerjisi yüksek doktoru olan ve bana demek ki bu bölüm insana böyle bir enerji veriyor dedirten sürekli bize hoca olmanın ötesinde abla olan samimiyeti ile dertlerimizi anlatmaktan çekinmediğimiz aynı zamanda tez sürecimde tüm aşamalarda bilgisi ile ışık tutan saygıdeğer tez hocam

Doç. Dr. Fatma KESMEZ CAN'a,

Asistanlık hayatım ve öğrencilik hayatım boyunca bilgisine ve hayat tecrübesine saygı duyduğum sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK'a

Tez çalışması sırasında laboratuvar çalışmalarımda tüm aşamalarda bana yardım eden sayın hocam Doç. Dr. Nurinisa ÖZTÜRK'e ve istatistik çalışmalarımda yardım edip tez sürecimi tamamlamamda desteği olan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Kamber KAŞALİ'ye

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, sevgili hemşire arkadaşlarıma ve servisimizde çalışan aile olduğumuz tüm personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni yalnız bırakmayan beni benden çok düşünen dünüm, bugünüm ve geleceğim olan sevgili eşim Basri PÜR'e,

Bugünlere gelmemde çok emeği olan hayatı boyunca çalışıp beni en iyi şartlarda büyüten hakkını ödeyemeyeceğim sevgili babama, hayatın tüm zorluklarına rağmen sürekli bizim için yaşayan yıllarca gurbette çocukları için tek başına mücadele eden dünyanın en güçlü kadını olan, çocuğumu büyüten anneme, çocukluğumun birlikte geçtiği kardeşim Abdullah'a ve evimizin küçüğü bazen benim ablam olduğunu hissettiğim, kızımın en yakın arkadaşı olan kardeşim Hazal'a,

Ve de dünyada ki her şeyin güzelleşmesini sağlayan gözlerinin içi gülen güzel kızım Asya'ma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nurdan PÜR

ÖZET

Diyabetes Mellituslu Hastalarda HIF-1α, MMP-9, IL8 Seviyeleri ile Diyabetik Ayak Ülseri Gelişimi Arasındaki İlişki

Amaç: Diyabetik ayak ülseri oluşumunda HIF-1α, MMP-9, IL8 seviyelerinin erken biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız 15.04.2021 ve 15.04.2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik ve Polikliniğine başvuran hasta ve sağlıklı gönüllü kişileden onam alınarak prosektif olarak yapıldı. Çalışmamıza dahil edilen 90 katılımcı 3 gruba ayrıldı. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde takip edilen diyabetik ayak ülseri tanısı almış 30 hasta (Grup 1), Diyabet tanısı almış ancak diyabetik ayak gelişmemiş 30 hasta (Grup 2), Sağlıklı gönüllü 30 (Grup 3) bireyden oluşmakta idi. Çalışmamız için hastaların gerekli olan bilgileri kayıt altına alındı. Katılımcılardan aldığımız kanın santrifüj edilmesi ile serumundan ELİSA yöntemi ile HIF-1α, MMP-9, IL8 seviyeleri çalışıldı. Çıkan sonuçlar SPSS programına kaydedildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde p değeri 0,05'ten daha küçük sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda HIF-1α, MMP-9, IL8 seviyeleri diğer iki gruba göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı idi. İstatistiksel olarak incelendiğinde MMP-9 ve IL8 düzeyleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı idi(p=0,001). HIF-1a ise grup 1 ile 3 ve grup 1 ile 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı iken grup 2 ile 3 arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu(p=0,001). Diyabetik ayak ülseri olan grupta HIF1-a ile MMP-9 arasında anlamlı negatif orta düzeyde (p=0,038) (r=0,380), HIF1-a ile ESH arasında anlamlı negatif orta düzeyde (p=0,018) (r=0,429), MMP-9 ve ESH arasında pozitif yönde anlamlı orta düzeyde (p=0,044) (r=0,371), ESH ve CRP arasında pozitif yönde anlamlı orta düzeyde (p=0,016) (r=0,438) korelasyon mevcut idi.

Sonuç: Yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre inceleciğimiz 3 parametrenin diyabetik ayak ülserine gidişte biyobelirteç olarak kullanılabilir olduğu görüldü. Diyabetik ayak ülseri oluşumu ile en çok ilişkisi olan parametre HIF-1α idi. Aynı zamanda rutin kullandığımız akut faz reaktanları olan CRP ve PCT'den daha anlamlı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak ülseri, HIF-1α, MMP-9, IL8

ABSTRACT

The Relationship Between HIF-1α, MMP-9, IL8 Levels and Diabetic Foot Ulcer Development in Patients with Diabetes Mellitus

Aim: It was aimed to investigate the usability of HIF-1α, MMP-9, IL8 levels as an early biomarker in the formation of diabetic foot ulcer.

Material and methods: Our study was conducted prospectively by obtaining informed consent from patients and healthy volunteers who applied to Atatürk University Faculty of Medicine, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic and Polyclinic between 15.04.2021 and 15.04.2022. The 90 participants included in our study were divided into 3 groups. It consisted of 30 patients diagnosed with diabetic foot ulcer (Group 1), 30 patients diagnosed with diabetes but without diabetic foot (Group 2), and 30 healthy volunteers (Group 3) followed in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic. The necessary information of the patients for our study was recorded. HIF-1α, MMP-9, IL8 levels were studied by centrifuging the blood taken from the participants and using the ELİSA method from their serum. The results were recorded in the SPSS program and compared statistically. Results with a p value less than 0.05 were considered significant in statistical analysis.

Results: In patients with diabetic foot ulcer, HIF-1α, MMP-9, IL8 levels were higher and statistically significant compared to the other two groups. Statistically, MMP-9 and IL8 levels were statistically significant among all groups(p=0.001). While HIF-1a was statistically significant between group 1 and 3 and group 1 and 2, there was no statistically significant relationship between group 2 and 3 (p=0.001). In the diabetic foot ulcer group, significant negative moderate level between HIF1-a and MMP-9 (p=0.038) (r=0.380), significant negative moderate level between HIF1-a and ESR (p=0.018) (r=0.429), MMP There was a moderately positive correlation between -9 and ESR (p=0.044) (r=0.371), and a moderately significant positive correlation (p=0.016) (r=0.438) between ESR and CRP.

Conclusions: According to the results of the statistical analysis, it was seen that the 3 parameters we examined could be used as biomarkers in the progression of diabetic foot ulcer. The parameter most associated with the formation of diabetic foot ulcer was HIF-1α. It was also found to be more significant than the acute phase reactants we routinely use, CRP and PCT.

Keywords: Diabetic foot ulcer, HIF-1α, MMP-9, IL-8

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), vücuttaki insülin seviyesinin eksikliği veya insülin etkisindeki azalmayla ortaya çıkan kan glukoz seviyesinde yükseklik ile karakterize kronik metabolik hastalıktır. Dünyada her geçen gün sayısı artmakta olan DM sebep olduğu komplikasyonlar nedeniyle önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Kronik hiperglisemi çeşitli doku ve organlar da fonksiyon kaybına neden olmaktadır Özellikle kronik komplikasyonlardan birisi olan diyabetik ayak ülserleri(DAÜ) önemli morbidite ve mortalite sebepleridir (1,2)

DAÜ hastaların hastanede kalış süresininin uzamasına, hastane yatış süresine bağlı olarak maliyet artmasına, minör majör ampütasyonlara sebep olması nedeniyle önemlidir. Tip 1 veya 2 diyabetli hastalarda yaşam boyu ayak ülseri riski yüzde 34'e kadar çıkabilir (3).

DAÜ oluşumunda multifaktöriyel nedenler yer alır; nöropati, travma ve birçok hastada varolan periferik arter hastalığının sebep olduğu hipoksi ana mekanizmalardandır. Diyabetli hastalarda vücut savunma mekanizmalarının bozuk olması ve hipoksi nedeniyle yara iyileşmesi gecikir ve kronik bir yara süreci oluşur (4).

Hipoksi ile indüklenen faktör (HIF), hücresel hipoksik yanıtın önemli bir düzenleyicisidir. Oksijen tarafından regüle edilen HIF-1α ile HIF-1β alt ünitelerinden oluşan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu genler, anjiyogenez, enerji metabolizması, eritropoez ve hücre sağkalımı gibi süreçlerde yer alır ve sonuç olarak hipoksik dokularda oksijen homeostazını destekler. İnflamasyon sırasında HIF yolu epitelyal ve immün hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. HIF'ler diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde rol oynamaktadır.Diyabetik hastalarda HIF-1α disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir (5).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), vücuttaki bazı hücrelerden proenzim olarak salınmaktadırlar. Bunlar fibroblast hücreleri, osteoblast hücreleri, kondrosit hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller gibi çeşitli bağ dokusu hücreleridir. Kemiğin yeniden yapılanması, yaranın iyileşmesi, anjiyogenez, inflamasyon, hücre ölümü, immün yanıt, embriyonik gelişim, organ gelişimi, sinir hücrelerinin oluşumu gibi birçok fizyolojik süreçlerde yer almaktadır.MMP–9; MMP ailesi içinde en büyük üyedir başlıca; bağ dokusu hücrelerinden (nötrofil, monosit ve makrofaj gibi) üretilir. Kronik yaralar DAÜ gibi; aşırı MMP aktivitesinden dolayı yara iyileşmesinin inflamasyon aşamasında durur (6).

IL-8 (CXCL 8) doku makrofajları ve fibroblastlar tarafından üretilen en iyi tanımlanmış kemoatraktanlardan biridir. IL-8, nötrofil yüzey reseptörleri CXCR1 ve CXCR2'yi bağlar ve uyarır, bu da nötrofillerin doku hasarı olan bölgeye hızla ulaşmasını sağlar. Nötrofiller yaraya göç ettiklerinde IL-8 salgılayarak proinflamatuar bir geri bildirim döngüsü oluştururlar. Endotel geçirgenliğini de arttıran IL-8 yara bölgesine inflamatuar hücre girişini daha da teşvik eder. Diyabetik yaralarda ise yaralanmayı takiben lökosit alt kümelerinin toplanması bozulmuştur. Yapılan çalışmalar kemokinlerin ve IL 8'in diyabetik yaralarda aşırı salgısının olduğunu, nötrofillerin sürekli aktivasyonu nedeniyle uzun süren bir inflamatuar yanıta yol açtığı ve normal yara iyileşmesini engellediği bildirilmiştir (7).

Tez çalışmamızda diyabetes mellituslu hastalarda HIF-1a, MMP-9, IL-8 seviyelerinin DAÜ gelişiminde erken biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Diyabetik ayak ülserine gidişin erken belirlenmesi ve bu yönde koruyucu önlemlerin alınması ampütasyonları, tekrarlayan tedavileri, hastaneye yatışları, yüksek maliyeti ve mortaliteyi azaltacaktır. Bu alanda literatüre faydalı olunması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabet, kısmi ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insüline karşı gelişmiş olan ’insülin direnci’ nedeniyle ortaya çıkan, multisistemik tutuluma neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma bozukluğudur. Sık idrara çıkma, çok su içme, aşırı açlık veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, gece idrara çıkma, bulanık görme, sebebi bulunamayan kilo kaybı, geçmeyen tekrarlayan enfeksiyonlar özellikle mantar enfeksiyonları, kaşıntı gibi semptomlarla karakterizedir (8).

2.1.2. Tarihçe

Hiperglisemi semptomları 3000 yıl önce eski Mısırlılar tarafından tanımlanmıştı. "Diyabet" terimi ilk olarak milattan sonra birinci yy’da anadoluda kullanılmaya başlandı. Daha sonra 16.yy’da Thomas Willis tarafından hastaların idrarının ve kanının tatlılığının farkedilmesiyle diabetes mellitus olarak adlandırılmıştı. Diyabet tarihinde, karaciğerin glukozdan glukojen üretimindeki rolünün belirlenmesi ile diyabetin aşırı glikoz üretiminden kaynaklandığı 18.yy da Claude Bernard tarafından ortaya konmuştur (9).

2.1.3. Epidemiyoloji

DM son 30 yılda, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı önemli ölçüde artmış ve dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. 2019 yılında dünya çapında diyabet prevalansının %9,3 ile 463 milyon kişi olduğu, 2030'da %10,2 ile 578 milyon ve 2045'te %10,9 ile 700 milyona yükseleceği tahmin ediliyor. Prevalans kentsel alanlarda kırsal alanlardan ve yüksek gelirli bölgelerde düşük gelirli ülkelerden daha yüksektir (10).

Kore 2020'deki diyabet bilgi formuna göre, 2020'de yaklaşık 4,94 milyon Koreliyi temsil eden 30 yaş ve üstü yetişkinler arasında diyabet prevalansı %13,8 idi. Prevalans 65 yaş üstünde ki yetişkinler arasında %27,6 idi (11).

Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü (TÜSEB) çalışmalarına göre; diyabetli erişkin sayısı dünyada 2030'da 578 milyon ve 2045'te 700 milyon olması bekleniyor. Diyabetlilerin %63'ünün çalışma çağında (20-60 yaş) olması bekleniyor. Diyabetlilerin %79'u düşük-orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. 20-79 yaş diyabetli sayısı tüm ülkelerde artıyor. Türkiye'de de TURDEP-1 ve TURDEP-2 çalışmalarına göre diyabet prevalansı artış göstermektedir. Türkiye'de diyabetlilerin %44,5'i hastalığının farkında değil. Türkiye'de tip1 DM sıklığı yaşa göre standardize T1 DM insidansı: 10,8/100.000/yıl, erkeklerde 10.4/100.000/yıl, kızlarda 11,3/100.000/yıl. TURDEP-2 2010 çalışmalarına göre prediyabet oranı %23,2'dir. 2019'da yetişkin sağlık harcamalarının %10'nu DM oluşturmaktadır (12).

2.1.4. Diabetes Mellitus'un Tanısı

Hastada klasik hiperglisemi semptomları; sık idrara çıkma, çok su içme, sürekli açlık hissi veya iştahsızlık, gece idrara çıkma, halsizlik, çabuk yorulma ve ağız kuruluğu olur. Tip 1 diyabetli hastaların çoğu semptomatiktir ve plazma glikoz konsantrasyonları ≥200 mg/dL'nin oldukça üzerindedir. Daha nadir görülen semptomlar; görme bozuklukları, inatçı tekrarlayıcı enfeksiyonlar özellikle mantar enfeksiyonu ile eşlik eden kaşıntıdır.

Asemptomatik bir bireyde diyabet tanısı (genellikle tip 2 diyabet) aşağıdaki Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2019 kriterlerden herhangi biri ile konulabilir

1. Hiperglisemi semptomları varlığında gün içinde kan şeker ölçümünde glukoz≥200 mg/dL olması
2. 8 saatlik aç kalma sonrası açlık kan glukozunun ≥126 mg/ dL olması
3. HbA1c ≥%6,5 olması
4. 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat bakılan kan glukozunun ≥200 mg/dl olması (13).

Prediyabet: İlerde diyabet geliştirme riski yüksek olması beklenen bireylerdir. Diyabeti taramak ve teşhis etmek için kullanılan testlerin aynısı, prediyabetli bireyleri belirlemek için de kullanılabilir. Prediyabet teşhisi için ADA kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Bozulmuş açlık glukozu (IFG): En az 8 saatlik açlık sonrası pazma glukozunun 100 ila 125 mg/dL arasında olması.
2. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT): 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nde 2. saat ölçülen kandaki glukozunun 140-199 mg/ dl olması
3. HbA1c 'si yüzde 5,7 ila <6,5 olmasıdır (13).

2.1.5. Diyabetin Sınıflandırılması

DM; birden çok tipi olan kronik bir hastalıktır. Başlıca 4 tipe ayrılır; Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve spesifik diyabet formlarıdır (1,14).

Tip1 DM; otoimmün hasara bağlı pankreas beta hücrelerinde harabiyet sonucu oluşan mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. Çocukluk, gençlik döneminde görülen diyabet türüdür. LADA yetişkinlikte görülen otoimmün diyabet türüdür insülin sekresyonunun yavaş kaybı ile ortaya çıkar.

Tip2 DM; göreceli insülin eksikliği veya insüline karşı oluşan direnç sonucu ortaya çıkan yetişkinlerde görülen diyabet türüdür.

Gestasyonel DM; gebelik öncesi diyabet tanısı olmayıp gebelikle birlikte ortaya çıkan ve genelde gebelik sonrası düzelen diyabet türüdür.

Spesifik diyabet türleri;

Ekzokrin pankreas hastalıkları,
İlaç, kimyasal,
Endokrin patolojiler,

Transplantasyon sonrası diyabet,
İnsülin sekresyonundaki genetik defektler (MODY),
Diyabetle ilişkili genetik sendromlar,
Enfeksiyonlar,
Otoimmün aracılı diyabetin nadir formları

2.1.6. Diyabetin Patofizyolojisi

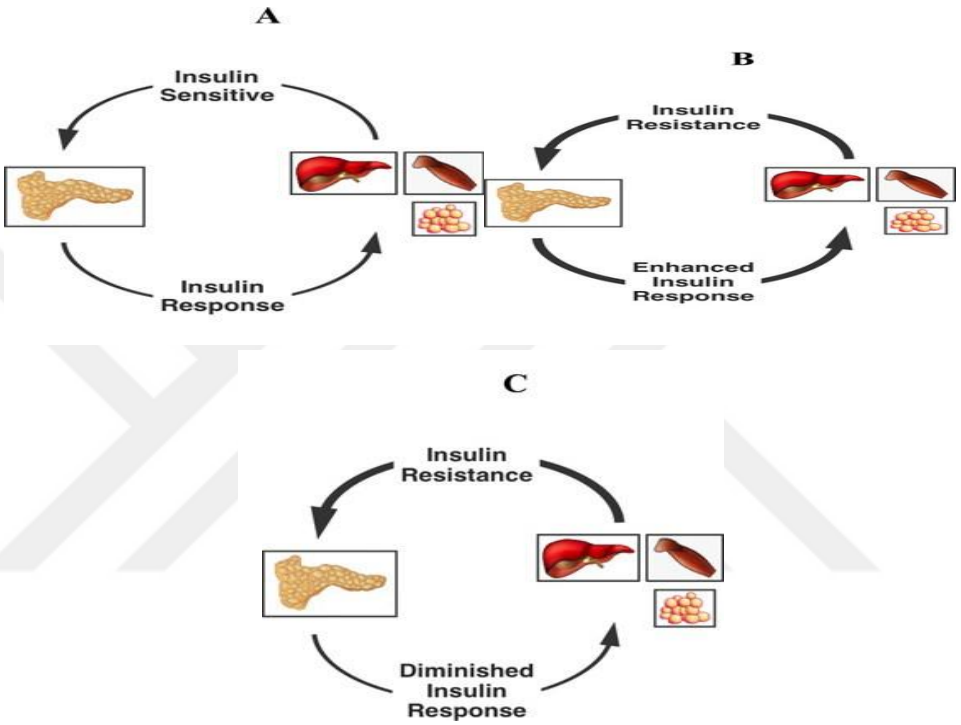
İnsülin, glukoz düzeyi ile ilişkili olarak pankreasın langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilir. İnsülin, glukozun enerji olarak kullanılması için gereklidir. Ayrıca tüm hücrelerin amino asit alımını yağ hücrelerinin yağ asidi alımını, depolanmasını kolaylaştırır. İnsülin, glukozdan glikojen yapımını ve yağ yapan enzimleri uyarır ve glikojenden glukoz oluşumunu ve yağı parçalayan enzimleri baskılar. Eksikliğinde kan şekeri yüksek seyreder.

Tip1 DM pankreasın langerhans adacıklarında insülin üreten beta hücrelerindeki otuimmün hasardan kaynaklanır. Aynı zamanda çevresel faktörlerdende etkilenir ancak genetik durum doğumdan itibaren vardır. Çoklu genlerin polimorfizmlerinin tip1 diyabet riskini etkilediği bildirilmiştir.

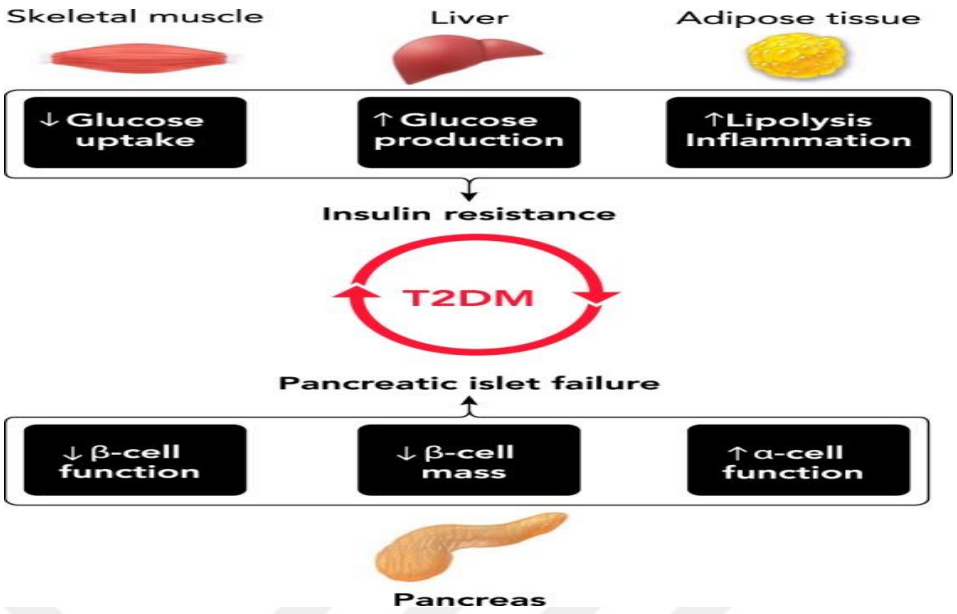
Tip 1 diyabet için majör duyarlılık genleri kromozom 6p üzerindeki HLA bölgesindedir. 6. kromozomunun kısa kolunun DQ bandında taşınır. Bazı genler tip1 DM ile ilişkili bulunmuştur; HLA-DQA1-0301geni, HLA-DQA-0302 geni, HLA-DQB1-0602 geni ve HLA-DQW1.2 geni fakat bu genlere sahip herkeste DM oluşmaz çevresel faktörlerinde etkisi burda daha iyi anlaşılmaktadır. Tip 1 diyabetli bir hastanın yakın akrabalarında yaşam boyu tip 1 diyabet riski belirgin şekilde artar, çocuklarda ortalama yüzde 6, kardeşlerde yüzde 5 ve tek yumurta ikizlerinde yüzde 50'dir. Aile öyküsü olmayan kişilerde yüzde 0,4'tür(15).

T2 DM patofizyolojisi, T1 DM'den çarpıcı şekilde farklıdır. T2 DM, yüksek glukoz seviyesi, insüline karşı direnç ve insülin sekresyonunda göreceli bozulma ile karakterizedir. β-hücre stimülasyonuna yanıt olarak salınan insülin, insüline duyarlı dokular tarafından glikoz, amino asitler ve yağ asitlerinin alımına aracılık eder. Bu

dokularda; aracısı henüz tanımlanmamış ancak muhtemelen beyin ve hümoral sistemler arasındaki entegrasyonu içermesi muhtemel olan insülin gereksinimlerine ilişkin bilgileri adacığa geri bildirir. En yaygın olarak obezitede görüldüğü gibi, insülin direnci mevcut olduğunda, β-hücresi normal glukoz toleransını korumak için insülin çıkışını arttırır.Bununla birlikte, β-hücresi bu görevi yerine getiremediğinde, plazma glukozunda bir yükselme ile sonuçlanır (16).



Şekil 1. Adacık β-hücresi ve insüline duyarlı dokular arasındaki geri bildirim döngüsü. (A) İnsülin, karaciğerde glikoz üretimini baskılamak için ve kas ve yağ dokusunda glikoz, amino asitler ve yağ asitlerinin alımını uyarmak için etki eder. Normal glikoz homeostazını sürdürmek için salınan insülin miktarı, mevcut olan insülin duyarlılığı ile belirlenir. Bu geri bildirime muhtemelen nöronal ve hümoral mekanizmalar aracılık eder, ancak kesin aracılar hala bilinmemektedir. (B) İnsüline duyarlı dokularda insülin direnci geliştiğinde, β-hücresine geri bildirim, normal glukoz toleransını sürdürmek için insülin çıkışını artırmasını sağlar. (C) β-hücresi, insülin direnci varlığında insülin çıkışını artıramadığında, sonuç, yüksek glikoz seviyelerinin gelişmesidir, başlangıçta bozulmuş glukoz toleransı olarak kendini gösterir. β-hücre disfonksiyonu ilerledikçe, glisemide daha fazla yükselme meydana gelir ve nihai sonuç diyabettir (16).



Şekil 2. Tip2 DM Patogenezi (17).

İnsülin direnci, tip 2 diyabette inflamasyon, lipoprotein anormallikleri, hipertansiyon ve sayısız diğer metabolik anormalliklerin oluşumunda önemli bir rol oynayabilir. Artan obezite ve yaş ile prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. 500'den fazla genetik varyant, tip 2 diyabetle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir ve beta hücre işlevi ve insülin etkisinin yollarıyla ilişkilidir. Tip 2 diyabet için çevresel faktörlerde etkilidir çoğu hastada en çarpıcı çevresel risk faktörleri kilo artışı ve azalmış fiziksel aktivitedir. Düşük veya yüksek doğum ağırlığı ve prematürite, tip 2 diyabet geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Çok sayıda ilaç glukoz toleransını bozabilir (18).

2.1.7. DM ve Komplikasyonlar

DM' da ortaya çıkan komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Diyabetin komplikasyonları kabaca akut ortaya çıkan komplikasyonlar ve kronik süreçte meydana gelen komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Kronik komplikasyonlar uzun süreli glukoz yüksekliğinin sonucudur, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardan oluşur. Öncelikle tip 1 DM komplikasyonlarından bahsedip sonrasında akut ve kronik komplikasyonlar ve diğer komplikasyonlardan detaylı bir şekilde bahsedeceğiz.

Tip 1DM'li çocuk ve ergenlerde en sık görülen komplikasyonlar glukoz seviyesinde değişiklikler olabilir hipoglisemi ve hiperglisemi gibi, yüksek glukoz seviyesine bağlı olarak diyabetik ketoasidoz (DKA) ve psikiyatrik problemleri içerir. Kronik komplikasyonlara bağlı uzun vadeli sekellerin patogenezi çocuklukta başlar, ancak bu komplikasyonların klinik belirtileri erişkinlikten önce nadirdir (19).

Kan Glukoz Seviyesine Bağlı Ortaya Çıkan Akut Komplikasyonlar;

Glukoz seviyesinde düşme hipoglisemidir ve çocukluk çağında en sık görülen akut tip 1 DM komplikasyonudur. Hipogliseminin sürekli devam etmesi sonucu nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Glukoz seviyesinde yükseklik ve bunun komplikasyonu sonucu ortaya çıkan diyabetik ketoasidoz, yaygın ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir komplikasyonudur. T1 DM'nin ilk sunumunda mevcut olabilir veya diyabeti olduğu bilinen bir hastada ortaya çıkabilir. Yetersiz insülin düzeylerinden kaynaklanır, bu da ketoasitlerin üretimi ve birikmesiyle birlikte hiperglisemiye ayrıca lipid yıkımına yol açar.

Büyüme;

Çocukların rutin muayeneler esnasında yılda iki defa boy ve kilo ölçümü yapılmalı uygun persantil eğrisinde işaretlenmelidir. Genelde diğer çocuklarla büyüme açısından fark olmaz ancak bazen bozuk şeker kontrolü nedeniyle az kilo alma, kilo verme, büyüme gelişme geriliği, kemik gelişiminin gerilemesi gibi durumlar olmakla birlikte bazen de aşırı kilo alımı ve bunun yaratacağı insülin direnci ile karşılaşılabilir. Aşırı kalori alımı ve/veya yüksek insülin dozları aşırı kilo alımına sebep olabilir.

Otoümmin Hastalıklar;

En yaygın olarak otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı olmak üzere diğer otoimmün hastalıkların gelişme riski vardır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve

Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD), tip 1 diyabetli çocukların otoümmin hastalıklar açısından taranmasını önermektedir.

Psikolojik Bozukluklar;

Diyabet tanısının çocuklar ve ergenler üzerindeki olumsuz psikolojik etkisi ortaya konmuştur ve kendini öncelikle depresyon olarak gösterir. Diğer psikiyatrik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları, madde kullanımı ve kişilik bozukluklarıdır. Genel risk, diyabet başlangıcından beş veya daha fazla yıl sonra en yüksektir

Vasküler Bozukluklar;

Nefropati, hipertansiyon, retinopati, nöropati, kardiyovasküler hastalık, dislipidemidir (19).

Yüksek düzey hiperglisemi ile karakterize olan DM sebep olduğu komplikasyonlar dolayısıyla tüm sistemleri etkileyen bir metabolizma bozukluğudur. Diyabet ve komplikasyonları, hem önemli çevresel hem de genetik bileşenleri olan karmaşık çok faktörlü durumlardır (8).

◊ Akut Dönemde Ortaya Çıkan Komplikasyonlar:

Kan şekerinin düşmesi (hipoglisemi), diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik koma, laktik asidoz

◊ Kronik Dönemde Ortaya Çıkan Komplikasyonlar

1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Nöropati, retinopati ve nefropati

2 .Makrovasküler Komplikasyonlar

Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı

3. Diğer Komplikasyonlar

- Enfeksiyonlar (sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme, sık kandidal enfeksiyon geçirme vb.)
- Gastrointestinal sistem (ishal, kabızlık, gastroparezi)
- Dermatolojik (kaşıntı)
- Genitoüriner sistem (seksüel disfonksiyon)
- Bilişsel işlev bozukluğu, bunama, dikkat bozukluğu, zayıf sözel hafıza ve yürütücü işlevlerde eksiklikler
- Diyabetik ayak enfeksiyonları

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları damar endotelindeki hasar sonucu ortaya çıkar. Hiperglisemi sonucu endotele glukoz girişi artar. Endotel kalınlaşmasına bağlı olarak gözde retinopati böbreklerde nefropati ve sinirlerde nöropati oluşur (20).

***Diyabetik Nefropati:** Diyabetik böbrek hastalığı, genellikle albüminüri ile birlikte ortaya çıkan hiperglisemi nedeniyle azalmış böbrek fonksiyonu ile tanımlanan ilerleyici bir hastalıktır.

***Diyabetik Retinopati:** Diyabetik retinopati, diyabetin sık görülen bir komplikasyonudur. Hastaların yaklaşık %20'sinde diyabet tanısı anında diyabetik retinopati vardır ve genel olarak hastaların %40-45'inde hastalığın seyri sırasında retinopati gelişir. Diyabetik retinopati, retinanın iki ana hücre tipinde işlev bozukluğunu içerir, retinal mikro damar sisteminin endotel hücreleri ve endotel hücre fonksiyonunu desteklemek ve düzenlemek için endotel hücrelerinin altında yatan perisitlerdeki işlev bozukluğu sonucu retinopati gelişir

***Diyabetik nöropati:** Diyabet hastalarının yaklaşık yarısı, diyabetik nöropati olarak bilinen otonom ve periferik sinir sistemlerinde komplikasyonlar yaşar. Çoğu durumda diyabetik nöropati, ellerde ve alt uzuvlarda periferik duyusal sinir uçlarını etkileyerek ağrı, yanma, karıncalanma hissinin yanı sıra uyuşmaya neden olur. Hastalık ilerledikçe alt ekstremitelerdeki motor sinir uçları hasarlanarak denge kaybına ve ayaklarda his kaybı ile uyuşmaya neden olur(21).

DM'de, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar (inmede üç kat artış) ve periferik arter hastalığı belirgin olarak artmaktadır. Ek olarak, koroner arter hastalığı veya myokard enfarktüsü olan diyabetli bireylerin prognozu, diyabetik olmayanlara göre daha kötüdür. Böylece, bilinen tüm kardiyovasküler risk faktörleri kontrol edildikten sonra tip 2 DM, kardiyovasküler ölüm oranını erkeklerde iki kat, kadınlarda dört kat artırır. Diyabette kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarındaki artışın, hipergliseminin diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkili olduğunu göstermektedir. Diyabetik bireylerde makrovasküler hastalık için risk faktörleri arasında dislipidemi, hipertansiyon, obezite, azalmış fiziksel aktivite ve sigara kullanımı yer alır (22).

2.2. Diyabet ve Enfeksiyon

Çoğu çalışma, genel popülasyonla karşılaştırıldığında diabetes mellituslu hastalarda enfeksiyon riskinin arttığını ve enfeksiyonların kötü prognoza sahip olduğunu desteklemektedir, ancak bu riskin büyüklüğü belirsizdir. Enfeksiyonların inavziv olma ihtimali daha yüksektir. Oluşan enfeksiyonar sonucunda hastane yatışı ve buna bağlı olarak da maliyet artmaktadır. Çalışmaların tümü olmasa da çoğu, diabetes mellitusta enfeksiyon riskinin hiperglisemi veya diabetes mellitus kontrolünün olmaması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (23).

Kompleman sistemi, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin parçası ve antikor tetikleyici yanıtların tamamlayıcısıdır. Ana fonksiyonları makrofajlar ve nötrofiller aracılığıyla mikroorganizmaların opsonizasyonunu ve fagositozunu teşvik etmek ve bu mikroorganizmaların parçalanmasını sağlamak olan serum ve yüzey proteinlerinden oluşur. Ayrıca tamamlayıcı aktivasyon ürünleri, B-lenfosit aktivasyonu ve antikor üretimi için ikinci sinyali sağlar (24).

DM'li kişilerin mononükleer hücreleri ve monositleri, lipopolisakkaritler tarafından uyarılmaya yanıt olarak daha az IL-1 ve IL-6 salgılar. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, artan glikasyonun, miyeloid hücrelerin yanı sıra interferon gama (IFN-γ) ve tümör nekroz faktörü (TNF) tarafından IL-10 üretimini engelleyebileceğini göstermektedir. Glikasyon ayrıca miyeloid hücrelerin yüzeyindeki sınıf I majör

histokompatibilite kompleksinin (MHC) ekspresyonunu azaltarak hücre bağışıklığını bozar (25).

Hiperglisemi sırasında polimorfonükleer lökositlerin azalan mobilizasyonu, kemotaksis ve fagositik aktivite meydana gelebilir. Hiperglisemik ortam ayrıca glikoz-6-fosfat dehidrojenazı (G6PD) inhibe ederek, polimorfonükleer lökositlerin apoptozunu artırır. Glikoz taşınması için insüline ihtiyaç duymayan dokularda, hiperglisemik ortam, daha sonra NADPH'yi bir kofaktör olarak kullanarak metabolize edilen hücre içi glikoz seviyelerini artırır. NADPH seviyesinin düşmesi, hücrenin antioksidan mekanizmalarında kilit rol oynayan moleküllerin yenilenmesini engellemekte ve böylece oksidatif strese karşı duyarlılığı arttırmaktadır.Uygun insülin tedavisi ile diyabetik hastalarda immün fonksiyonlar düzelmektedir (26).

Diyabetik hastaları enfeksiyona yatkınlaştırdığı düşünülen konakçıya özgü faktörler şunları içerir: bağışıklık tepkisinin hiperglisemi ile ilişkili bozukluğu, diyabetin uzun dönemde ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyonlarından birisi olan nöropati (duyusal motor ve otonom), *Staphylococcus aureus* ve *Candida spp.* ile cilt ve mukozal kolonizasyon ve periferik arter hastalığıdır. Nötrofil kemotaksisi ve vasküler endotele bağlılık, fagositoz, hücre içi bakterisidal aktivite, opsonizasyon ve hücre aracılı bağışıklığın tümü, hiperglisemili diyabetiklerde baskılanır (27).

Vasküler hastalık diyabette sık görülür. Vasküler yetmezlik sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi sonucu lökosit aktivitesi için gerekli oksijen yokluğuna bağlı olarak bakterisidal aktivite bozulur ve bir yandanda oksijensiz ortamda üremesi devam eden mikroorganizmalar çoğalmış olur. Diyabete bağlı vasküler hastalık, lokal inflamatuvar yanıtı ve antibiyotiklerin emilimini de bozabilir (28).

Diyabetle ilişkili periferik nöropatisi olan hastalarda küçük lokal travma, deri ülserlerine neden olabilir ve bu da diyabetik ayak enfeksiyonlarına yol açar. Bu tür hastalarda deri lezyonları genellikle ya fark edilmez ya da enfeksiyon ortaya çıkana kadar görmezden gelinir (29). Diyabetle ilişkili otonom nöropatisi olan hastalarda idrar retansiyonu ve staz gelişebilir, bu da idrar yolu enfeksiyonları geliştirmeye yatkın hale getirir (30).

Diyabetli hastalarda, özellikle günlük insülin enjekte edenlerde, sıklıkla S. aureus ile burun ve deri kolonizasyonu asemptomatiktir. Kolonizasyon, kutanöz veya insizyonel stafilokok enfeksiyonlarının yanı sıra geçici bakteriyemiye zemin hazırlayabilir ve bu da daha sonra hasarlı kas gibi uzak bölgelerde enfeksiyona neden olabilir (31).

Candida albicans ile mukoza kolonizasyonu da yaygındır. Zayıf glisemik kontrolü olan diyabetli kadınlar, normoglisemik kadınlara göre vulvovajinal kandidiyaza daha yatkındır. Özellikle, T2 DM'li kadınlar, albicans olmayan *Candida spp.*'lere eğilimli görünmektedir (32).

Diyabetikleri enfeksiyona yatkın hale getiren organizmaya özgü birkaç faktör vardır; *C.albicans*'ın ağız veya vajen epiteline tutunmasını yüksek glukoz ortamında seviyesi yükselen proteinler artırır. Bu adezyon, sırayla fagositozu bozar ve organizmaya konakçıya karşı bir avantaj sağlar. Keton redüktazlar , mukormikoza neden olan Rhizopus türlerinin, ketoasidozlu diyabetik hastalarda tipik olarak mevcut olan yüksek glukozlu, asidik koşullarda gelişmesine izin verir (33). Diyabet, endemik bölgelerde melioidosis edinme riskiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu enfeksiyonu geliştiren hastalarda en yaygın risk faktörüdür. Bu eğilimin birçok nedeninden biri, diyabetik hastalarda *Burkholderia pseudomallei*'nin makrofaj öldürmesinin bozulmuş olmasıdır (34). Gelişmiş glikasyon son ürünleri şeker hastalarında zamanla birikir. Bir fare modelinde birikmiş son ürünler, üropatojenik *Escherichia coli* izolatlarının mesane ürotelyumuna bağlanmasını güçlendirerek, muhtemelen diyabet hastalarının bu organizma ile alt üriner sistem enfeksiyonlarına duyarlılığını artırır (35).

Tablo 1. DM ile ilişkili major enfeksiyonlar (26).

DM ile ilişkili majör enfeksiyonlar
1.Solunum Yolu Enfeksiyonları -*Streptococcus pneumonia* -İnfluenza -*Mycobacterium tuberculosis* 2.Üriner Sistem Enfeksiyonları -Asemptomatik bakteriüri -Fungal sistit -Perinefrik abse -Bakteriyel pyelonefrit -Amfizematöz sistit -Amfizematöz pyelonefrit
3. Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Enfeksiyonları -*Helicobacter pylori* enfeksiyonu -Oral ve özefagial kandidiyazis -Hepatit B -Hepatit C -*Enterovirüs* -Amfizematöz kolesistit
4.Cilt ve Yumuşak Dokuda Meydana Gelen Enfeksiyonlar -Diyabetik ayak enfeksiyonları -Fornuier gangreni -Nekrotizan fasiit -Follikülit, fronkül, selülit
5.Baş ve Boyun Enfeksiyonları -İnvaziv eksternal otit -Rinoserebral mukormikozis

Diyabet kronik multisistemik bir hastalık olduğundan bu hastalar için önerilen aşılar vardır. Yıllık mevsimsel influenza aşısı tercihen ekim veya kasım ayında, öncelikle konjuge form olmak üzere pnömokok aşısı sonrasında polisakkarit pnömokok aşı uygulanması ve hepatit B aşısı 50 yaş üstü ise herpes zoster aşısı yapılması önerilmektedir (36).

2.3. Diyabetik Ayak

2.3.1. Tanım

Diyabetik ayak ülseri (DAÜ) diyabeti olan hastalarda ayaktaki herhangi bir lokalizasyonda cilt bütünlüğünü bozan bütün yaralanmalar olarak tanımlanmaktadır.

DM hastalarının hayatları boyunca diyabetik ülser geliştirme riskine bakılınca %25-34 gibi bi oran tespit edilmiştir. Travmatik olmayan ampütasyonlar için en büyük riski oluşturur. Amputasyon oranı sağlıklı popülasyona oranla 15 kat fazladır (37).

Diyabetik ayak enfeksiyonunun (DAE) en basit hali ile tanımı DM'lu bir hastadaki ayaktaki dokularda veya cilt yüzeyinde meydana gelen enfeksiyonların tümüdür. Bu tanım içerisinde parmak iltihabı olan paronişi, subkutan dokunun iltihabı olan selülit, cilt altı kas dokusunun iltihabı olan myozit, cilt altı koleksiyon, abse, nekrotizan fasiit, septik artrit, tendinit ve osteomiyelit yer almaktadır. Klinik olarak DAE tanımı ise pürülan akıntı ile birlikte inflamasyonun göstergesi olan ağrı,hassasiyet, ısı artışı, kızarıklık ve şişlikten en az iki tanesinin varlığı ile tanınabilir ve bütün ülserler mikrobik ve enfekte olmayabilir (37).

Diyabetiklerde uzun dönemde nöropati gelişmektedir. Bunlar motor nöropati, duyusal nöropati ve otonom nöropatidir. Bu üç nöropatinin sonucu olarak, ayakta his kaybı olur ve travmalara karşı açık bir hâl alır hissedilmeyen travmalar sonrası hastada ülserler ve bazende enfeksiyonlar meydana gelmektedir (37).

2.3.2. Epidemiyoloji

Diyabetli hastalarda yaşam boyu ayak ülseri riski yüzde 25 ile 34'e kadar çıkmaktadır. Birleşik Krallık'ın kuzeybatısındaki toplum tabanlı bir çalışmada, diyabetli kişilerde tarama sırasında tespit edilen aktif ayak ülserlerinin prevalansı %1,7 ve yıllık insidans %2,2 idi. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2015 yaygınlık verilerine göre, her yıl dünya çapında diyabetli 9,1 ile 6,1 milyon kişide ayak ülserlerinin geliştiği tahmin edilmektedir. Diyabetli kişilerin %3,1 ile 11,8'i veya dünya çapında 12,9 milyon ile 49 milyon kişi ve yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 1 milyon ile 3,5 milyon kişinin ayak ülserasyonu öyküsü vardır. Avrupa kökenli hastaların ayak ülseri ve ampütasyon riskleri en çoktur. Ayak lezyonları riski hem yaş hem de diabetes mellitus süresi ile artar. Ek olarak, erkek hastalarda ülser gelişme riski kadın hastalara göre 1,6 kat fazladır. Önceden ülseri veya amputasyonu olan diabetes mellituslu hastalar, gelecekte ayak problemleri açısından en yüksek riske sahiptir (38).

Dünya çapında travmatik olmayan alt ekstremite amputasyonlarının yaklaşık %40 ile %60'ına diyabetik komplikasyonlar neden olur ve bu amputasyonların %80'i diyabetik ayak ülserini takip eder. Önceki çalışmalar, diyabetin neden olduğu amputasyonların (majör ve minör amputasyonlar dahil) yüksek mortalite oranına sahip olduğunu ve 5 yıllık sağkalım oranının %41 ile %48 olduğunu göstermiştir. Minör amputasyonlu hastalarda bile 5 yıllık sağ kalım oranı sadece %59'dur (39).

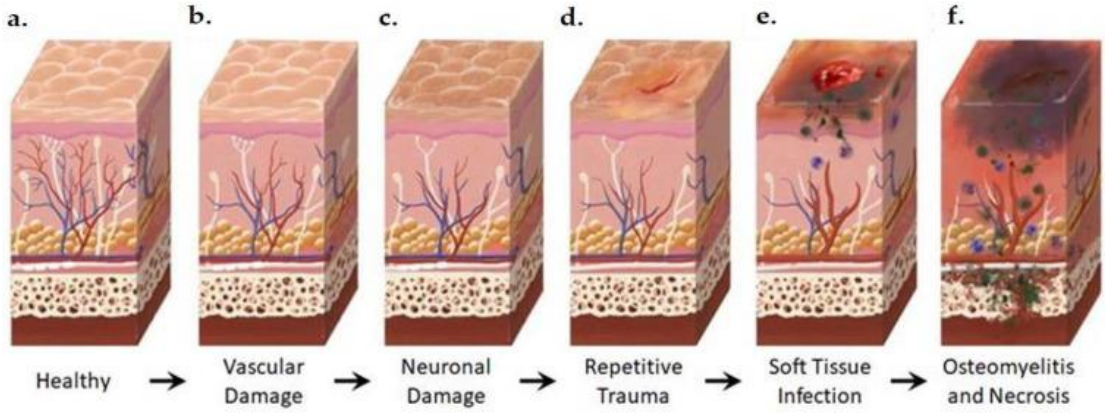
Türkiye'de genel prevalans %3,1; cinsiyet olarak ayrı ayrı bakıldığında erkeklerde %4,5 kadınlarda ise %3,5'tur. Diyabetik ayak ülserinin yıllık insidansı ise %2 ile 5 arasındadır ve hayat boyunca diyabeti olan bir kişi de DAÜ gelişme riski %15-25 arasındadır (40).

Çeşitli risk faktörleri ülser ve ampütasyonun habercisidir. Ayak ülserine bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için risk faktörlerinin erken tanınması ve yönetimi önemlidir. Çoğu öyküden veya fizik muayeneden kolayca tanımlanabilir. En önemli risk faktörleri şunlardır; önceki ayak ülseri, nöropati, ayak deformitesi, periferik damar hastalığıdır (41).

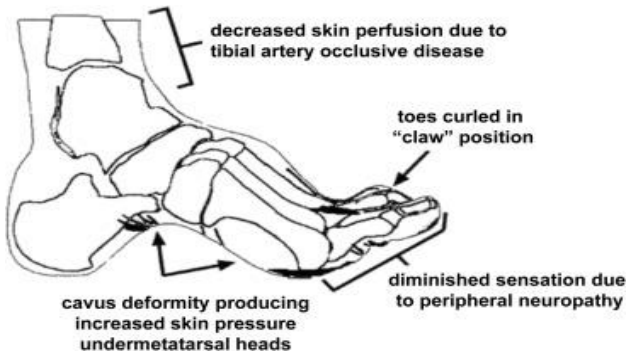
2.3.3. Patogenez

Diyabetik ayak ülserleri yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Gelişimi için önemli risk faktörleri arasında nöropati, periferik vasküler hastalık ve zayıf glisemik kontrol yer alır. Uzun süreli kan şeker yüksekliği, ileri glikasyon son ürünleri ve sitokinlerin ortaya çıkmasına yol açar ve sinir hücreleri oksidatif strese maruz kalır duyusal, otonomik ve motor nöropati ortaya çıkar bu nöropati; simetrik bir polinöropatidir. Duyusal nöropati ortamında, ağrı ve sıcaklık algısında azalma vardır; bu nedenle, birçok hasta ayaktaki yaralanmanın varlığını fark edemez. Otonom nöropati, ter salgısını azaltarak mikroorganizmaların girişini kolaylaştıran kuru, çatlamış cilde neden olabilir. Ek olarak, motor nöropati, basınca bağlı yumuşak doku hasarına yol açan ayak deformitelerine yol açabilir. Periferik arter hastalığı, ülserlerin ve enfeksiyonların iyileşmesi için gerekli olan kan akışını bozabilir. Hiperglisemi nötrofil fonksiyonunu bozar ve konak savunması azalmaktadır. Tüm bu olaylar

sonucunda kronik iyileşmeyen yara sebebi olan DAÜ'leri ve sonrasında da DAE'ları ortaya çıkmaktadır (42).



Şekil 3. Diyabetik Ayak Patofizyolojisi ile İlişkili Anatomik Değişiklikler. Diyabetik nöropati, artmış ülserasyon, enfeksiyon ve amputasyon riski ile ilişkili çok yönlü bir polinöropatidir.
Uzun süreli hiperglisemi, daha önce sağlıklı olan dokudaki (a) kan damarlarının endotelyal astarına zarar vererek dolaşımın bozulmasına (**b**) yol açar. Yeterli damar desteği olmadan sinirler ölür ve ter salgıları azaldıkça cilt kuru ve çatlayabilir (**c**). Yaralanma durumunda, nöronal iskemiye bağlı olarak ayaktaki uyuşma, bir süre hakaretlerin fark edilmemesine neden olabilir (**d**). Kurumuş derideki çatlaklar mikroorganizmaları barındırabilir ve bu da yara enfeksiyonu olasılığını artırır. Travma bölgesinin ilk mikrobiyal istilası inflamasyona, vazodilatasyona ve yumuşak doku nekrozuna yol açar (**e**). Azalan vaskülarizasyon, enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisini tehlikeye atar ve iyileşme süresini uzatır. Genellikle gecikmiş bakım veya etkisiz tedavi nedeniyle enfeksiyon devam ederse, mikroplar kemik dokusunu istila ederek osteomiyelite ve kemik deformasyonuna (**f**) yol açabilir *(43)*.



Şekil 4. Diyabetik ayak oluşumuna neden olan mekanizmalar (44)

Sürekli hiperglisemi birçok dokuda hasara yol açmaktadır bu hasarı yaptığı mekanizmalar; periferik sinir hücrelerinde tespit edilen poliol yolu ve artan poliol yolu akışıdır; indirgenmiş glutatyon miktarını azaltarak hücre içi oksidatif strese duyarlılığı arttırır bir diğeri de ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) artmış hücre içi üretimidir bu da vasküler patolojilerin oluşmasına neden olur,diğer bir mekanizma ise protein

kinaz c (PKC) aktivasyon yoludur ve bunun sonucundada endotel disfonksiyonu, vasküler permeabilitede artış ve dolayısıyla vaskülopati gelişir, son mekanizma ise hücre hasarına yol açan heksozamin yolu aktivasyonudur, bu yolunda aktivasyonu sonucu vaskülopati ortaya çıkar. Sürekli hiperglisemiden zarar gören tüm hücrelerde reaktif oksijen türleri(ROS) artar üretilen reaktif oksijen türleri, nitrik oksit sentaz ve prostasiklin sentaz enzimlerini inhibe eder ve sonuçta vaskülopati gelişir (45).

2.3.3.1. Diyabetik Nöropati

Diyabetin geç görülen komplikasyonudur. ABD'de diyabetli erişkinler arasında tahmin edilen periferik nöropati prevalansı %28'dir. Diyabetik periferik nöropatinin sonuçları yıkıcı olabilir ampütasyonların en büyük sebebi nöropatidir. Diyabetli kişilerin yaklaşık %50'sinde yaşamları boyunca bir ayak ülseri gelişir. Ek olarak, nöropatik ağrı ve duyu azalması, düşmeler, yaşam kalitesinde bozulma, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlamalar ve depresif belirtiler gibi komplikasyonlarada neden olabilir. Hiçbir klinik semptomu olmayan hastada nöropati gelişmiş olabilir (46).

Diyabetiklerde uzun dönemde ortaya çıkan nöropati motor nöropati, duysal nöropati ve otonom nöropati olmak üzere üç farklı şekilde gözlenir. Tüm diyabetik nöropatilerin %75'ini oluşturan distal simetrik polinöropatidir. %66 alt ekstremitelerde, genelde bilateral, kronik ve distal yerleşimli olup çorap şeklinde tutulum izlenir. Hastaların %10 ile 30'unda nöropatik ağrı semptomları olur. Ağrı, yakıcı veya saplayıcıdır, beraberinde uyuşukluk ve hiperestezi eklenebilir. Genelde geceleri daha kötüdür. Genelde alt ekstremitededir ancak bazı hastalarda eller de etkilenebilir (47).

Diyabetik periferik nöropatinin atipik formları mevcuttur. Mononöropatiler diyabetle yakından ilişkilidir ve medyan, ulnar, radyal veya ortak peroneal sinirleri etkileme eğilimindedir. Kranial sinir tutulumu son derece nadirdir ve genellikle III, IV, VI veya VII. kraniyal sinirleri etkileyen akut mononöropati olarak ortaya çıkar. Diyabetik radikülopatiler tipik olarak lumbosakral pleksusu tutar ve esas olarak tek taraflı uyluk ağrısı ve ardından gelen motor zayıflıkla kilo kaybı şeklinde ortaya çıkar. Tedaviye bağlı nöropati, aşırı metabolik düzensizlik dönemleri sonucunda veya

glisemik kontrolde ani değişim olmasını takiben hastalarda ortaya çıkan nadir iatrojenik olaydır. Diğer diyabetik nöropatiler, kardiyovasküler, gastrointestinal ve ürogenital sistemleri etkileyen otonomik nöropatileri içerir (48).

Diyabetik periferik nöropatinin, oksidatif stres ve inflamasyondan kaynaklanan sinir disfonksiyonu ve hücre ölümünden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hiperglisemi, dislipidemi ve insülin direncinin tümü metabolik yolakların düzensizliğine katkıda bulunur, böylece mitokondriyal ve sitozolik reaktif oksijen türleri birikir. Sonuç olarak bu aksonal enerji depolarının kaybına ve aksonal yaralanmaya yol açarak periferik nöropati gelişmesine sebep olur (49).

Yaş, diyabet süresi ve glukoz kontrolüne ek olarak, diyabetik periferik nöropati kardiyometabolik hastalıklarlada bağlantılıdır ve yüksek trigliserit seviyeleri, vücut kitle indeksi, sigara ve hipertansiyon gibi değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilidir (50).

Amputasyona yol açan ayak ülseri geliştirme riski en yüksek olan diyabetik periferik nöropatili hastalar arasında önceden ayak ülseri öyküsü, önceden var olan ayak deformiteleri, periferik arter hastalığı, sigara kullanımı, görme bozukluğu ve bozulmuş glukoz seviyeleri yer alır (51).

Motor nöropati sonucu motor nöronlarda hasar meydana gelir ve ayak kaslarındaki atrofi tetiklenmiş olur ve ayak anatomisinde osteomiyelite neden olan değişiklikler meydana gelir çeşitli ayak deformiteleri Charcot ayağı, çekiç başlı ayak ve pençe ayak oluşur. Pençe ayak deformitesi ayaktaki kas zayıflamaları sonucu özellikle fleksor kasların ekstansor kaslara göre daha fazla zayıflaması sonucu meydana gelir. Kas dokusunun yapısındaki değişim sonucu yağ doku metatars başlarından çekilir ve basınç metatars başlarının altına toplanmış olur. Bunun sonucunda ülserasyon riski artar (4).

Diyabetik ayakta sıklıkla görülen deformiteler; çekiç ve pençe parmak, halluks valgus, bunion tailor’s, ön bölüm veya arka bölümde varus veya valgus, 1.parmak

plantar fleksiyonu veya dorsifleksiyonu, ekin, charcot ayağı, önceki amputasyonlar sonucu meydana gelen değişikliklerdir (52).

Duyusal nöropati, ekstremitelerde bulunan duyusal sinirlerin yıkımına neden olur ağrı duyusu kaybolur. Ayakta tekrarlayan yaralanmalar, cilt bütünlüğünün bozulmasına neden olarak kronik ülser oluşumuna sebep olur ve iyileşmemiş yara mikrobiyal giriş yolunu oluşturur. Uygun olmayan ayakkabılar, ısıya maruz kalma ve yabancı maddeler nedeniyle yaralanmaların neden olduğu ülserlere yol açar (53).

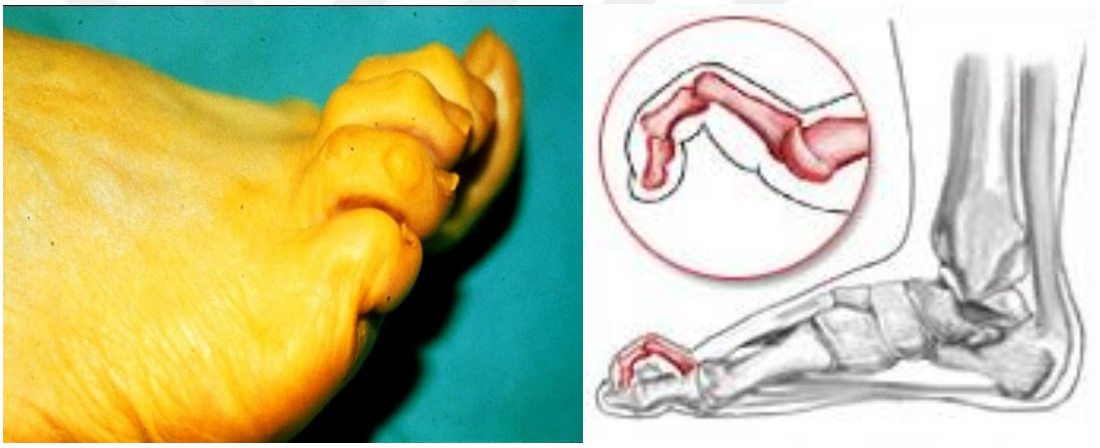
Otonomik nöropati ayaktaki ter ve yağ bezlerinin fonksiyonlarında bozulmaya yol açar, bu da cilt kuruluğuna ve çatlaklara yatkınlığa yol açar. Sonuç olarak, ayaktaki doğal nem oluşum yeteneği kaybolur, üzerini örten deri kurur, çatlar ve enfeksiyon oluşumuna açık hale gelir. Nöropatiye bağlı motor, duyusal ve otonomik işlevlerdeki bozukluklar cilt bütünlüğünün kaybına yol açar. Nöropati ayağı enfeksiyona açık hale getirir (54).



Şekil 5. Akut Charcot nöroartropatisine örnekler (55).



Şekil 6. Diyabet ve Charcot artropatisi olan hasta, orta ayağın kemerinin çökmesi ve yerini kemik çıkıntısının almasıyla karakterize edilir (ok). Bu ağrısız duruma, küçük kas kaybı, azalmış duyum ve ağırlık taşımanın kötü dağılımı dahil olmak üzere çeşitli faktörler katkıda bulunur(3).



Şekil 7. Pençe ayak deformitesi (claw toe) (56)



Şekil 8. Çekiç parmak deformitesi(hammer toe) (57)



Şekil 9. Halluk valgus deformitesi (58)

2.3.3.2. Vaskülopati

DM, tüm kardiyovasküler hastalık türleri için önemli bir risk faktörüdür. DM aynı zamanda alt ekstremite arterlerinde ateroskleroz olarak tanımlanan periferik arter hastalığı (PAH) için güçlü bir risk faktörüdür. PAH'ın DAÜ ve DAE olan hastaların %40'ında meydana geldiği tahmin edilmektedir. Alt ekstremite revaskülarizasyonu uygulanan PAH hastalarının yaklaşık yüzde 50'sinde eşlik eden DM vardır. Bir alt ekstremitede ekstremiteyi tehdit eden kronik iskemisi olan DM'li hastaların yaklaşık yarısında beş yıl içinde karşı taraftaki alt ekstremitede ekstremiteyi tehdit eden iskemi gelişeceği tahmin edilmektedir. İleri yaş, sigara, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalığı PAH için bilinen risk faktörleridir. Diyabete özgü risk faktörleri ise diyabet süresi, şiddeti, ırk ve cinsiyettir Hiperglisemi vaskülopati gelişimine neden olan ateroskleroz ve mikrovasküler komplikasyonlar için bağımsız risk faktörüdür (59).

Vasküler hastalık, diyabetik ayağın patolojik temeli haline gelen alt ekstremitelerde kan akışının azalmasına ve hatta tıkanmasına neden olur. Diyabetin neden olduğu başlıca damar hastalığı esas olarak aterosklerozdur. Ana nedenler arasında hiperlipidemi, hiperglisemi, insülin direnci, hemaglütinasyon anormallikleri, kan akışındaki değişiklikler vb. yer alabilir. Diyabetik hastalarda ateroskleroz oluştuğunda plak daha fazla kalsiyum içerir, inflamatuar belirteçlerin ekspresyonu artar ve bu durum özellikle ayak olmak üzere daha distal kısımdaki kan damarlarını etkiler. Damar tıkanıklığı sonrası kollateral dolaşımın oluşturulması daha zordur.

Diyabetik ayak ülseri riski, diyabetik periferik arter hastalığından sonra önemli ölçüde artmıştır ve genellikle ülser ortaya çıkana kadar asemptomatiktir. Ayrıca, kan akışının azalması sadece yara iyileşmesinin bozulması ve enfeksiyon oluşumuna neden olmakla kalmaz, aynı zamanda ayakta yeni lezyon olasılığını da artırır (60).

2.3.3.3. Charcot Artropatisi

Diyabetik bir nöroartopatidir. DM'lu hastalarda bir eklemde duyu kaybı kronik, ilerleyici ve yıkıcı artropati ile sonuçlanabilir. Bu durumun patogenezi belirsizliğini korumaktadır; periferik damar bozukluğu, otonomik nöropati ve kemiğin metabolik anormalliklerinden kaynaklanan mekanik ve vasküler faktörlerin kombinasyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Nöroartropati, genel diyabetik popülasyon arasında yaygın değildir (61).

Klinik belirtiler değişkendir, ancak hastalar klasik olarak ayak veya ayak bileği üzerinde ani başlayan tek taraflı sıcaklık, kızarıklık ve ödem ile başvururlar ve sıklıkla küçük bir travma öyküsü vardır. Bazen hastalar bunun yerine aylar veya yıllar içinde sinsi şişlik ile yavaş ilerleyen bir artropati ile başvururlar ve bazen tekrarlayan akut ataklar meydana gelebilir. Diyabetik hastalarda en sık tutulan eklemler tarsus ve tarsometatarsal eklemlerdir, bunu metatarsofalangeal eklemler ve ayak bileği takip eder (62).



Şekil 10. Charcot artropatisi klinik görünüm (62).

Enfeksiyonla komplike olmayan diyabetik (Charcot) nöroartropatili hastalarda, beyaz küre sayısı normal olmalı ve akut faz reaktanları hastanın yaşı, cinsiyeti ve vücut ağırlığına uygun olmalıdır. Sinoviyal sıvı elde edilirse steril olmalı, mikroskopide kristal veya organizma olmamalı ve kültürde üreme olmamalıdır. Radyografik bulgular, artropatinin evresine ve bölgesine bağlı olarak değişkendir. Erken akut hastalıkta, düz film radyografik değişiklikleri hafif veya nonspesifik olabilir, sadece yumuşak doku şişmesi, eklem boşluğu kaybı veya osteopeniyi gösterebilir. Daha sonraki aşamalarda, kemik rezorpsiyonu ön ayakta baskın olabilir, bu da falanksların osteolizine ve metatars başlarının kısmen veya tamamen kaybolması veya falanks ve metatarsal şaftların "kalemle işaretlenmesi" dahil olmak üzere çeşitli başka değişikliklere yol açabilir. Orta ayak ve arka ayakta kemik parçalanması, skleroz, yeni kemik oluşumu, subluksasyon ve çıkık meydana gelme olasılığı daha yüksektir. Tanı, hastalığın evresine bağlı olarak karakteristik semptomların, fiziksel ve radyografik bulguların varlığına dayanır (63).

2.3.3.4. İmmün Fonksiyonlarda Bozukluk

Hiperglisemi dolayısıyla nötrofil kemotaksisi ve vasküler endotele tutunma, fagositoz, hücre içi bakterisidal aktivite, opsonizasyon ve hücre aracılı bağışıklığın tümü diyabetik hastalarda baskılanmıştır.

Vasküler hastalık diyabette sık görülür. Vasküler yetmezlik sonucu dokularda meydana gelen hipoksi sonucu lökositlerin oksijene bağlı olarak gerçekleşen bakteri öldürme fonksiyonu azalır aynı zamanda oksijensiz ortamda artış gösteren organizmaların büyümesine sebep olur. Diyabete bağlı vasküler hastalık, lokal inflamatuvar yanıtı ve antibiyotiklerin emilimini de bozabilir. *S. aureus* ile burun ve deri kolonizasyonu, *C.albicans* ile mukoza kolonizasyonu da yaygındır. Bu kolonizasyon sonucu biyofilm tabakası oluşur ve yara kapanması engellenmiş olur kronik yaralar meydana gelir (27).

2.3.3.5. Metabolik Problemler Nedeniyle Uygun Olmayan Yara İyileşmesi

Dokuda ki hasar sonucunda hücreler tarafından yara iyileşmesi süreci başlatılır.bu süreçte; keratinositler, fibroblastlar, makrofajlar, endotelyal hücreler ve trombositler rol alır. Yara iyileşmesi süreci; hücrelerin göçü ve sonrasında gerekli olan anjiyogenez için endotel hücrelerinin alınmasını içerir. Yara iyileşmesinin devam etmesi için sitokinler ve büyüme faktörleride gereklidir. Hemostaz sağlandıktan sonra, akut yaralar normal olarak üst üste binen inflamasyon, epitelizasyon, fibroplazi ve olgunlaşma ile iyileşir.

Kronik yaralar ise yara iyileşme evrelerinden birinde, genellikle inflamatuar evrede durur ve daha fazla ilerleyemez. İyileşme sürecini bozan hastalık durumları olan hastalarda cerrahi yaranın iyileşmesi de gecikebilir veya uzayabilir (64).

Yara iyileşmesi aşamaları

1. Hemostaz: Öncelikle yara içerisinde bulunan küçük damarlar tarafından sağlanmaya çalışır bu damarlarda meydana gelen vazokonstrüksiyon sayesinde hemostazın ilk basamağı sağlanır. Sonrasında yaraya trombositler gelir fibrin oluşması için gerekli olan pıhtılaşma işlemleri başlamış olur. Açığa çıkan sitokinler ve büyüme faktörlerininde sayesinde fibrin doku meydana gelir ve yarayı sabitleştirir ve geçici bir iskelet meydana gelmiş olur.
2. İnflamasyon: İnflamatuar faz, genelde birkaç gün içinde tamamlanmış olur. Ancak enfeksiyon veya yara iyileşmesinde bozukluk söz konusu ise bu süreç uzamaktadır. Kronik yaralarda, normal iyileşme süreci genellikle bu inflamatuar aşamada durur. Nekrotik doku, yabancı madde ve bakterilerin varlığı, iltihaplanma dengesini değiştiren ve yukarıda açıklanan sitokinlerin işlevini bozan matris metaloproteazların anormal üretimi ile sonuçlanır.
3. Epitelizasyon: Migrasyon olarak da bilinmektedir; oluşan fibrin iskeletteki hücrelerin çoğalması ve epitel hücre göçü anlamına gelmektedir. Proliferasyon, tek tek hücreler benzer tipteki hücrelerle çevrilinceye kadar devam eder. Primer olarak kapatılmayan yaralarda epitelizasyon süreci daha

zordur. Bu süreç, yara kenarında veya tabanında biyofilm ve yaşlanmış hücrelerin varlığıyla daha da bozulabilir. Biyofilm, bakteriler tarafından üretilen, yara tabanına geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanan, iltihabı teşvik eden ve epitelizasyonu bozan hücre dışı bir matristir. Yara kenarındaki epitel hücreleri de yaşlanabilir veya mitotik olarak inaktif hale gelebilir ve proliferasyon süreci için gerekli olan DNA replikasyonunu gerçekleştiremez hale gelebilir.

4. Fibroplazi**:** Fibroplazi aşamasında fibroblast proliferasyonu, temel madde birikimi ve kollajen üretimi meydana gelir. Fibroblastlar ilk gün yarada bulunurlar. Pıhtıdaki fibrin matriksine bağlanırlar, çoğalırlar ve glikoprotein ve mukopolisakkaritleri üretirler. Fibroblastlar ayrıca, kasılabilen düz kas hücrelerinin özelliklerine sahip olan ve beşinci günde yarada bulunan, miyofibroblastlar olarak adlandırılan kasılma proteinlerini üretirler. Yaranın kenarlarının birbirine çekilmesi doku hareketliliğine bağlıdır. Fibroblastlar ayrıca vücudun ana yapısal proteini olan kolajeni sentezler. Kollajen üretimi de ikinci günde başlar. Kollajen üretimi en az altı hafta devam eder. Ortaya çıkan kollajen anjiyogenez oluşumunu uyarır.
5. Olgunlaşma: Olgunlaşma aşamasının temel unsurları arasında kollajenin çapraz bağlanması, kollajenin yeniden şekillenmesi, yara kontraksiyonuna ile kasılma sonucu yara ağızlarının yaklaşması ve yeniden derinin şekillenmesi yer alır. İyileşmiş yaranın sağlamlığı alt birimlerin birbirine bağlanmasına bağlıdır (65).

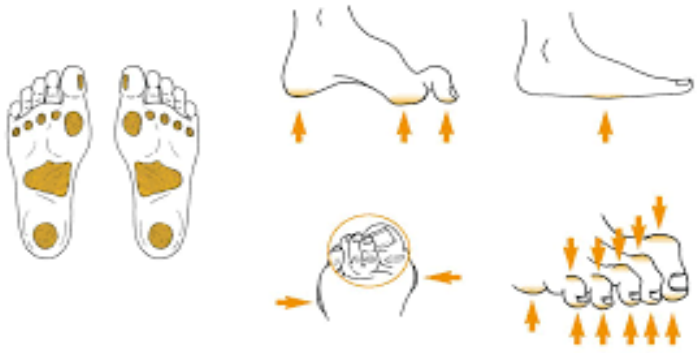
Diyabetli hastalarda kronik ülserasyon, diyabetik nöropati, otonomik disfonksiyon ve vasküler yetmezliğin bir kombinasyonuna bağlı olarak çok faktörlüdür. Çok sayıda faktör, diyabetli hastalarda bozulmuş yara iyileşmesine neden olur. Bunlar, azalmış veya bozulmuş büyüme faktörü üretimi, makrofaj fonksiyonu, kollajen birikimi, epidermal bariyer fonksiyonu, granülasyon dokusu miktarı, keratinosit ve fibroblast göçü ve proliferasyonu, arasındaki anormal dengeyi içerir (66).

Hiperglisemi de reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna yol açarak yara iyilemesini bozar. Diyabetes mellituslu hastalarda bozulmuş glukoz metabolizması

nedeniyle hastaların kan glukoz seviyesindeki yükseklikten ötürü yarada normal iyileşme süresi olmaz inflamasyon süreci uzar, aynı zamanda var olan doku hipoksisi, dolaşım bozuklukları, nöropati ile de normal yara iyileşmesi gerçekleşemez. Ayrıca yüksek glukoz epidermisin asıl hücresi olan keratinosit hücrelerinin göçünü ve çoğalmasınıda engelleyerek yetersiz doku onarımına sebep olmaktadır. Bir başka neden de fibroblastların proliferasyonunda ve göçünde azalma ve apopitozunda ise artış olmasıdır. Tüm bunların sonucunda yara iyileşmesinde gecikme olur (67).

Uzamış inflamatuar aşama ile proinflamatuvar sitokinlerde IL1, IL6, TNF_α gibi artış gözlenir. Aynı zamanda iyileşmeyen yaralarda nötrofil ve makrofajlardan reaktif oksijen türleri ve proteazlar meydana gelir. Hipoksi sonucunda nitrik oksid (NO) sentezi artar. Bunlar yara iyileşmesinde yüksek reaktif ve hasar verici radikaller olan peroksinitrit (ONOO) ile peroksinitroz asit (ONOOH) gibi ürünlerin artışına yol açar (68).

Sonuç olarak DM' lularda sürekli varolan hiperglisemi, kronik inflamasyon ile yeni damar oluşumunda aksamaya neden olur. Kronik komplikasyonlardan olan ve diyabetik ayak gelişiminde önemli olan mikrovasküler ve makrovasküler bozukluklar bozuk doku perfüzyonu nedeniyle yara iyileşmesini bozmuş olurlar.



Şekil 11. Diyabetik Ayak Gelişimi Açısından Riskli Bölgeler (69).

2.3.4. Diyabetik Ayak Yarası ve Sınıflandırılması

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının uygun tedavi ve takiplerinin yapılabilmesi, tanımlayıcı, multidisipliner yaklaşımın sağlanması amacıyla farklı amaçlara yönelik

birden çok sınıflandırma yöntemi ortaya konmuştur. Bunlardan bazıları Wagner, SINBAD, Ulcer severity index, DFI wound score, Diabetic ulcer severity score(DUSS), Texas Üniversitesi, PEDİS, Infectios Diseases Society of America (IDSA) Sınıflama Sistemidir (70).

1. <u>PEDİS Sınıflandırılması</u>: Diyabetik ayak yara sınıflandırılmalarında PEDIS sınıflandırması; ucuz olması ve diyabet ilişkili birçok komplikasyonu öngermedeki yüksek değeri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak sınıflandırmayı yaparken kullanılan parametrelerin çok ayrıntılı ve zaman alıcı olması nedeniyle uygulamak zordur. PEDİS sınıflandırılması aşağıda ayrıntılı olarak bahsedilmiştir (71).

Doku beslenmesi (Perfusion), Yaygınlık/büyüklük (Extent/size), Derinlik/doku kaybı (Depth/tissue loss), İnfeksiyon (Infection) ve Duyu (Sensation)

<u>1. Doku beslenmesi (Perfusion):</u>

***EVRE 1**: Periferik arter hastalığı (PAH) belirti ve bulgularının olmaması, ek olarak:

Palpabl dorso pedal ve posterior tibial arter veya

Ayak bileği/kol basınç indeksi (Ankle Brachial Index)0,9-1,1 veya Ayak parmağı/kol basınç indeksi (Toe Brachial Index)>0,6 veya

Transkutanöz O^2 basıncı (TcP O^2)>60 mmHg

***EVRE 2:** PAH belirti ve bulgularının olması ancak bacakta ciddi iskemi olmaması. Aralıklı kladikasyo olması ve Ankle Brachial Index<0,9 fakat sistolik ayak bileği basıncı>50 mmHg veya Toe Brachial Index<0,6 fakat sistolik ayak parmağı basıncı>30 mmHg veya

TcP O^2 basıncı 30-60 mmHg veya İnvaziv olmayan testlerde PAH ile uyumlu diğer anomaliler

***EVRE 3:** Ciddi iskemi varlığı

Sistolik ayak bileği basıncı<50 mmHg veya

Sistolik ayak parmağı basıncı<30 mmHg veya

TcP O^2 basıncı<30 mmHg

2. Yaygınlık/büyüklük (Extent/size):

Yara boyutları mümkünse debridman sonrası cm^2 olarak belirlenmelidir.

Ülserin dış sınırları ülseri çevreleyen sağlam deriden itibaren ölçülmelidir.

3. Derinlik/doku kaybı (Depth/tissue loss):

*EVRE 1: Dermisten daha derin dokulara penetre olmamış, yüzeyel tam kat ülser.

*EVRE 2: Dermisin altında, subkutan yapılara penetre olmuş, fasia, kas ve tendon tutulumu olan derin ülser.

*EVRE 3: Probing to bone (kemik sondajı) yöntemi veya direkt bakı ile kemik ve eklemi de içerecek şekilde ayağın bütün katları tutulduğunun belirlenmesi.

4. İnfeksiyon (Infection):

*EVRE 1: Enfeksiyon belirti ve bulgularının olmaması.

*EVRE 2: Enfeksiyon sadece deri ve deri altı dokuları tutmuş (derin doku tutulumu veya sistemik bulgular yok), semptomların en az ikisi mevcut: Lokal şişlik veya endürasyon,

Ülser etrafında 0.5-2 cm eritem, lokal hassasiyet veya ağrı, lokal sıcaklık artışı, pürülan akıntı.

Ciltte inflamatuar yanıt oluşturabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır (travma, gut, akut Charcot osteoartropatisi, kırık, tromboz, venöz staz gibi).

*EVRE 3: 2 cm'den büyük eritem ve yukarıda sayılan belirtilerden en az birisinin olması veya sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) belirtileri olmadan enfeksiyonun ciltten daha derin yapıları tutması (apse, osteomiyelit, septik artrit, fasiit gibi)

*EVRE 4: SIRS belirtileri ile beraber herhangi bir ayak enfeksiyonu.

SIRS: Aşağıdaki belirtilerden iki veya daha fazlasının olması

Ateş>38°C ya da<36°C

Kalp hızı>90 atım/dak.

Solunum sayısı>20/dak ya da $PaCO_2$<32 mmHg

Beyaz küre sayısı >12000 ya da <4000 hücre/µL ya da ≥%10 band formasyonu

5. Duyu (Sensation):

*EVRE 1: Etkilenen ayakta duyu kaybı yok.

*EVRE 2: Etkilenen ayakta duyu kaybı var Ayağın plantar yüzeyinde 3 bölgenin en az

İkisinde 10 gr monoflamanlar ile belirlenmiş bası duyusunun yokluğu, vibrasyon duyusunun yokluğu.

2. <u>WAGNER sınıflaması</u>: Hiperbarik tabanlı yara iyileştirme merkezlerinde erken dönem ve hala sıklıkla kullanılan bir sınıflandırma sistemi ilk olarak Wagner tarafından önerildi. Bu sınıflandırma yalnızca klinik değerlendirmeye (ülserin derinliği ve nekroz varlığına) dayanmaktadır. Derinlik, enfeksiyon ve iskemi birlikteliğini tanımlamada özgüllüğü nispeten düşük olsada kullanım kolaylığından dolayı en sık tercih edilen sınıflandırmalardan biridir. Klinik pratikte hekimlerin çoğunlukla tercih ettiği sınıflandırmadır (72).

Aşağıda WAGNER evrelemesi ve evrelere göre klinik resimler bulunmaktadır.

Tablo 2. WAGNER Evrelemesi (73)

EVRE 0	Sağlam deri, Ülser için risk oluşturan kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu var
EVRE 1	Derin dokulara yayılımın olmadığı yüzeyel ülser Sıklıkla ayağın palantar yüzünde ve yüksek basınç bölgelerinde oluşur
EVRE 2	Tendon, kemik, ligament veya eklemi içeren derin ülser Osteomiyelit yok
EVRE 3	Apse ve/veya osteomiyeliti içeren derin ülser
EVRE 4	Parmakları ve/veya metatarsı kapsayan gangren
EVRE 5	Topuk ve/veya ayağın bütününü kapsayan gangren



Şekil 12. Wagner evre 0 (58)



Şekil 13. Wagner evre 1 (74)



Şekil 14. Wagner evre2 (75)



Şekil 15. Wagner evre 3



Şekil 16. Wagner evre 4



Şekil 17. Wagner evre 5

4) Infectios Diseases Society of America (IDSA) Sınıflama Sistemi

Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, diyabetik ayak enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberinde diyabetik ayak sınıflandırmasını infekte olmayan; infekte ise hafif, orta ve ciddi olarak dört başlıkta toplamıştır. Enfeksiyon, lokal şişlik ya da endurasyon, eritem, lokal hassasiyet ya da ağrı, ısı artışı ve pürülan akıntıdan en az iki tanesinin bulunması olarak tanımlanmıştır. IDSA bu sınıflandırmayı açık, kolay anlaşılır, göreceli olarak daha az kategori bulunan ve deneyimsiz hekimler için de kullanıcı dostu olarak tanımlamaktadır.

Tablo 3. IDSA sınıflaması (42).

Enfeksiyonun klinik belirtileri	IDSA
Enfeksiyon belirti ve bulguları yok	Enfekte değil
Yalnızca deri ve deri altı dokunun tutulduğu lokal enfeksiyon (Daha derin doku tutulumu ve sistemik enfeksiyon belirtileri bulunmamalı) Ülser etrafında eritem varsa>0.5-≤2 cm. arasında olmalı Deride inflamasyona neden olan diğer nedenler (travma, tromboz, kırık vd.) dışlanmalı	Hafif
Sistemik inflamasyon bulguları olmadan, >2 cm eritemle lokal enfeksiyon ya da deri-deri altı dokulardan daha derine uzanan yapıların tutulumu (apse, osteomiyelit, septik artrit, fasiit)	Orta
Lokal enfeksiyonla birlikte SIRS belirtilerinin en az iki tanesinin bulunması: Ateş>38°C Kalp hızı>90 atım/dak Solunum sayısı>20/dk veya $PaCO^2$<32 mm/hg	Ağır

Beyaz küre sayısı>12000 ya da<4000 hücre/µL ya da≥%10 band formasyonu	

2.3.5. Diyabetik Ayak Enfeksiyonuna Yol Açan Mikrobiyolojik Etkenler

Enfeksiyonların çoğu polimikrobiyaldir. Diyabetik ayak yaralarının mikrobiyolojisi tutulum derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir (76).

- Yüzeysel diyabetik ayak enfeksiyonları (antibiyotik almamış kişilerde selülit ve enfekte ülserler dahil) muhtemelen aerobik gram-pozitif koklardan; *S.aureus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes* ve koagülaz negatif stafilokoklar'dan kaynaklanmaktadır.
- Derin, kronik olarak enfekte olmuş ve/veya önceden antibiyotiklerle tedavi edilmiş ülserlerin polimikrobiyal olma olasılığı daha yüksektir. Bu tür yaralar, yukarıdaki organizmalara ek olarak *Enterokok spp., Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* ve anaerobları içerebilir.
- Kapsamlı lokal inflamasyon, nekroz, kötü kokulu drenaj veya sistemik toksisite belirtileri olan kangren bulunan yaraların yukarıdaki patojenlere ek olarak anaerobik organizmalara sahip olduğu varsayılmalıdır. Potansiyel patojenler arasında anaerobik *streptokoklar, Bacteroides spp. ve Clostridium spp*. bulunur (77).

Tipik mikrobiyolojik spektrum coğrafi konuma göre de farklılık gösterir, Batı yarım kürede görülen ağırlıklı olarak gram-pozitif organizmaların aksine, Afrika ve Asya'nın subtropikal iklimlerinde gram-negatif patojenler baskındır (78).

Metisiline dirençli S.aureus (MRSA), diyabetik ayak enfeksiyonlarında, özellikle daha önce *MRSA* enfeksiyonu geçirmiş veya bilinen kolonizasyonu olanlarda yaygın bir patojendir. *MRSA* enfeksiyonu için diğer risk faktörleri arasında önceden antibiyotik kullanımı, önceden hastaneye yatış ve uzun süreli bakım evinde kalma yer alır.

Tekrarlayan ve uzun süreli antibiyotik tedavisi alan kronik ayak yarası olan diyabet hastaları azalmış vankomisin duyarlılığına sahip *S. aureus* enfeksiyonlarının gelişimi için de önemli bir risk oluşturur.

P. aeruginosa, sıcak iklime sahip bölgelerden bildirilen diyabetik ayak enfeksiyonlarında özellikle yaygın bir organizmadır. Örnek olarak, Kuzey Hindistan'da enfekte diyabetik ayak ülseri olan 434 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ilk kültürlerin yüzde 20'sinde bulunan en yaygın izolat *P. aeruginosa* idi (79). Maserasyonlu ülserler, ayak ıslatma ve diğer su veya nemli ortamlara maruz kalma da muhtemelen *P. aeruginosa* ile bulaşma riskini artırır. Ayrıca, rutin klinik uygulamada bir patojen olarak rolünün değerlendirilmesi genellikle zordur. Örnek olarak, diyabetik ayak enfeksiyonlarıyla ilgili klinik çalışmaların katılımcılarından *P.aeruginosa* izole edildiğinde, çoğu hasta *Pseudomonas'ı* kapsamayan antibiyotik rejimlerinde iyileşme göstermiş olup bu da onun birincil patojenik organizma olmadığını düşündürmüştür (80).

Genişlemiş spektrumlu bir beta-laktamaz (ESBL*)* ifade eden gram-negatif basillerin dünya çapında yaygınlığı artmaktadır. Bu patojenler, hastanede uzun süre kalan, uzun süreli kateterizasyonu olan, önceden antibiyotik kullanan veya uzun süreli bakım evinde kalan hastalarda daha yaygın olup diyabetik ayak enfeksiyonlarında da görülme sıklığı artmıştır (81).

2.3.6. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Tanı ve Klinik

Diyabetes mellituslu bir hasta hekime başvurduğunda mutlaka ayak muayenesi yapılmalı ve ayak mantarı ayaktaki çatlaklar ve nasır gibi diyabetik ayağa neden olacak durumlar değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavisi yapılmalıdır. Diyabetik ayak yarası olan hastaların yaranın enfekte olup olmadığıda enfeksiyon dışı inflamasyona neden olan durumlar dışlanıp uygun şekilde yapılmalıdır. Tromboz, travma ve fraktürlerde inflamasyona yol açabilir. Yara kızarıklık, şişlik, ısı artışı, renk değişikliği, siyanoz, ağrı ve hassasiyet gibi durumlar ve pürülan akıntı açısından değerlendirilmelidir ve bunlar var ise diyabetik ayak enfeksiyonundan

şüphelenilmelidir. Bazı hastalarda nöropatiye bağlı ağrı duyusu azalmış ısı artışı çok olmayabilir (82).

Diyabetik ayak enfeksiyonları öncelikli olarak yumuşak doku ile başlayıp ilerleyip kas dokusu ve kemik dokusunu da etkileyebilir. Ondan ötürü hastalar muayene edilirken yaranın boyutları, kemik deformitelerinin ve nasırın olup olmadığı, apse, nekroz, yabancı cisim ya da sinüs traktüsünün olup olmadığı, evrelendirme tedavi seçimi ve tedavi süresi açısından değerlendirilmelidir. Hastalar iskemi açısından ve nöropati açısından değerlendirilmelidirler. Yaranın derinliği saptanmaya çalışılmalı nabazan muayenesi dikkatlice yapılmalıdır (42).

Hastalar tüm muayene bulguları ve sistemik semptomlar ile birlikte enfeksiyon şiddeti açısından sınıflandırılır; hafif enfeksiyon, sadece yüzeyel tutulum mevcuttur cilt ve cilt altı dokusu etkilenmiştir. Eşlik eden eritem varsa boyutu 2 cm'i geçmemektedir. İnflamasyon bulguları mevcuttur sistemik bulgu eşlik etmemektedir, orta enfeksiyon daha derin dokulara yayılmıştır eşlik eden eritem 2 cm'in üzerindedir. Metabolik kontrolde bozulma ve sistemik bulgular eşlik edebilir ancak sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) bulguları yoktur ve şiddetli enfeksiyon, yara da yaygın nekroz ya da gangren bulunur. Hasta metabolik açıdan stabil değildir; ciddi hiperglisemi, asidoz, ketoz ve azotemi görülür. Lökosit sayısı>12 000 hücre/µl veya <4000 hücre/µl'dir. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanları artmıştır. Hastalarda SIRS bulguları mevcuttur (83).

Tanı ve tedavi takibi için DAÜ yara sınıflandırmalarından birisi kullanılmalıdır en sık tercih edilen sınıflandırılma PEDİS ve Wagner sınıflandırılmalarıdır (84).

Diyabetik ayak yarasında enfeksiyon düşünülüyorsa antibiyotik kullanımından önce kültür alınması önerilir. Enfeksiyon düşünülmüyorsa kültür alınması önerilmez. Kültür alınmadan önce serum fizyolojik ile yara temizlenmeli temiz bir spanç ile kurulanmalı ve varsa nekrotik dokular kallus dokusu debride edildikten sonra biopsi veya küretaj yöntemi ile derin doku kültürü alınmalıdır. Pürülan akıntı varsa

aspirasyonda kültür için kullanılabilir. Hastanın sistemik toksisite bulguları varsa kan kültürü de alınmalıdır (85).

DAE'den şüphelenilen hastalarda inflamasyon biyobelirteçleri kullanılabilir. CRP, ESH, lökosit sayısı ve PMNL%'si ve PCT bu belirteçlerdendir. Bunların yüksekliği tek başına enfeksiyona yönlendirmez enfeksiyon düşünülen hastalarda enfeksiyon kolonizasyon ayrımında tanıya gitmede yol göstericidir (86).

DAÜ olan hastalarda görüntüleme yöntemlerinden öncelikle direk grafi çekilmesi önerilir. Tedavi yanıtı olmayan derin dokularda abse ve osteomyelit düşünülen hastalarda MRG daha çok tercih edilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. MRG'nin kontrendike olduğu ya da çekilemediği hastalarda ikinci bir seçenek olarak işaretli lökosit sintigrafisi ve diğer radyonüklid kemik taramaları yapılabilir (87).

Ayakta muayene ile osteomyelit tanısı koymak mümkün değildir sosis parmak gibi uyarıcı muayene bulguları olsa bile tanı koymak için yetersizdir. Hastada devam eden sedim yüksekliği daha önceden ampütasyon öyküsü var ise osteomyelitten şüphe duymak gerekir. Yaranın genişliği ve derinliği osteomyelit açısında uyarıcıdır ≥ 2 cm^2 ve derinliği ise ≥ 3 mm olması osteomyelit tanısında sınır değerler kabul edilmektedir. Sedimin 70mm/h üzeinde olması da osteomyelit açısından kıymetlidir. Osteomyelit şüphesinde ilk bakılacak laboratuar parametresi bu açıdan sedimentasyondur. Genelde kronik osteomyelit vardır, diğer akut faz reaktanları çok yol gösterici değildir (88).

Yara boyutunun osteomyelit için önemli olduğunu gösteren bir çalışmada yara yüzey genişliğinin 4.5 cm^2'nin üzerinde olması ile osteomyelit olasılığı yaklaşık üç kat artmıştır (89).

Kemik biyopsisi özellikle histopatolojik tanı için gereklidir. Aynı zamanda mikrobiyolojik incelemeyede olanak sağladığı için etkeninin ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde önemlidir. Alınan kemik doku kültüründe üreme olması, osteomyelit tanısında yüksek sensitivite (%92) ve spesifiteye (%60) sahiptir (89). Örnekler perkütan biyopsi ya da intraoperatif olarak alınmalıdır. Osteomyelit etkenlerini saptamak için sinüs ağzı ve yüzeyel sürüntü kültürlerinin kıymeti yoktur

(90). Osteomyelit tanısında altın standart histopatolojik incelemedir (91). Alınan kemik dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde kemik trabeküler yapısında bozulma ve kemik iliği değişiklikleri, osteomyelit açısından anlamlıdır (76).

Düz grafide osteomyelit bulgularını görmek için en az 2-3 hafta gerekir ondan dolayı akut osteomyelit için direk grafi tercih edilmez MRG önerilir. MRG yapılamazsa sintigrafi yapılabilir. Kronik osteomyelitlerde direk grafide de bulgular mevcuttur tanı koyulabilir. MRG sintigrafiden yumuşak dokuyu daha iyi göstermesi açısından üstündür (92).

Tablo 4. Osteomyelit Direk Grafi Bulguları (93)

Direkt Grafide Osteomyelit Tanısını Destekleyen Bulgular
Periost reaksiyonu
Kemik erozyonuyla korteks kaybı
Trabeküler paternin yerel kaybı
Yeni kemik formasyonu
Kemik sklerozu (erozyon olabilir veya olmayabilir)
Sekestrum
İnvolukrum

Tablo 5. MRG'de Osteomyelit Bulguları (93).

MRG'de Osteomyelit Tanısını Destekleyen Bulgular
T1 kesitlerinde düşük fokal sinyal yoğunluğu
T2 kesitlerinde yüksek fokal sinyal
Yüksek kemik iliği sinyal artış dizileri
Kortikal bozulma
Komşu deride yara
Yumuşak doku kitlesi
Sinüs traktı
Yumuşak dokuda inflamasyon veya ödem

Tablo 6. Diyabetik Ayakta Osteomyelit İçin Tanı Kategorileri (94).

Kategori	Ölçütler	Osteomyelit Olasılığı	Öneri
Kesin	-Pozitif kemik kültürü ve histopatoloji -Cerrahi girişim sırasında kemikte püy -Yaranın kabuğu kaldırıldığında travmatik olmayan biçimde parçalanmış kemik -MRG'de kemik içi apse -İki yüksek olasılıklı ölçüt -Bir yüksek olasılıklı ve iki düşük olasılıklı ölçüt -Dört düşük olasılıklı ölçüt	>%90	Osteomyelit tedavisi

Tablo 6. (devamı)

Yüksek olasılık	-Yarada süngerimsi kemik dokusunun görülmesi - MRG'de kemik ödemi ve diğer osteomyelit işaretleri - Kemik örneğinde pozitif kültür ancak negatif histopatoloji veya histopatolojik inceleme yapılmaması - Kemik örneğinde pozitif histopatoloji ancak kültürde üreme olmaması veya kültür yapılmaması - İki düşük olasılıklı ölçüt	%51-90	Tedavi önerilir ve araştırmaya devam edilir.
Düşük olasılık	-Direkt grafide kortikal destrüksiyon - MRG'de tek başına kemik ödemi - Pozitif kemik sondajı - Kemiğin görülmesi - Başka bir nedene bağlanamayan ESH >70mm/h - Yara üzerinde basının kaldırılmasına karşın iyileşmenin ve perfüzyonun altı haftadan uzun bir süre sağlanamaması -2 haftadan uzun süren enfeksiyon	%10-50	Tedavi verilebilir ancak ileri araştırmaya gerek var
Değil	-İnflamasyonun belirti ve bulgularının olmaması ve normal direkt grafi ve yara -Yaranın bulunmaması ya da yüzeysel olması -Normal MRG -Normal sintigrafi	<%10	Genellikle osteomyelit tanı ve tedavisi için ileri araştırmaya gerek yok.

2.3.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Tedavi

Önceden diyabetik ayak enfeksiyonlarının çoğu iyileşmeyen yaralar şeklinde kalıyor ve birçoğu ampütasyona ilerliyordu ancak yeni tedavi yöntemleri ile bu durum daha iyi bir boyut almıştır. Yeni yara örtülerinin bulunması, yara iyileşmesi için krem şeklinde veya intralezyonel uygulanabilen büyüme faktörleri, yapay deriler ve doku yerine geçen ürünler, hiperbarik oksijen tedavisi ve negatif basınçlı kapamalar diyabetik ayak ülserinin tedavisinde yüz güldürücüdür. Aynı zamanda vasküler patoloji de varsa cerrahi veya endovasküler yöntemlerle tedavi, etkili debridman yapılması, enfeksiyonun kontrol altına alınması için gerekirse antibiyoterapi ve ülsere bölgeye düşen basıncın azaltılması tedavide temel faktörlerdir (95).

Diyabetik ayak ülserlerinin yönetimi; glisemik kontrol, enfekte hastalarda antibiyoterapi, vasküler durumun farmokolojik veya cerrahi yöntemlerle düzeltilmesi, yara yeri için debridman ve cerrahi ihtiyacının değerlendirilmesi ve diğer yöntemler olarak çok faktörlü ve multidisipliner ekip işi gerektiren bir yönetimdir. Tedavide ki asıl amaç hastayı diyabetik ayak enfeksiyonunun sebep olabileceği ampütasyonlar ve mortaliteden kurtarmaktır. Şiddetli enfekte ayağı olanlar ve sistemik semptomları olan hastalar, orta derece enfeksiyonu olup aynı zamanda PAH'ı olanlar, ayaktan tedaviye yanıtsız hastalar ve psikososyal nedenlerden ötürü evde bakılamayacak hastalar hastanede tedavi edilmelidirler (83).

2.3.7.1. Antibiyotik Tedavisi

Hastada lokal veya sistemik enfeksiyon bulgularının eşlik ettiği yaygın bir enfeksiyon varsa uygun antibiyoterapi hemen başlanmalıdır. Tedavi öncesi mümkünse derin doku kültürü alınmalıdır. Sonrasında ampirik olarak tedaviye başlanmalıdır. Antibiyotik seçiminde böbrek fonksiyonları ve antibiyotiğin gerekli yere ulaşması için uygun dozlar ve veriliş yolları seçilmelidir. Tedavide bakteriyostatik ajanlar yerine bakterisidal ajanlar tercih edilmelidir. Böbrek yetmezliği durumunda nefrotoksik ajan kullanılmamalıdır. Kullanmak zorunda kaldığımızda renal doz ayarı yaparak yakın takip ile başlamalıyız. Ampirik tedavide dirençli etkenler için risk faktörü var mı diye bakmalıyız, etken olabilecek bakterileri kapsayan tedaviler seçilmelidir (96).

Ampirik antibiyotik seçerken klinik özelliklere ve epidemiyolojik olarak elde edilmiş verilere bakılmalıdır. Eski kültür sonuçları varsa bakılmalı, patojenlerin ne sıklıkta görüldüğüne bakılmalı, özellikle de birden çok ilaca dirençli etkenler için mevcut veriler dikkatlice incelenmelidir. Kültür sonuçları çıkınca ampirik tedavi revize edilmelidir. Antibiyotik direncine yol açabileceğinden diyabetik ayak tedavisinde topikal antibiyotikler önerilmez. Direnç oluşumunu önlemek için gereksiz uzun tedavilerden kaçınılmalıdır (97).

Ciddi enfeksiyonu olmayan hafif orta şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda tedavi seçiminde şunlara bakmalıyız; son bir ay içerisinde hastanede yatış öyküsü var mı, antibiyotik kullanma öyküsü var mı bunlar yoksa sadece gram pozitif aerop

etkenlere etki edecek antibiyotik seçmek yeterli olacaktır. İlk tercihimiz oral amoksisilin-klavulanat veya klindamisin olmalıdır. Alternatif tedavide ise kotrimoksazol, doksisiklin, levofloksasin veya moksifloksasin kullanılabilir. Parenteral olarak da 1. kuşak sefalosporinlerden olan gram pozitif etkinliği üstün olan sefazolin de kullanılabilir. Yine beta laktam alerjisi varsa klindamisin, florokinolon, trimetoprim-sulfometaksazol, doksisiklin kullanılabilir. Ancak *Metisiline dirençli S.aureus* (*MRSA)* riski olan hastalarda örneğin önceden bilinen *MRSA* kolonizasyonu, oral kotrimoksazol, linezolid ya da fusidik asid verilebilir. Etkene ait yapılan antibiyogramda duyarlı ise klindamisin de tercih edilebilir (98).

Amputasyona gidebilecek orta ve şiddetli derecede enfeksiyonlar için hastaneye yatışı ve geniş spektrumlu İV tedavi başlanması önerilir. Seçilecek antibiyotikler hastanın klinik özelliklerine önceden hastanede yatış çıkış öyküsünün olup olmamasına, önceden var olan kolonizasyon varlığının olup olmamasına ve daha önceden antibiyotik kullanıp kullanmamasına göre değişmektedir. Genel hatları ile tedavi *Staphylococcus spp.* ve *Streptococcus spp.* gibi aerop gram-pozitif kokları ve *E. coli, Klebsiella, Enterobacter* ve *Proteus spp.* gibi *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerini; bir risk söz konusuysa ya da enfeksiyon şiddetliyse P. aeruginosa gibi nonfermentatif gram-negatif bakterileri ve nekrotik lezyonlar kötü koku varsa *Bacteroides spp*. gibi anaeropları kapsamalıdır. Zorunlu anaerop bakteriler, kronik, önceden tedavi görmüş veya şiddetli enfeksiyonu olan hastalardan izole edilir. Hafif ve orta derece enfeksiyonlarda çok önemli değillerdir (80).

Sistemik ve yaşamı tehdit eden şiddetli enfeksiyonlarda mutlaka *P. aeruginosa* kapsanmalıdır. Tedavide anti-Pseudomonas β-laktam (karbapenem ya da piperasilin-tazobaktam) + *MRSA'*ya etkili ajanla (daptomisin, linezolid, teikoplanin ya da vankomisin) tedaviye başlanmalıdır. β-laktam alerjisi varsa *MRSA* etkinlik ve *pseudomonas* etkinliği elde etmek için tigesiklin + kinolon (siprofloksasin veya levofloksasin) tercih edilebilir (99).

MRSA için risk varsa, daptomisin, linezolid, teikoplanin veya böbrek işlevleri normalse vankomisin kullanılmalıdır. Daptomisin, orta derece veya şiddetli *MRSA*

enfeksiyonunda bakterisid etkili, kronik yarada biyofilme nüfuz edebilen ve nefrotoksik olmayan bir antibiyotiktir (100).

Linezolidin doku penetrasyonu çok iyidir hem oral hem parenteral olarak kulanılır oral emilim paranteral tedaviye eşdeğer etkinliktedir. Renal yetmezlikte doz ayarı yoktur nefrotoksik etkisi yoktur rahatlıkla kullanılabilir, dezavantajları ise bakteriyostatik etki yapar ve uzun süreli tedavide trombositopeni yapabilir (101).

Vankomisinin daptomisinden daha yavaş bakterisid etkiye sahiptir ve *MRSA* için minimal inhibitör konsantrasyon (MİC) değerleri yakından izlenmelidir. MİC ≥1 mg/lt ise yüksek dozda kullanılması gerekir. Nefrotoksik bir ajan olduğundan yüksek doz kullanımı çoğu zaman mümkün olmaz ve verilemez (102). Ayaktan intravenöz tedaviye olanak veren ve daha az nefrotoksisiteye neden olan teikoplanin de *MRSA* enfeksiyonunun tedavisi için uygun bir başka seçenektir.

P. aeruginosa yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda uzun süreli kronik yaralar gibi risk faktörlerinin varlığında, eksüdatif yara varlığında, bandaj veya hidroterapide, sıcak iklimde ve yakın zamanlarda antibiyotik kullanımı söz konusu olduğunda düşünülmelidir (103). Bunun dışında tedavide *P. aeruginosa*'nın ampirik olarak kapsanması gerekli değildir. Ancak nemli ve masere olmuş yaralar *P. aeruginosa* ve diğer nonfermentatif çomaklar için dikkatle incelenmelidir (104).

Pseudomonas spp. tedavisi için piperasilin-tazobaktam veya anti-Pseudomonas bir karbapenem (imipenem-silastatin veya meropenem) veya anti-*Pseudomonas* bir sefalosporin (sefepim veya seftazidim) tercih edilebilir(83). Sürekli ya da uzamış infüzyonunun şiddetli *Pseudomonas spp.* enfeksiyonunda standart uygulamaya karşı mortaliteyi azaltmada veya hastanede yatışı azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. Karbapenem, piperasilin-tazobaktam veya dördüncü kuşak sefalosporin gibi β-laktamlarla yüksek doz monoterapi β-laktam ve aminoglikozid kombinasyonundan daha güvenli yan etki açısından ve kombinasyona benzer etkinliktedir (105).Bununla birlikte sonuçlar antibiyograma göre revize edilmelidir.

Önceden yapılan çalışmalarda 65 yaş üzeri, kadın cinsiyet, son 1 yıl içinde hastaneye yatış öyküsü olması, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, önceden kinolon ve sefalosporin kullanımı ESBL enfeksiyonu için risk faktörü kabul edilmiştir (104). ESBL söz konusu olduğunda ilk seçenek karbapenemler olmalıdır. Özellikle kullanım kolaylığı olması, yumuşak dokuya penetrasyonunun iyi olmasından dolayı ilk seçenek ertapenemdir. *Pseudomonas spp.* söz konusu ise kullanılmaz doğal dirençlidir (106).

Ülkemizde DAE için *A. baumannii'nin* son zamanlarda arttığı dikkati çekmektedir. Ertapenem hariç diğer karbapenemler, sulbaktam, aminoglikozidler, rifampisin ve tigesiklin acinetobacter etkinliği olan antibiyotiklerdendir (107).

Tedavinin verilme şekli enfeksiyonun şiddetine göre seçilmelidir. Ciddi olmayan sistemik bulgusu olmayan hafif enfeksiyonlarda oral ve dar spektrumlu tedavi seçilirken şiddetli sistemik bulguların eşlik ettiği ciddi enfeksiyonda parenteral ve geniş spektrumlu tedavi tercih edilmelidir. Paranteral tedavi sonrasında hasta stabilleşince ve uygun olarak alınan kültürlerin sonuçları oral tedavi verilmesine uygun ise hastalar paranteral tedaviden oral tedaviye geçirilmelidirler. Ancak hastalarda osteomyelit varsa en az 2 hafta paranteral tedavinin sürdürülmesi ve toplamda 4-6 haftalık tedavi gerekir. Tedavi; hafif enfeksiyonlar için 7-10 gün, orta derece olanlarda 2-3 hafta sürdürülmelidir. Şiddetli enfeksiyonlarda tedavi süresi 2-4 hafta arasında değişir. Tedavi süreleri hasta bazlı olarak değişebilmektedir. Enfekte doku kalmamış olgularda 2-5 günlük kısa süreli antibiyotik tedavisi yeterlidir. Enfeksiyon bulguları sürüyorsa veya nekrotik kemik doku kaldıysa tedavi süresi 4 haftanın üzerinde olmalıdır ve en az iki haftası parenteral verilmelidir. Kronik osteomyelit için enfekte kemik dokusu kaldıysa en az üç aylık bir tedavi süresi düşünülmelidir (105).

Tablo 7. Hafif Orta Şiddetli DAE Ampirik Tedavi (108).

Hafif ila orta şiddette diyabetik ayak ampirik tedavisi için kullanılan oral ajanlar
-Streptokok ve stafilokoklara (*MSSA*) karşı aktiviteye sahip rejimler; Sefaleksin veya Dikloksasisilin veya Amoksisilin-klavulanat veya Klindamisin
-*Streptokok spp*. ve *MRSA*'ya karşı aktivite gösteren rejimler; Klindamisin veya Linezolid veya Sefaleksin veya dikloksasilin + Trimetoprim-sülfametoksazol veya doksisiklin
-*Streptokok spp*, *MRSA*'ya, aerobik gram-negatif basillere ve anaeroblara karşı aktiviteye sahip rejimler Trimetoprim-sülfametoksazol + Amoksisilin-klavulanat veya Moksifloksasin Veya Klindamisin + Ciprofloksasin veya levofloksasin

Tablo 8. Orta ve Şiddetli DAE Ampirik Tedavi (108).

Orta ila şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonlarının ampirik tedavisi için kullanılan parenteral ajanlar
-Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri Ampisilin-sulbaktam Piperasilin-tazobaktam
-Karbapenemler İmipenem-silastatin İmipenem Meropenem
Kombinasyon rejimleri Seftriakson +metronidazol Seftazidim + metronidazol Sefepim + metronidazol Siprofloksasin + metronidazol Levofloksasin + metronidazol Moksifloksasin + metronidazol Aztronem + metronidazol
MRSA kapsamı garanti ediliyorsa aşağıdakilerden biri; Vankomisin Linezolid Daptomisin

2.3.7.2. Cerrahi Tedavi

DAE'larında antibiyoterapi kadar önemli diğer bir basamak tedavisi de cerrahidir. Bu hastaların çoğunda cerrahi gereksinimi olur. Cerrahi debridmandan başlayıp minör majör ampütasyonlara kadar ilerleyebilen hastanın sağlam dokusunu elde edene kadar yapılan işlemler, birçok hastada var olan periferik vasküler hastalıktan ötürü yapılan revaskülerizasyon cerrahisi, ampütasyonlar sonucu açık olan yarayı kapatmaya yönelik ortopedist ve plastik cerrahi uzmanları tarafından yapılan rekonstrüktif cerrahi ve kapanan yaralarda yeniden yara oluşmasını önlemek amacıyla yapılan cerrahiler vardır (109).

Debridman, yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla yaradan her türlü doku artığının temizlenmesi işlemidir. Bunlar ölü dokular, eskar dokusu, yara kabukları, enfekte dokular, hematom, apse koleksiyon gibi sıvılar, yabancı cisimler, kemik parçalarıdır. Uygun bir şekilde yapılmış debridman yara iyileşmesi için çok önemlidir. Aynı zamanda debridman işlemi yapılırken derin doku kültürü alınmış olmaktadır. Uygun yara iyileşmesi için debridman yapılması şarttır. Debride edilmeyip kalan dokular normal yara iyileşmesini ve antibiyotiklerin yaraya ulaşmasını engeller, etkilerini azaltır, enfeksiyon kliniğinin atlanmasına veya gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olabilirler. Debride edilmeyip kalan dokular yarayı doğru değerlendirmeye engel olurlar (110).

Hastaya ilk yapılan debridman çok önemlidir ne kadar geniş ve doğru yapılırsa ek debridman ve ampütasyon yapılma gerekliliği o kadar az olur. İlk ve acil yapılan debridmanda abse odağı varsa boşaltılmalı, ayakta kızarıklık şişlik olan yerler dikkatle incelenmeli ve absenin uzanım gösterip görmediği dikkatlice incelenmeli ve ölü dokular uygun şekilde debride edilmelidir. Tam nekroze gitmeyen dokular için acele edilmemeli ve yeniden değerlendirilmek üzere beklenmelidir ve gerekirse o zaman tekrar debridman yapılmalıdır (111)

DAÜ olan hastalarda periferik arter bozuklukları daha çok distalde görülür ve stenozdan çok oklüzyon görülür ve DAÜ dışı hastalarda kollateral gelişimi iyi iken bu hastalarda kötüdür. DAÜ olan tüm hastalar vasküler açıdan değerlendirilmelidirler.

PAH olan hastalarda fizik muayenede kıllar azalmış ve kas atrofiye gitmiş olarak gözlenir. Ekstremitlerdeki renk ve ısı farkı dikkatle incelenmeli ve nabazan muayenesi yapılmalıdır. Bu hastalarda aynı zamanda nöropati de olduğundan ağrıyı hissetmeyebilirler bu klinisyeni yanıltmamalıdır ve detaylı muayene gerekirse görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Hastalar için öncelikle revaskülarizasyon mu debridman mı yapılacağının kararını verebilmek önemlidir. Hastalar enfekte ise öncelikle debridman yönünde karar vermek daha doğru olacakken enfeksiyonun klinik belirtileri olmayan hastalarda öncelikle revaskülasrizasyon yapılmasına karar vermek daha doğru olacaktır. DA yarası olan olgularda PAH'dan kuşku duyulursa öncelikle doppler ultrasonografisi yapılmalıdır. PAH tanısı koyulursa ve revaskülarizasyon gerekliyse ilk olarak anjiyografi yapılabilir görüntüleme yöntemlerinde altın standart intraarteriyel dijital substraksiyon anjiyografisi (DSA)'dır (112).

Debridman ile toparlanması mümkün olmayan yaralarda sistemik tutulum da varsa ampütasyon ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Ampütasyon kararı için diyabetik ayak konseyi oluşturmalı bu konsey; ortopedi ve travmatoloji uzmanı, kalp ve damar cerrahisi uzmanı ile enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanından oluşmalıdır. DAÜ'inde acil cerrahi girişimin amacı enfeksiyonun ilerlemesini durdurmak ve hastanın enfeksiyonun yol açtığı morbidite ve mortaliteden dolayı zarar görmesini önlemektir. Şu durumlarda acil cerrahi yapılması gerekir; apse koleksiyon varlığı, derialtı veya daha derin yerleşimli gaz varlığı, kompartman sendromu nabazan alınamaması gibi endikasyonlardır. Hastada enfeksiyona bağlı sistemik semptomların olması acil cerrahi için kontrendikasyon değil aksine endikasyondur (114).

DAÜ hastalarında yapılan diğer bir cerrahide rekonstrüksiyon cerrahisidir. Uygun seviyede yapılan debridman sonucu nekrotik doku kalmadığında yara yerinde osteomyelit olmadığında ve uygun vasküler durum varlığında enfeksiyonun geçtiğinden emin olunca yapılmalıdır. Uygun yara kapanması için deri greft ve flepleri kullanılmaktadır (113).

2.3.7.3. Metabolik Durumların Düzeltilmesi

Hiperglisemi, nöropati, hipertansiyon ve hiperlipideminin düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Hiperglisemi, lökosit göçünü ve fagosite etme kapasitesini bozduğundan enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Bunun için hipergliseminin düzeltilmesi amaçlanır. Düşük riskli yarası olan evden takip edilen hastalarda HbA1c düzeyi için istenen hedef %6,5'i geçmemesidir, açlık kan şekeri ise 70-120 mg/dl arasında ve yemek sonrasında ikinci saat ölçülen kan glukoz düzeyinin 140 mg/dl'nin altında olması amaçlanır. Hastanede yatmayan ve orta riskli hastalarda açlık kan glukoz düzeyinin 130 mg/dl'yi aşmaması, tokluğun ikinci saatinde ise 160 mg/dl'nin altında tutulması ve HbA1c'nin %7,0-7,5 olması amaçlanmıştır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA), yoğun bakım ünitesi dışında hastanede yatan ve insülin tedavisi almakta olan hastalarda açlık kan glukoz düzeyinin 140 mg/dl'den, herhangi bir zamanda ölçülen glukoz düzeyinin ise 180 mg/ dl'den düşük olmasını önermektedir. Bu hastalarda özellikle hipoglisemilerden korunmak için HbA1c hedefinin %7,5-8,0 aralığında tutulması daha güvenlidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) de benzer glisemik hedefleri önermektedir (8).

Tüm hastalarda uzun dönem komplikasyonu olan ve DAÜ gelişiminde önemli yeri olan nöropatiye bakılmalıdır. Hastaların hayat konforunu artırmak amacıyla ağrı kesiciler verilebilir bunlar nöropatiyi durdurmak amaçlı verilen ilaçlar değildirler. Bu ilaçlar basit nonspesifik analjezikler olabileceği gibi, α-lipoik asid gibi antioksidanlar, karbamazepin, gabapentin ve pregabalin gibi spesifik antikonvülzan ilaçlar, amitriptilin, spesifik serotonin "reuptake" inhibitörleri (SSRI) gibi diğer antidepresanlar ve gerekirse opioid alkaloidler verilebilmektedir (114).

Diyabetes mellituslu hastaların en sık eşlik eden yandaş hastalığı hipertansiyondur. Özellikle diyabetik ülseri olan hastaların yarısından çoğu yüksek tansiyona sahiptir. Bu hastalar için belirlenmiş kan basıncı hedefi 140-80 mm/Hg'nın altında olmasıdır. İlk tercih edilecek ajanlar ise özellikle mikroalbümünüriyi de düzeltip nefropati gelişimini de önleyeceğinden anjiyotensin dönüştürücü enzim

inhibitörleri (ACE-I) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) gruplarıdır (115).

Diyabetik hastalarda hiperkolesterolemi de eşlik eder bunun sebebi şeker kontrolünün bozulmasıdır. Bu hastalarda özellikle kötü kolesterol olarak adlandırılan metabolik sendromlarla ilişkili olan trigliserid yüksekliği ve iyi koleterol olarak bilinen HDL-kolesterol düşüklüğü ile karakterize olan dislipidemi vardır. Uygun diyet,spor ve glukoz kontrolü ile bu durum çoğunlukla düzelir (116).

2.3.7.4. Diğer Tedaviler

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT): Diyabetik ayağa bağlı lezyonlarında vasküler nedenler dışında enfeksiyon ve oluşan ödeme bağlı olarak da doku hipoksisi meydana gelir. Dokuda meydana gelen hipoksi yara iyileşmesini bozar, yaradaki enfeksiyonu derinleştirir, dokuların nekroza gidişine sebep olur. DAÜ'lerinin tedavisinde hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi ile oksijenin fiziksel ve fizyolojik etkilerinden yararlanılabilir. HBO tedavisi hastanın %100 oksijen soluması esasına dayanan tıbbi bir tedavidir. Yüksek basınç altında giden oksijen normalin 20 katı kadar çözünür, dokularda aynı zamanda yüksek düzey oksijen periferik dokularda vazokontrüksiyon yaparak antiödem etkisi gösterir. HBO'nun sağladığı oksijen basıncı sayesinde doku iyileşmesi ve hücresel enerji metabolizması düzelir; kolajen sentezi ve anjiyogenez artar yara iyileşmesi düzelir. Üremesi ve enfeksiyon oluşturabilmesi için anaerop ortam gereken etkenler artan oksijen sayesinde ortadan kalkmış olur ayrıca bazı antibiyotiklerin işlevi için de dokularda belli bir oksijen basıncına gereksinim duyulmaktadır böylece bu da sağlanmış olur (83).

Negatif Basınçlı Yara Kapama Tedavisi: Topikal olarak uygulanan negatif basınç ya da vakum yardımlı kapama olarakda anılan bu yöntem akut yaralarda olduğu gibi diyabete eşlik eden kronik yara tedavisinde giderek yaygın şekilde kullanılmaktadır. Yara steril olarak uygun biçimde özellikle sünger ile kapatılır ve aralıklı veya sürekli olarak yara negatif basınçla emilir ve yarada oluşan eksüda bir kapta toplanır. Bu tedavi ile lokan kan akımı artar, ödem azalır, eksüdatif sıvı yaradan uzaklaştırılır, bakteri yükü azalmış olur, anjiyogenez ve granülasyon dokusu artar, yara

kontraksiyonu ve epitelizasyonun artması ile uygun yara iyileşmesi basamakları elde edilmiş olur. Diyabetik ayak yarasında olumlu sonuçlarının olduğu yapılan randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (117). Bununla birlikte bazı çalışmalarda aksine yara iyileşmesine olumlu bir etkisinin olmadığı yönünde iddalar bulunmaktadır (118). Özellikle cerrahi kapama planlanan hastalarda cerrahi öncesi yara boyutunun küçülmesini ve hızlı granülasyon oluşmasını sağlayabilir. Sadece bununla yaranın tamamen kapanması hedeflenmemelidir.

Ozon Uygulaması: DA yaraları için tedavide kullanılması açısından yeterli veri yoktur (119). Diyabetik ülserlerde ozon tedavisi şimdilik önerilen bir yöntem değildir. Tedaviye bağlı ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (120).

Büyüme Faktörleri: Özellikle faktörler içerisinde Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)'nün intralezyonel uygulanmasıyla diyabetik ülserleri olumlu yönde etkilediği yara kapanmasını artırdığı, kapanma süresini kısalttığı ve güvenli olduğu bilinmektedir. EGF'nin özellikle iskemik zeminde ortaya çıkan yaralarda; iyileşme oranlarını artırdığı, süreyi kısalttığı ve ampütasyon riskini azalttığı gibi olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Yan etkilerine bakılacak olursa bunu tespit edebilmek için yeterince çalışma yoktur ve maliyeti yüksek bir tıbbi uygulama olduğundan sadece seçilmiş olgularda kullanılması önerilir. Diğer tıbbi yöntemler ve uygun yara bakımıyla kapanabilecek yaralarda rutin kullanımı önerilmez (83).

Larva Tedavisi: Maggot tedavisi olarak da bilinir. Debridman için cerrahi yöntem yerine yeşil şişe sineğinin (Lucilia sericata) steril olarak üretilmiş kurtçukları kullanılır. Kurtçuklar sayesinde yarada bulunan nekrotik doku debridmanını yapılmış olur, yara iyileşme hızı artar, ampütasyon oranı azalmış olur ve antibiyotik kullanımı azalmış olur (121). Ancak çalışma yetersizliğinden dolayı rutin kullanımı önerilmez. Ağrı, kanama, kurtçuk üretiminin steril olmayan koşullarda yapılması sonucu enfeksiyonun boyutunda artış gibi yan etkilerle karşılaşılabilir (105).

Yara Örtüleri: Apligraf canlı, biyolojik bir örtüdür. Kullanılabilmesi için yaranın enfekte olmaması gerekir. Diyabetik ayak ülserlerinde iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (95).

2.3.8. Koruma ve Kontrol

Diyabeti olan hastalar ayak enfeksiyonları açısından yüksek risk altındadır onun için muayeneye her geldiklerinde çorapları çıkarılarak ayak muayenesi yapılmalıdır ve diyabet eğitimi ve ayak muayenesi için hastalar bilgilendirilmelidirler. Ayrıca hastanın bacak kılları ve kas atrofisi de PAH riski açısından incelenmeli gerekirse görüntüleme istenmelidir, nöropati açısından bakılıp hastalar bilgilendirilmelidirler.

Diyabetes mellituslu bireylerde ayak ülseri oluşmaması için öğretilmesi gerekenler aşağıda özetlenmiştir;

- Ayaklar hergün çoraplar çıkartılarak kontrol edilmeli özellikle parmak araları ve ayak tabanı atlanmamalıdır.
- Ayak derisi rengi incelenmeli derinin yumuşak olduğundan emin olunmalıdır.
- Ayaklar yara, çatlak, nasır açısından incelenmeli bu gibi durumlarda sağlık kuruluşuna müdahale edilmesi için gelinmelidir.
- Ayakları ısıtmak için sıcak su torbası, su pedleri kullanılmamalıdır.
- Ev ortamında ayağa batabilecek şeylerin yerde olmamasına dikkat edilmelidir.
- Ayak temizliğine özen gösterilmelidir ayaklar hergün ılık suda sabunla yıkanmalı özellikle parmak araları ıslak nemli bırakılmamalıdır.
- Ayak derisi çatlamaması için nemlendirilmelidir.
- Ayak tırnakları mümkün olduğunca özenli ve düzgün bir biçimde kesilmelidir.
- Ayak için uygun ortopedik ayakkabılar tercih edilmelidir.
- Çoraplar günlük değiştirilmedir.
- Kan şekeri düzeyinin normal sınırlarda olmasına dikkat edilmelidir

- Sigara kullanılmamalıdır (95).

2.4. Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 alfa (HIF-1α)

2.4.1. HIF-1α Genel Bilgiler

Hipoksi, hedef dokulara ulaşan oksijen miktarındaki eksiklik olarak tanımlanabilir. Tüm memelilerin hipoksiyi algılama, yanıt verme ve düzeltme süreçleri vardır. Oksijen birden çok fizyolojik ve patolojik olay için gereklidir. Bundan dolayı; hücrelerin oksijensiz ortamda anjiogenezi, alyuvar hücrelerinde artış ve anaerobik glikoliz dahil metabolizmadaki pek çok değişiklik hipoksiyle düzenlenmektedir. Fizyolojik süreçlerin devam edebilmesi için hipoksiye uyum sağlamaya çalışılmıştır. Oksijen düzeyindeki değişim ile belirli düzenleyici genlerin aktivasyonu veya baskılanması ile değişen çevresel şartlarda hücre ve dokuların hayatta kalması sağlanmış olur. Hipoksi durumunda aktive edilen HIF-1 geni bunlardan biridir hipoksiye adaptasyon için diğer transkripsiyon faktörleri ve enzimlerle ilişkilidir (122).

HIF1, Semenza ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Hipoksi durumunda oksijen basıncındaki değişiklikler sonucu aktifleşirler. HIF yolunun aktivasyonu sonucu hücreler hipoksik ortamda hayatta kalabilir. HIF-lα ve HIF-lβ olmak üzere iki alt birimden oluşan temel olarak helix-loop-helix alanları içeren heterodimerik bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1β tüm hücrelerde bulunmaktadır ve yeterli oksijen varlığında stabil durumdadır.

HIF-1α ise hipoksiye yanıt olarak yükselir normal oksijen ortamında düşük düzeyde bulunur. Hipoksik yanıtın en büyük kısmı HIF-1α ile kontrol edilmektedir (123).

Hipoksi durumunda kendi düzeyi artarken hipoksinin düzelmesi için başka genleride hedef alarak hipoksiye cevapta onlarında seviyesini yükseltir bu genlerden bazıları; eritropoetin (EPO), vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), phosphoglycerate kinase-1 (PGK) ve transporter (GLUT) örnek verilebilir.

HIF-1α regülasyonu; protein stabilitesi, fosforilasyon ve nükleer transkripsiyon olmak üzere 3 basamakta meydana gelmektedir. Oksijen düzeyindeki değişiklikler bu basamakların işleyişini düzenler. Hipoksi durumunda a-alt birimi b-alt birimi ile heterodimerize olur ve HIF-1kompleksi oluşur. Bu kompleks hipoksi durumundaki hedef genlerdeki hipoksik bağlayıcı bölge (HBB)'lere bağlanmaktadır. Bu genler sayesinde hipoksiden kurtulmak için glukoz yıkımı, anjiogenez ile yeni damar oluşumu, eritrosit üretimi ve demir metabolizması gibi olaylar aktive edilir (124).

HIF-1α prolil hidroksilaz enzimleriyle yıkılır.Yıkım sırasında demir, oksijen ve 2-oxoglutarata ihtiyaç olur (125).

HIF-1α'yı kodlayan gen, 14q21-q24 kromozomu üzerinde bulunur. Normal oksijen ortamında HIF-lα hızlı bir şekilde hidroksillenir ve prolil hidroksilaz domenini içeren protein (PHD) ve Von Hippel-Lindau tümör baskılayıcı protein (VHL) aracılı proteazomal patern içinde parçalanır ve düşük seviyelerde tutulur. PHD O^{2} 'ye ihtiyaç duyar bu nedenle hipoksik koşullarda yıkımı azalır ve HIF-1α seviyesi artmış olur. Aynı zamanda normal oksijen basıncında HIF-1α'nın düşük olmasının başka bir sebebi de HIF-1'i inhibe eden faktör (FIH-1)'dir. Hipoksi ortamında, hem PHD hem de FIH-1 aktiviteleri engellenir. Sonuçta a alt birimi, b-alt birimi ile heterodimerize olur (125).

Ayrıca HIF-1α sadece hipoksi durumunda değil inflamatuar belirteçler tarafındanda indüklenir. İnflamatuar sitokinlerinde HIF-1α ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir. HIF-1'in ana düzenleyicisi olduğu şey hipoksidir.Ayrıca HIF-1α aktivasyonu onkojenik yollar ile yakından ilişkilidir ve tüm immün sistem hücrelerinde yaygın olarak bulunur (126).

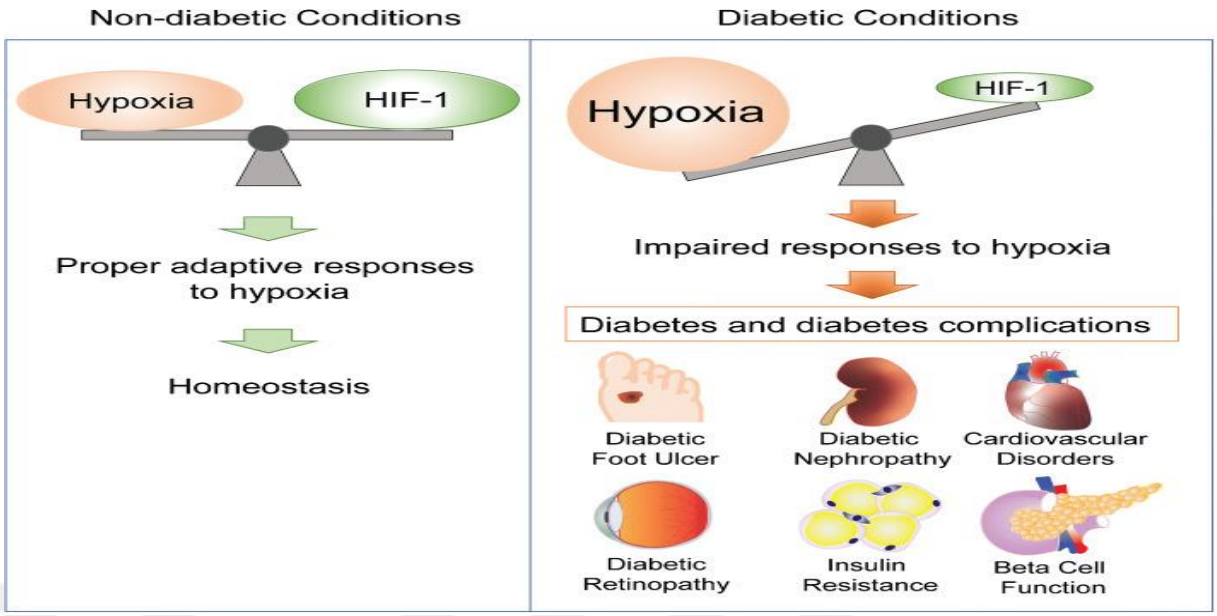
Transkripsiyon faktörleri olarak HIF'ler, hücresel oksijen homeostazını sürdürmek için birkaç yüz hedef genin ekspresyonunu doğrudan aktive eder. HIF sinyali ayrıca, çoğunlukla transkripsiyonel baskılayıcılar ve mikroRNA'lar gibi HIF hedef genleri yoluyla dolaylı olarak gen ekspresyonunu baskılayabilir. HIF ile indüklenen adaptif yanıtlar birçok hastalıkta koruyucudur. HIF-α'nın üç izoformu

vardır. HIF-lα her yerde ifade edilir, ancak HIF-2α ve HIF-3α dokuya özgüdür. HIF-1, hipoksinin başlangıcından sonra erken indüklenirken, HIF-2'nin aktivasyonu genellikle daha yavaştır ve daha uzun süre devam eder. HIF-1 ve HIF-2, ortak bir hipoksiye yanıt elemanı (HRE) yoluyla hareket etmelerine rağmen, hücresel bağlama bağlı olarak farklı hedef genleri aktive edebilirken HIF-3 hakkında daha az çalışma vardır (127).

Hipoksi ile ilişkili olabilecek bazı hastalıklarda HIF-1'in rolü olduğu anlaşılmıştır. İlişkili olduğu durumlardan bazıları; pulmoner hipertansiyon, preeklampsi, intrauterin büyüme gelişme geriliği ve onkojenik olaylarla ilişkili olmasından ötürü malignite patofizyolojisinde de HIF-1'in rolü olduğu anlaşılmıştır (128).

2.4.2. HIF-1α ve Diyebet İlişkisi

Diyabette, çoklu dokular hipoksiktir; hiperglisemi ve yüksek yağ asidi seviyelerine bağlı olarak HIF-la stabilitesinin ve fonksiyonunun inhibisyonundan kaynaklanan HIF sinyalinin yetersiz aktivasyonu nedeniyle hipoksiye adaptif yanıtlar bozulur. Ortaya çıkan kanıtlar, diyabetes mellitus ve bunun oluşturduğu komplikasyonların gelişiminde hipoksinin merkezi bir rol oynadığını düşündürür. Diyabette retina, böbrek, pankreas adacıkları, adipoz ve deride bulunan dokuların hipoksik olduğu gösterilmiştir. Hipoksiye HIF-1 aracılı adaptif yanıtlar, diyabette bozulur ve bunun sonucunda hücresel işlevler bozulur. Altta yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır (129).



Şekil 18. HIF ve Diyabet Komplikasyonları İlişkisi (128).

Hem hiperglisemi hem de hiperlipidemi diyabetteki iki ana bulgudur. Bunlara bağlı HIF sinyalinde bozulma olur. Biriken kanıtlar sonucunda hipoksi ve düzensiz HIF salınımı diyabet komplikasyonlarının gelişiminde rol oynamaktadır. Özellikle diyabetik yaralarda bu daha çok ortaya çıkmaktadır. İnhibe edilmiş HIF-1 sinyali, anjiyogenezi ve fibroblast proliferasyonunu ve göçünü artırarak HIF-1 fonksiyonunun indüklenmesiyle yara iyileşmesini teşvik ederek diyabette bozulmuş yara iyileşmesine neden olur. Demir toksisitesini tedavi etmek için klinik olarak kullanılan bir demir şelatlayıcı ajan olarak, desferoksamin oksidatif stresi azaltabilir ve HIF-1 aktivasyonunu indükleyerek diyabetik yara iyileşmesini hızlandırabilir (130).

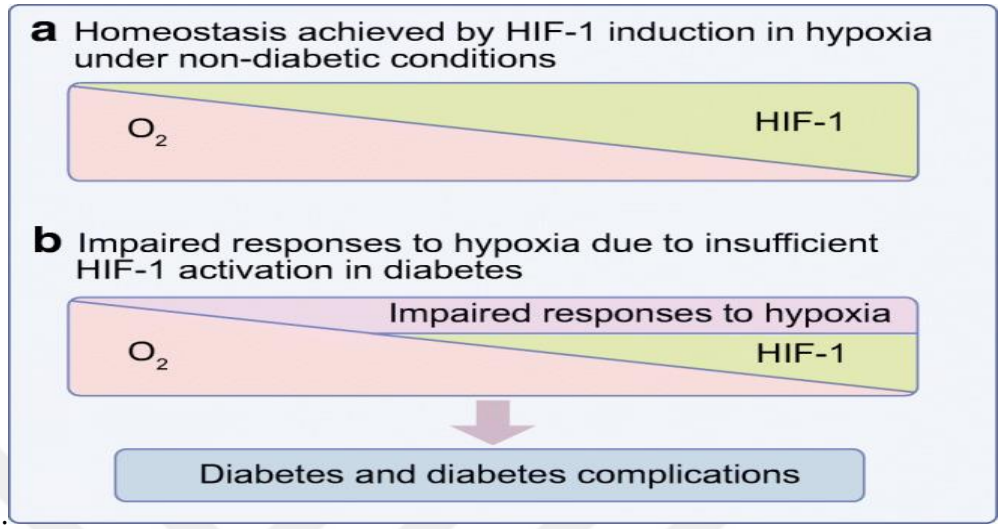
Diyabette kronik ülserler mevcuttur. Normal yara iyileşmesi için kritik en önemli uyaran hipoksidir ve hipoksiye bozulmuş bir tepki, bozulmuş yara iyileşmesine neden olur. Yara iyileşme sürecinde iyi anjiyogenez için hipoksik gradyanların sürdürülmesi gerekliliği ile birlikte yaralardaki lokal relatif hipoksi, lokal oksijen basıncının doğrudan ölçülmesiyle kanıtlanmıştır. Hipoksinin, fibroblastların ve keratinositlerin proliferasyonunu ve göçünü uyarmak için majör sitokinleri (VEGF, TGF-β, PDGF) indüklediği gösterilmiştir (131).

Hipoksiye hücresel adaptif yanıtlara, bir heterodimerik transkripsiyon faktörü kompleksi olan HIF-1aracılık eder. HIF-1 aktivitesinin düzenlenmesi, normokside HIF-la alt biriminin bozunmasına bağlıdır. Bozunmasının moleküler temeli, HIF-la'nın oksijene bağlı bozunma alanındaki iki prolin tortusundan en az birinin spesifik Fe^{+2} ve oksoglutarata bağlı O^{2}'ye bağımlı hidroksilasyonudur. Hidroksillenmiş formunda HIF-la, bozunma için HIF-la'yı hedefleyen bir E3 ubikuitin ligaz kompleksinin parçası olan von Hippel-Lindau (VHL) tümör baskılayıcı proteine bağlanır. HIF işlemi ayrıca oksijen tarafından düzenlemeye tabi tutulur. Amino-terminal işlem alanı (NTAD) ve karboksi-terminal işlem alanı (CTAD) olarak adlandırılan iki işlem alanı tanımlanmıştır. NTAD, oksijene bağımlı bozunma alanı (ODD) ile örtüşür ve transkripsiyonel aktivitesi büyük ölçüde protein stabilitesi ile birleşir. Bununla birlikte, CTAD'nin transkripsiyonel aktivitesi, protein stabilitesinden bağımsızdır. CTAD aktivitesinin düzenlenmesi, başka bir demir ve oksoglutarata bağımlı oksijenaz olan HIF'i inhibe eden faktör tarafından katalize edilen bir reaksiyon yoluyla kritik bir asparjin kalıntısının hidroksilasyonunu içerir. Hipoksik koşullar altında, HIF-la bozulmaya karşı stabilize edilir ve hücrelerin azalan oksijen mevcudiyetine uyum sağlamasına olanak tanıyan bir dizi geni işlemden geçirir ve seviyelerini artırır (132).

HIF-la, yara iyileşmesinde çok önemli bir rol oynar ve normal yara iyileşmesinin çok aşamalı sürecindeki yeri kanıtlanmıştır. HIF-la, çoklu anjiyogenik büyüme faktörlerinin, hücre hareketliliğinin ekspresyonu ve endotel progenitör hücrelerinin toplanması için gereklidir. Hiperglisemi HIF-1α stabilitesini ve işlevini bozmaktadır ve diyabetli hastalarda ayak ülseri biyopsilerinde düşük seviyelerde HIF-1α ekspresyonu bulunmaktadır. Bu nedenle, diyabette mevcut olan yara iyileşmesindeki kusurun, HIF-1 aktivitesinin inhibisyonunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir (133).

Diyabetin hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonları HIF-1α'nın düzensizliğini içerir. Diyabette HIF-1 inhibisyonu nedeniyle hipoksiye verilen bozulmuş yanıtlar, diyabet ve diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olur. Diyabetik olmayan koşullar altında, düşük oksijen seviyelerine yanıt olarak HIF-1 sinyali indüklenir ve hipokside homeostaz sağlanır. Diyabetik koşullar altında, dokular daha hipoksik olmasına rağmen, HIF-1 sinyali inhibe edilir ve bu da hipoksiye

uyumsal tepkilerin bozulmasına yol açarak diyabetin ve bunun komplikasyonlarının gelişmesine neden olur (134).



Şekil 19. HIF ve Diyabet Komplikasyon İlişkisi (129).

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi onlarca yıldır zor vakaları tedavi etmek için kullanılıyor, temeli hala tam olarak anlaşılamamış olsada; HBO, artan fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezi, büyüme faktörü üretimi, gelişmiş anti-bakteriyel kapasite ve anjiyogenezin uyarılması dahil olmak üzere yara iyileşmesine katkıda bulunan birkaç mekanizmayı aktive eder. Hücrelerin hipoksiye adaptif tepkilerine HIF-1 aracılık eder. Hipoksik koşullar altında, HIF-1α, bozulmaya karşı stabilize edilir, HIF-1β ile dimerize olur birkaç genin promotörlerinde hipoksiye duyarlı elementlere (HRE'ler) bağlanır ve hücreler azalan oksijen mevcudiyetine uyum sağlar. HIF-1, yara iyileşmesinde çok önemli bir rol oynar ve diyabetik yaralarda inhibasyona uğrar. HBO tedavisinin artan hücresel proliferasyonuna katkıda bulunan HIF-1'i stabilize ettiği ve aktive ettiği düşünülmektedir (135).

Sonuç olarak hipoksi ve diyabetik dokularda yetersiz HIF-1 aktivasyonuna sekonder hipoksiye bozulmuş adaptif tepkiler, diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi için temel patojenik faktörlerdir. Bu nedenle, HIF-1 sinyalini artırmak için

tasarlanan stratejiler, diyabet ve komplikasyonlarının tedavisi için umut verici tedavileri sağlayabilir (129).

2.5. Matris metalloproteinaz 9 (MMP 9)

2.5.1. MMP ve MMP 9 Genel Bilgiler

Ekstraselüler matriks (ESM), dokulardaki hücreleri birarada tutan, hücre büyümesinde ve farklılaşmasında rolü olan hormonlar için kaynak olan dinamik yapıya verilen isimdir. ESM bu yapı sayesinde hücre içi sinyallerle etkileşir ve bu normal fizyoloji için önemlidir. ESM özel bir bazal membran yapısıdır. Onu oluşturan bileşenler Tip 4 kollajen, laminin, elastin gibi fibröz proteinler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardır. Doku kompanentleri arasında bariyer olarak görev yapmaktadır.

Damarlarda bulunan ESM ise damar duvarındaki her bir tabakadan ayrı ayrı hücrelerden salınır. İntima tabakasındaki endotel hücreleri, media tabakasındaki düz kas hücreleri ve adventisyal tabakadaki fibroblast hücreleri yer alır. Bu yapıyı proteoglikanlar, kollajen fibrilleri ve çoklu yapıştırıcı matriks glikoproteinleri oluşturur. Kolejen esneklik güç kazandırır, proteoglikanlar yastık görevi görür, yapıştırıcı matriks ise bu ikisinin hücreye tutunmasını sağlar (136).

ESM’in yıkımından proteolitik enzimler (ekstraselluler proteazlar) sorumludur. Bu enzimlerden matriks metalloproteinazlar (MMP)’ler önemli bir grubu oluşturur. Bu enzimler sayesinde ESM'nin bütünlüğü korunmuş olur. Aynı zamanda hücre çoğalması, farklılaşması ve apopitozisinde de önemli rol oynarlar (137).

MMP'ler, ECM'nin hemen hemen her bileşenini parçalama kapasitesine sahiptirler. MMP’ler, yaklaşık 28 enzimden oluşan, ekstraselüler proteazlardır. Tüm MMP’lerde Zn^{++} ve Ca^{++} bağlanan katalitik bölge bulunmaktadır. Metal iyonu ilişkili endopeptitazlar olarak da bilinirler. MMP’ler salgılandıklarında aktif değildirler latent formdadırlar. Yapılarındaki çinko-sistein bağının ayrılması sonucunda aktifleşirler. Bağ doku hücrelerinden (fibroblast, osteoblast gibi) ön enzim olarak salgılanırlar.

Kendilerine özgü doku inhibitörleri (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMP) ile inhibe edilirler (138).

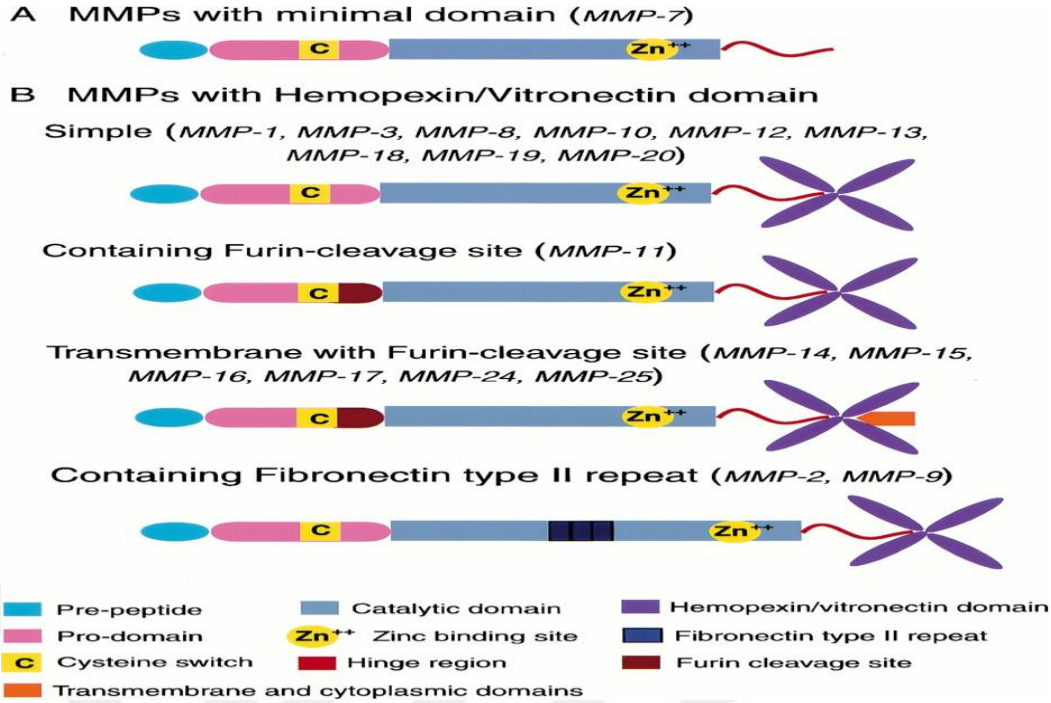
MMP'lerin birçoğu istirahat halindeki yetişkin dokularında bulunmaz ya da çok az eksprese edilir. Ayrıca kemiğin yeniden yapılanması, yara iyileşmesi sürecinde, anjiyogenezde, inflamasyonda, hücre ölümü, immün cevapta, embriyonik gelişim evreleri gibi fizyolojik süreçlerde yer alırlar. Metastatik kanser hücrelerinin yayılması, eklemlerin artritik yıkımı, ateroskleroz, pulmoner fibroz, amfizem ve nöroinflamasyon dahil olmak üzere çok çeşitli patolojik süreçler için önemli olan nötr proteinazların bir ailesidir. Merkezi sinir sisteminde (CNS), MMP'lerin bazal lamina bileşenlerini bozarak kan beyin bariyerinin bozulmasına yol açtığı ve birçok nörolojik hastalıkta nöroinflamatuar yanıtlara sebep olduğu gösterilmiştir. MMP'lerin inhibisyonunun bu hastalıkların ilerlemesini önlediği gösterilmiştir (139).

MMP ailesinin başlıca özellikleri şunlardır:

- Yapısal homolojiye sahiptirler,
- Enzimin katalitik kısmında bir Zn^{+2} iyonu vardır,
- Proteaz enzim aktivitesi için Ca^{+2} iyonu gereklidir,
- Latent formda salınırlar,
- Fizyolojik pH değerlerinde ESM komponentlerini yıkabilirler, tüm MMP'ler matriksin en azından bir komponentini yıkarlar,
- Enzim aktiviteleri birden çok basamakta düzenlenir.

MMP'ler yapısal olarak incelendiğinde 5 ana kısımdan oluşur:

1-Sinyal peptit, 2-Propeptit, 3-Zn bağlayıcı bölge içeren katalizör kısım, 4-Hemopeksin benzeri kısım (substrat spesifitesini belirler), 5-Katalizör kısmı hemopeksin benzeri kısma bağlayan prolinden zengin bölge (140).



Şekil 20. MMP Yapısı (141).

Yapılarına ve substrat özgüllüklerine göre MMP ler 5 alt grupta incelenebilirler:

1. Kollejenazlar: MMP1, MMP8, MMP13, MMP18
2. Jelatinazlar: MMP2, MMP9
3. Matrilisinler: MMP7, MMP26
4. Stromelisinler: MMP3, MMP10, MMP11
5. Membran tip metalloproteinazlar (MT-MMP): MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP24, MMP25

Diğer MMP'ler: MMP12 (makrofaj metalloelastaz), MMP19, MMP20 (enamelysin), MMP23 (CA-MMP), MMP27, MMP28 (epilysin), MMP21 (142).

Kollajenazlar, kemik ve bağlarda temel olan üçlü sarmal fibriler kolajeni bozar. Jelatinazlar, anjiyogenez ve nörojenez dahil olmak üzere farklı hücresel süreçlerde yer alır; bu proteazlar, bazal laminanın moleküllerini değiştirerek daha sonra hücre ölümüne yol açar. Stromelisinler, ECM'nin segmentlerini bozan küçük proteazlardır. Matrilisinler, hücre yüzeyi moleküllerini işler ve ECM bileşenlerini sindirirler. MT-

MMP'ler kollajenolitik aktiviteye sahiptir ve hücre yüzeyinin bazı proteazlarını ve bileşenlerini aktive edebilirler (143).

Normal fizyolojik koşullar altında, MMP'lerin aktivitesi tam olarak dört seviyede düzenlenir; hormonların ve sitokinlerin yer aldığı transkripsiyon evresi; proinflamatuar sitokinler pozitif yönde etki ederken IL10 glıkokortikoidler seviyesini azaltabilir, zimojen öncülerinin aktivasyonu, ECM'nin spesifik bileşenleri ile etkileşim ve TIMP'ler tarafından inhibisyondur.

TIMP ailesi, molekül ağırlığı ≈21 kDa olan 184–194 amino asitten oluşan proteinlerdir. TIMP'ler, ECM'ye bağlı olan TIMP-3 dışında, ECM'de çözünür formda bulunurlar. TIMP'ler, farklı MMP'leri ve Disintegrin ve Metalloproteinaz (ADAM) ve Trombospondin Motifli Disintegrin ve Metalloproteinaz (ADAMTS) ailelerinin üyelerini seçici olarak inhibe ederler. TIMP'ler ayrıca MMP'lerin hücre dışı ortamdan aktivasyonu, alımı ve çıkarılması için önemlidir. TIMP işlevi, ECM'nin hücre fenotipi, hücre adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri üzerindeki etkisini belirler (143).

MMP'lerin aktivitesi, geri dönüşümlü blokaj yoluyla TIMP'ler tarafından inhibe edilir ve MMP'ler spesifik dokularda eksprese edilir. TIMP'ler, MMP'lerin endojen spesifik inhibitörleridir; örneğin TIMP-2, MMP-2'nin aktivitesini inhibe edebilir ve TIMP-1, MMP-9'un aktivitesini inhibe edebilir TIMPs, MMPs aktivitesini iki basamakta etkiler bunlar proenzim aktivasyonu ve substrat parçalanmasıdır. TIMP'ler, N-terminal ve C-terminal alanları olmak üzere yan yana paketlenen iki alandan oluşur. N-terminal alanı bazen "inhibitör alan" olarak adlandırılır. TIMP'ler ayrıca MMP inhibisyonundan bağımsız işlevlere de sahiptir, bu sayede doğrudan hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanırlar. Spesifik dokularında TIMP'ler, sitokinler, büyüme faktörleri ve kemokinler tarafından transkripsiyonel seviyede düzenlenen yapıcı veya indüklenebilir bir şekilde spesifik ekspresyon gösterirler. MMP ve TIMPs arasında bir denge söz konusudur. MMP'lerin ve TIMP'lerin anormal düzenlenmesi, inflamasyon, doku yıkımı, fibroz, anormal anjiyogenez, matriksin zayıflaması, mikroglial aktivasyon, otoimmün hastalıklar ve karsinojenez dahil olmak üzere patolojik

durumlarla ilgili bir role sahiptir. Örneğin hipetrofik skar dokusunda hem TIMPs hemde kollejenaz varken normal dokuda her ikiside tespit edilememiştir (143).

Tablo 9. MMP'lerin farklı dokularda ekspresyonu (143)

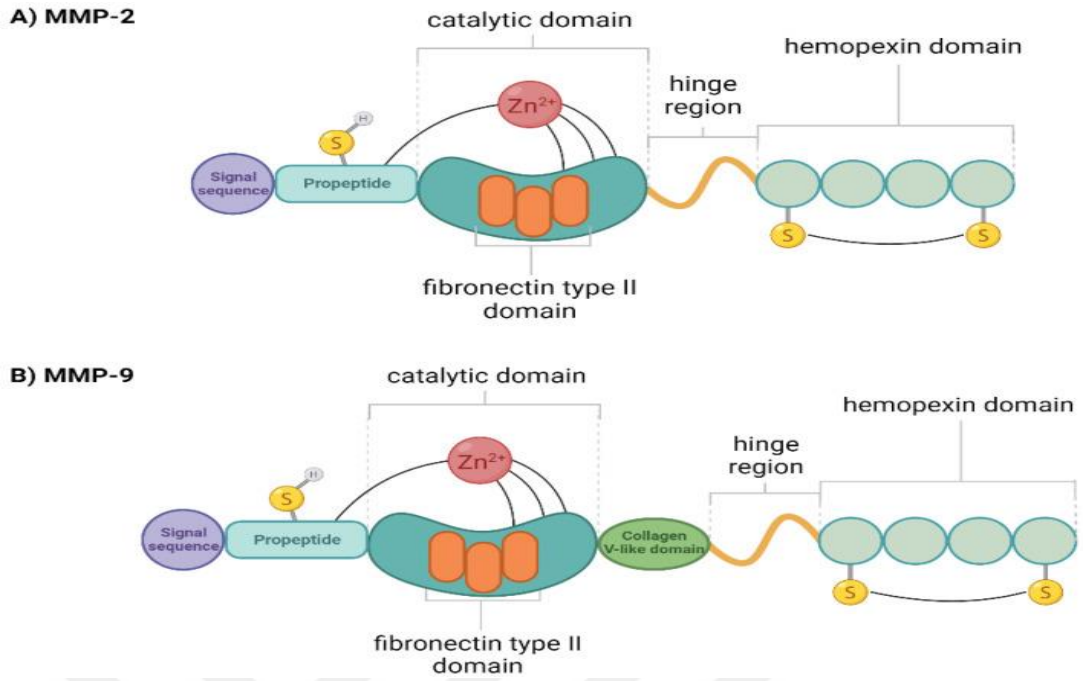
MMP	Bulunduğu Dokular	Hastalık Sırasında Artış
MMP1	Böbrekler, karaciğer, kolon, plasenta, ince bağırsaklar, mide, mesane ve pankreas	Deri, kalp, kolon, akciğerler, pankreas ve göbek kordonu
MMP2	Lenf düğümleri, kalp, adrenaller, böbrekler, karaciğer, ince bağırsaklar, kolon, yemek borusu, akciğerler, yumurtalıklar, plasenta, göğüsler, rahim, prostat, deri, mesane, testisler ve CNS	Deri, böbrekler, beyin, kalp, endometriyum, kemik iliği, yumurtalıklar, göğüsler, merkezi sinir sistemi (CNS), akciğerler, pankreas, dolaşım sistemi ve mide
MMP3	Tibial sinir, iskelet kası, ince bağırsak, kolon adiposit, tükürük bezleri, mide, mesane ve göğüsler	Böbrek, beyin, endometriyum, kolon ve pankreas
MMP7	Böbrekler, akciğer, mesane, pankreas, prostat, tükürük bezi, göğüsler, rahim, yumurtalıklar ve testis.	Kan damarları, kalp ve pankreas
MMP8	Kemik iliği, akciğerler ve dalak	Deri, kolon ve mide
MMP9	Kemik iliği, kolon, duodenum, lenf düğümleri, akciğerler, adrenaller, yumurtalıklar, göğüsler, ince bağırsak, plasenta dalak, mide, CNS, mesane ve böbrekler	Deri, böbrekler, beyin, dolaşım sistemi, kalp, endometriyum, yumurtalıklar, kolon, göğüsler, akciğerler, prostat, kardiyovasküler sistem, pankreas ve mide
MMP13	Akciğer, deri, prostat, ince bağırsak, meme, testis ve mesane	Böbrekler, kolon, akciğer ve mide
MMP14	Adrenaller, kolon, uterus, yemek borusu, mesane, kalp, beyin, karaciğer, böbrekler, dalak, akciğerler, lenf düğümü, prostat, deri, ince bağırsak, mide, meme, yumurtalıklar ve testisler	Böbrekler ve beyin

Tablo 10. TIMPs'lerim farklı dokularda ekspresyonu (143)

TIMPs	Bulunduğu Doku	Hastalık Sırasında Artış
TIMP1	Lenf düğümleri, beyin, kalp, atardamarlar, kalın bağırsak, böbrekler, karaciğer, akciğerler, mesane, göğüsler, deri, yumurtalıklar, rahim, prostat ve testis	Göğüsler, beyin, akciğerler, karaciğer, böbrekler, plasenta, kolon, dolaşım sistemi, cilt, yumurtalıklar ve kalp
TIMP2	Lenf düğümleri, beyin, kalp, arterler, kolon, böbrekler, karaciğer, meme, yumurtalıklar, prostat ve testisler	Böbrekler, beyin, kalp ve yumurtalıklar, kemik iliği ve amniyotik sıvı
TIMP3	Beyin, kalp, kolon, böbrekler, akciğerler, karaciğer, meme, yumurtalıklar, prostat ve testisler ve gözle	Böbrekler, karaciğer, beyin, kalp, yumurtalıklar, kardiyovasküler sistem, akciğerler, plasenta ve göğüsler
TIMP4	Beyin, kalp, meme, rahim, yumurtalık, böbrek, pankreas, kolon, testisler, yağ dokusu ve prostat	Kalp, beyin ve rahim, kardiyovasküler sistem ve dolaşım sistemi

MMP'lerin her biri farklı bir gen ile kodlanır ve çeşitli hücre tiplerinde üretilirler. Endotel hücrelerde üretildiği gösterilen MMP tipleri ise: MMP1, MMP2, MMP9 ve MT1-MMP' dir (144).

MMP–9; MMP sınıfının en büyük üyesidir ve jelatinaz ailesine aittir. Jelatinazları yapı olarak jelatin hidrolizine uyarlanmış bir katalitik alana sahip olanlar olarak ayırabiliriz. Başlıca; nötrofiller, monositler ve makrofajlar tarafından üretilirler. Jelatinaz grubunun 2 üyesi vardır; MMP–2 (Jelatinaz A) ve MMP–9(Jelatinaz B)'dir. Hem latent form hem aktif form jelatine yüksek afiniteye sahiptir. ECM'nin degradasyonu, interlökin1-Beta'nın (IL-1β) aktivasyonu ve bazı kemokinlerin parçalanması gibi birkaç önemli işlevi yerine getirir (144). Fizyolojik süreçler dışında diğer dejeneratif hastalıkların yanı sıra kanser invazyonu ve metastazı seyrinde de önemli rol oynadığını araştırmalar göstermiştir ve bu MMP'leri kodlayan genlerin polimorfizmleri, belirli hastalıklara duyarlılıktaki olası farklılıklara sebep olduğu düşünülmektedir (145).



Şekil 21. MMP2 ve MMP9 yapısının diyagramı (145)

MMP-9 geninde SNP -1562C/T akciğer kanseri, intrakraniyal anevrizma ve spontan preterm erken membran rüptürü gibi birçok hastalıkla rapor edilmiştir.MMP-9, bağ dokusunun yeniden şekillenmesi ve hücre dışı matrisin bozunması için kritik aday gendir. Anormal yara iyileşmesi ve karsinojenez, MMP-9'un değişmiş ekspresyonu da dahil olmak üzere, ikisi arasındaki ortak değişmiş yolaklar nedeniyle paralel bir mekanizmayı paylaşır. MMP-9 öncelikle gen transkripsiyon hızı tarafından kontrol edilir. Proteaz seviyeleri sadece yara hücrelerinin işleyişini bozmakla kalmaz, aynı zamanda yara bölgesinde proteazlar ve büyüme faktörlerinde bir dengesizlik getirir. Denatüre fibril kollajeni uzaklaştırmak ve granülasyon dokusunun düzgün gelişimi için uygun MMP-2 ve MMP-9 konsantrasyonları gereklidir. Esas olarak lökositler ve muhtemelen keratinositler tarafından salgılanan MMP-9, substratı olarak tip IV, V, VI kollajen, fibronektin ve jelatin içerir. Diyabetik yaralarda yüksek bir MMP-9 konsantrasyonu ve yüksek MMP-9 ila TIMP-1 oranları olduğunu ve bunun da DAÜ'lü hastalarda zayıf yara iyileşmesine yol açtığını göstermiştir (146).

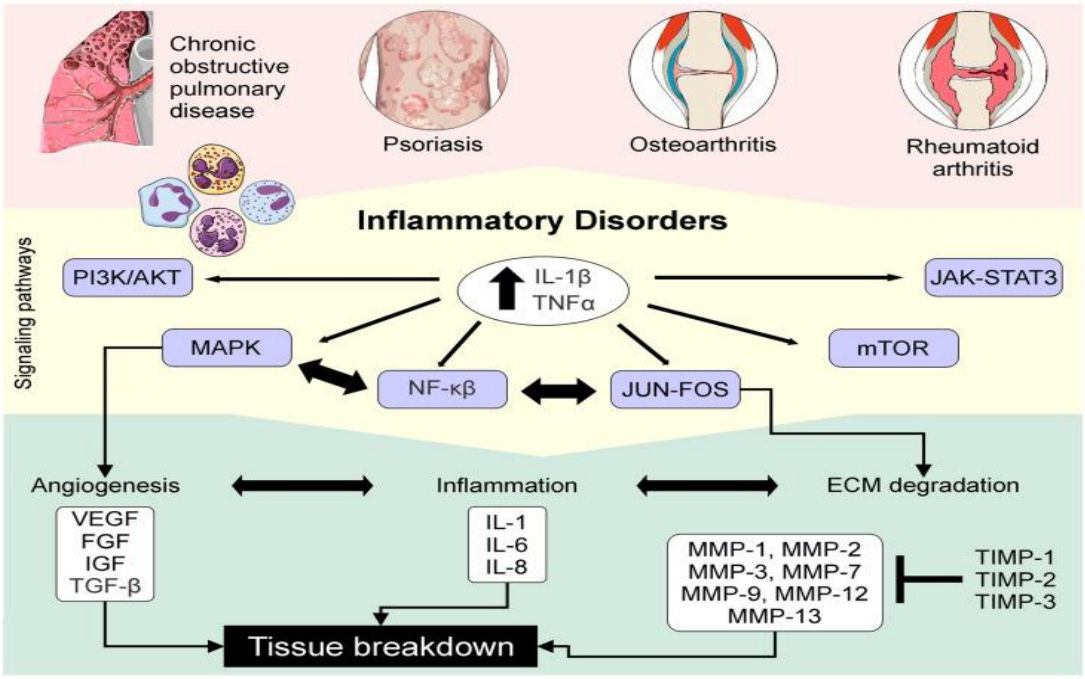
MMP-9'un gen lokusu, 20q11.2-q13.1 kromozomu üzerindeki pozisyonda bulunur. Özellikle kemik iliği ve lenfoid doku için özgül olmakla birlikte birçok doku tipinde RNA ekspresyonu tespit edilmiştir. Protein ekspresyonu, böbreğin proksimal

tübüllerinde, dalağın kırmızı ve beyaz pulpasındaki hücrelerde, kemik iliğinin hematopoietik hücrelerinde, preleptoten spermatositlerde ve testisin spermatogonia hücrelerinde ve apendiksin germinal olmayan merkez hücrelerinde seçici nükleer ve sitoplazmik ekspresyon olarak gerçekleşir. MMP-2 de olduğu gibi burada da bu metalloproteinazı kodlayan genin fonksiyonel polimorfizmi metabolik sendromun ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. SNP -1562 C/T'nin (rs3918242) varlığı, metabolik sendromun artmış riski ile ilişkilendirilmiştir (148).

Kardiyovasküler hastalıklarda, aort anevrizmalarının patogenezinde, aterom plaklarının posterior rüptür ve akut miyokard enfarktüsü ile instabilitesinde ve daha sonra miyokardın yeniden şekillenmesinde rol oynarlar (149).

Nörodejeneratif hastalıklarda, kan-beyin bariyerinde bir bozulmaya neden olarak nörotoksisiteye ve hücre dışı matrisin (ECM) bozulmasına neden olarak küresel nöron hasarına neden olurlar (147).

Diabetes mellitusta, glomerüler hipertrofi ve posterior glomerüloskleroz yoluyla diyabetik nefropati gelişiminde rolleri vardır. MMP'ler ve TIMP'ler, inflamasyonun düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar. MMP'ler, kanser ilerlemesinin her adımında yer almaktadır. MMP-2 ve MMP-9 aracılığıyla tümör büyümesinin düzenlenmesi, proliferasyonu ve invazyonu/metastazı, anjiyogenez ve enflamatuar hücrelerin kemotaksisi ve yayılmasında etkilidirler. Embriyo implantasyonu sırasında trofoblastik invazyon fazının yanı sıra fetal membranların doğumu ve spontan rüptürü, preeklampsi, polikistik over sendromu gibi hastalıkların gelişiminde rol oynarlar. Anjiyogenez ve inflamatuar hücrelerin kemotaksisi ile inflamatuar olaylarda yer alırlar (143).



Şekil 22. İnsan enflamatuar hastalıklarının patogenezinde MMP'lerin ve TIMP'lerin rolleri (143).

2.5.2. MMP 9 ve Diyabet İlişkisi

İnsülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu, anormal yağ metabolizması, aşırı hepatik glukoz üretimi ve sistemik düşük dereceli kronik inflamasyon, T2 DM'yi karakterize eder. DM, kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak kabul edilen bir hastalıktır. Hiperglisemi, hastalığın ana özelliklerinden biridir ve damar sistemi, sinirler, gözler, böbrekler ve kalpte hasar oluşturur (148).

MMP'ler ve TIMP'ler genellikle DM'deki aşırı MMP aktivitesini kontrol etmenin bir yolu olarak düzenlenir. DM'li hastalarda sürekli hiperglisemi oksidatif stres (OS) oluşturur. MMP-9'un sentezi, sürekli hiperglisemi ile indüklenir. Bu, vasküler endotelyal hücrelerde üretilen oksidatif stresin bir sonucu olarak MMP-9'un ekspresyonu ve aktivitesi artar (149).

TIMP-1, pankreatik adacık β hücrelerinin replikasyonunu arttırdığı için tip 1 DM'de β hücrelerinin ölümünü azaltabilir. Bu nedenle, TIMP-1 geni, T1 DM'nin önlenmesinde ve hatta tersine çevrilmesinde potansiyel bir hedef olabilir. Bununla birlikte, TIMP-1, T2 DM'li hastaların yağ dokusunda düşük dereceli kronik

inflamasyon ile de ilişkilendirilmiştir. TIMP-3 aynı zamanda DM ve vasküler inflamasyonun patogenezinde de yer almıştır (150).

DM ve metabolik bozukluklarda MMP-2, MMP-9, MMP-11, MMP-13 ve TIMP-4'ün rollerine dair artan kanıtlar vardır. İn vivo çalışmalar, MMP-13'ün inhibisyonunun insan diyabetik nöropatisinin tedavisi için faydalı olabileceğini, MMP-11 aşırı ekspresyonunun T2 DM'ye karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. MMP-2 ve MMP-9'un konsantrasyonları ve aktivitesi, özellikle albüminürisi ve yerleşik böbrek hasarı olan hastalarda olmak üzere, T1 DM ve T2 DM hastalarının idrarında artar, hücre dışı kollajen içeriğini artırarak diyabetik kardiyomiyopatinin patogenezinin temelini oluşturur. MMP-9 diyabet kaynaklı retinal nöropati ve vaskülopatiye aracılık eder ve diyabetik retinopatinin ciddiyeti ile ilişkilidir. TIMP-4'ün yokluğu, in vivo kusurlu lipid absorpsiyonu nedeniyle yüksek yağlı diyetle indüklenen obeziteyi iyileştirir. Bu nedenle, MMP-2, MMP-9, MMP-11, MMP-13 ve TIMP-4, diyabet ve ilişkili bozukluklarda değerlendirmek için önemli biyobelirteçler olabilir (143).

Endotel disfonksiyonu, kronik hiperglisemi ile birlikte, mikro ve makroanjiyopati komplikasyonlarının gelişiminin altında yatmaktadır. Bu komplikasyonlar damar duvarının yeniden şekillenmesi ile ilgilidir. Mikroanjiyopati komplikasyonlarında küçük ve orta arterlerin orta zarında değişiklikler olur (151).

MMP2, MMP 9 ve MMP 14'ün erken evre retinopatide artışı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca böbreklerde erken faz diabetik nefropatide MMP aktivite artışı gözlenmiştir, makroanjiyopatik komplikasyonlarda patolojik değişiklikler aterosklerotik kapsülü etkiler. Aterosklertotik hastalıklarda MMP/ TIMPs aktivitesinin rolü olduğu bilinmektedir. Özellikle plaklarda bazı matriks metalloproteinazların aktivitesi belirgindir; MMP 1, MMP 2, MMP 3, MMP 7 ve MMP 9 aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Akut koroner sendromda MMP 9 aktivitesinin yer aldığı bilinmektedir. Endotel hasarından kaynaklanan kan damarlarının yeniden şekillenmesi sürecini başlatan aşamalardan biri, bazal zarlarının ve hücre dışı matrisinin bozulmasıdır (152).

MMP-9 makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar ve endotelyal hücreler tarafından da üretilebilir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, tip IV kollajenazlara ait bir grup matris metaloproteinazın, tip 1 ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların gelişiminde rol oynadığını da göstermektedir. Yüksek serum glukozu, endotelyal hücrelerde MMP-2 ve MMP-9'un aktivitesini artırır (153).

Yara iyileşmesi, yeniden epitelizasyon ile gerçekleştirilen bir süreçtir ve iki fonksiyona dayanır: proliferasyon ve hücre migrasyonudur. Yara iyileşme süreci, bir dizi sinyal yolunu içeren, proteinler ve ECM arasındaki karmaşık etkileşimler tarafından yönetilir. MMP'ler tüm yara iyileştirme olaylarında yer alır. Bunların işlevleri çeşitlidir ve yalnızca ECM'deki değişikliklerle ilgili değildir. Örneğin, inflamasyon sırasında, nötrofiller enfeksiyona karşı korumak için yaraya sızar ve yaranın debridmanı ve hasarlı kollajen tip I'i parçalamak için gerekli olan MMP-8'i serbest bırakır. İn vivo çalışmalar, MMP-8 eksikliğinin inflamasyon ve gecikmiş yara iyileşmesine neden olduğunu göstermektedir. Yaralı deride MMP-1 üretimi, a2 ve β1 integrinler yoluyla dermiste tip I kollajene bağlanan keratinositler tarafından indüklenir. MMP-1'in düzgün çalışması, keratinositlerin tip I kollajene göçü için gereklidir. MMP-2 ve MMP-9, yara iyileşmesinde yer alan hücre göçünde önemli roller oynar. Normal olarak, MMP-2, keratinositlerin yara iyileşmesinin son aşamasına göçünü modüle eden uzun süreli yeniden şekillenme fazı sırasında laminin-5'in proteolizine katılır. MMP-1, MMP-2 ve MMP-9 ayrıca keratinositlerin başlangıçta dermal matriks ile kurduğu sıkı temasları gevşeterek yaranın yeniden epitelizasyonuna katkıda bulunur. MMP-1 ayrıca normal ve hipertrofik skarların azaltılmasında rol alır. MMP-9, TGF-β ligandlarının aktivasyonu ve keratinosit migrasyonu oluşumunun sürdürülmesi yoluyla TGF-β tarafından indüklenir (143).

Diyabetik hastalarda yara iyileşmesinin ECM bileşenlerinin birikimi ile bunların MMP'ler ve TIMP'ler tarafından yeniden şekillenmesi arasında bir denge gerektirdiği bilinmektedir. DAÜ'lerinde üretilen hipoksi ve inflamasyon; dokuya zarar veren ve zayıf yara iyileşmesine yol açan MMP-9'un seviyesini artırarak ROS üretimini artırır. Kronik DAÜ'lerını iyileştirmeye yönelik yeni tedavi stratejileri, MMP konsantrasyonlarını azaltmaya ve TIMP konsantrasyonlarını artırmaya yönelik olabilir. DAÜ tedavisinde, yerel IL-6 konsantrasyonunda bir azalma, ardından MMP-

9'da bir düşüş ve TIMP-1'de bir artış vardır, bu da daha iyi iyileşme ve yara boyutunda küçülme ile sonuçlanır (154).

T2 DM'de vasküler komplikasyonların gelişmesinde önemli faktörler, vasküler duvarda elastin ve kolajenin artan glikasyonu, degradasyonu ve/veya birikimidir. Vasküler hücre dışı matrisin protein bileşenlerini hidrolize eden MMP'ler, bu sürece aktif olarak dahil olurlar. Jelatinaz aktivitesinin deregülasyonu vaskülit, yeniden şekillenme ve fibroz ile ilişkilidir ve diyabet komplikasyonlarının patofizyolojisine katkıda bulunabilir. Bu da MMP-2 ve MMP-9'un T2 DM riskini ve seyrini tahmin etmede faydalı potansiyel belirteçler olarak kabul edilebileceği iddiasının temelini oluşturur (145).

Kronik yaralarda artan MMP ekspresyonu bildirilmiştir. Ayrıca diyabet hastalarının yaralanmamış derilerinde MMP1, MMP2 ve MMP9 ekspresyonunun arttığını bildiren çalışmalar da vardır (155).

Hiperglisemik durumlar, MMP-1, MMP-2 ve MMP- 9 genlerinin ekspresyonunu arttırır ve bunların endotel hücreleri ve makrofajlardaki aktivitelerini arttırır. Diyabet patogenezindeki MMP-9 dışı diğer önemli faktör Makrofaj migrasyon faktörü (MIF)'tir. MIF, antijen sunan hücrelerde Toll benzeri reseptörün (TLR-4) ekspresyonunu etkiler, makrofajın P53 inhibisyonuna müdahale etme yeteneğini korur ve tautomeraz ve oksidoredüktaz aktivitesine sahiptir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, MIF inhibisyonunun terapötik bir yaklaşım olduğunu göstermiştir. Diyabetik hastalarda MMP-9 ve MIF düzeylerinin yüksek olduğu ve HbA1c düzeyleri ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir (156).

Sonuç olarak epidermal keratinositlerin bozulan fizyolojik fonksiyonu, diyabette yara iyileşmesinin bozulmasında merkezi bir rol oynar. İşlevsiz diyabetik yara iyileşme sürecine katkıda bulunabilecek keratinositleri içeren faktörler arasında bozulmuş keratinosit migrasyonu ve proliferasyonu, kronik inflamasyon, kusurlu bariyer fonksiyonu ile ilişkili kronik enfeksiyonlar, bozulmuş anjiyogenez, artmış oksidatif stres ve MMP'ler'in anormal ekspresyonu yer alır. Keratinosit göçü, MMP'ler

tarafından ECM bozulmasıyla kolaylaştırılır, ancak aşırı MMP aktivitesi, kronik yaraların bir özelliğidir ve yara iyileşmesini geciktirir (157).

MMP'ler, yara matrisini değiştirerek, hücre göçüne ve dokunun yeniden modellenmesine izin vererek yara iyileşmesinde önemlidir. MMP'ler ve bunların spesifik inhibitörleri TIMP'ler kollajenin yeniden yapılanmasını düzenlemek için koordineli bir şekilde hareket eder (158).

En yaygın olarak araştırılan MMP'lerden biri olan MMP-9, yaranın ön kenarındaki keratinositler tarafından eksprese edildiği ve hücre göçünü ve yeniden epitelizasyonunu desteklediği bilinen bir tip IV kollajenazdır. Normal dokuda, MMP-9 bazal seviyelerde eksprese edilir, ancak yaralanmanın ardından hızla yukarı regüle edilir. Yaralar iyileştikçe, MMP-9 azalır. Normal MMP-9 seviyeleri baskılanırsa, epitelizasyon gecikir; Kronik yaralarda ısrarla fazla miktarda MMP-9 olması durumunda iyileşmenin bozulmasına yol açar. Bu nedenle, MMP-9 epitelizasyon süreci için kritik öneme sahiptir. Diyabetik yaralarda aşırı MMP-9 ekspresyonu üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen ,diyabetik yara iyileşmesi sırasında yüksek MMP-9 ekspresyonunun düzenlenmesi hakkında nispeten az şey bilinmektedir (159).

2.6. İnterlökin 8 (IL8)

2.6.1. IL8 Genel Bilgiler

Sitokinler molekül ağırlıkları oldukça küçük olan immun veya inflamatuvar yanıta katılan hücrelerin etkinliklerinin artırmak için sentezlenen peptid veya glikoprotein yapısındaki maddelerdir. Lenfosit monositler ve makrofaj gibi hücrelerden salınırlar. Çözünür formda etkilidirler. Sitokinler bağışıklık yanıtını ve enflamatuar yanıtı düzenlerler. İnflamasyonda, hücre büyümesinde, kan hücrelerinin oluşumunda (hematopoez), yara iyileşmesinde ve yaralanmaya karşı ortaya çıkan yanıtta görev alırlar. Hormonlara benzerler ancak tüm özellikleri hormonlar ile aynı değildir. Başlangıçta sadece lenfositler tarafından uyarıldıkları düşünüldüğünden lenfokin adı verilmişken daha sonra monositlerin de uyardıklarında monokin denilmiş

ancak diğer hücreler tarafından da uyarılmasıyla sitokin ismi daha çok kullanılmıştır (160).

Sitokinler, enflamatuar bağışıklık tepkisini modüle eden ve hücre-hücre iletişimine aracılık eden, bağışıklık hücreleri ve diğer spesifik hücre türleri tarafından salgılanan moleküllerdir. Sitokinler; TNF'ler, IFN'ler, IL'ler, büyüme uyarıcı faktörler (GDF) dahil TGF'ler, koloni uyarıcı faktörler(CSF'ler) ve kemokinler gibi farklı sınıflara ayrılır (161).

Bağışıklık sisteminin etkinliği sitokinler tarafından düzenlenir. Doğal ve edinsel immünitede yer alırlar, enflamatuar cevabı düzenlerler. Doğal immünitede lipopolisakkarit tabaka rol alır sitokin salınımını sitümile eder. Yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasını T hücrelerden salınan sitokinler sağlar. Sitokinler hızlı ve kısa sürede salgılanırlar, depolanmazlar. İmmün sistemde oluşan uyarılara yanıt olarak üretilirler. Genellikle kısa mesafelerde etki ederler ve çok düşük yoğunlukta hareketlerini sürdürürler. Davranışlarını değiştirmek için ikinci haberciler aracılığıyla spesifik membran reseptörlerine bağlanarak hareket ederler (162).

Sitokinlerin etki gösterdiği ve üretildiği hücreler çok çeşitlidir. Bu özelliğe pleiotropizm denir. Sitokinler benzer etkiler gösterebilirler ve birbirlerinin salınımını etkileyebilirler. Kendi aralarında agonist veya antagonist yönde etki gösterebilirler. Sitokinler hormonlarda ki gibi hedef hücre üzerindeki özel reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Sitokinlerin etkileri 3 şekildedir. Hedef hücre sitokinin salgılandığı hücre ise otokrin etki, yakındaki hücre ise parakrin etki, dolaşımdaki sitokinlerle uyarılan uzaktaki bir hücre ise endokrin etki olabilir (163).

İnterlökinler enflamatuar ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde görev alırken bazı proteinlerin düzeyini artırır bunlar; kemokinler, nitrik oksit sentaz ve matriks metalloproteinazlardır (164).

Sitokinlerin genel etkileri;

a) Lenf sistemi ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasında ve farklılaşmasında görev alırlar
b) İnflamasyon için gerekli hücreleri uyarırlar
c) Yara iyileşmesini desteklerler
d) Kan hücrelerinin oluşumunda rol alırlar
e) Embriyogenez de rol alırlar
f) Enfeksiyon durumunda semptomların ortaya çıkmasını sağlarlar daha ciddi durumlarda ise şok yanıtından sorumludurlar
g) Hipofizden salınan bazı hormonlarının sentez ve salınımını sağlarlar
h) Antiviral etkileri mevcuttur (163).

Sitokinler işleyişlerine veya salınım yerine göre farklı gruplar halinde sınıflandırılabilirler. Birden çok hücre tarafından üretilebildiklerinden ve birçok farklı hücreyi etkilediklerinden ötürü sınıflandırmak zordur. Başlıca 4 gruba ayrılır;

1. Doğal immün sisteme aracılık eden sitokinler; IFN, IL1, IL6, TNF, Kemokinler (IL8)
2. Lenfositlerin uyarılması, büyüme, farklılaşma uyarıcıları olan T lenfositlerinin özel antijenleri tanımalarını sağlayan sitokinler; IL2, IL4, TGF-β,
3. İnflamasyonu düzenleyen sitokinler, CD4 + ve CD8 + T lenfositler tarafından uyarılırlar ve lökositleri aktive ederler; IFN-g, IL5, IL10, IL12,
4. İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık edenler; CSF, GMCSF, IL7, IL9, IL11, M-CSF (165).

İnterlökin 8 (IL8) esas olarak nötrofiller üzerinde biyolojik aktivitelere sahip olan yeni sınıflandırılmış CXC kemokin süper ailesine ait, ilk üç pozisyonda araya giren bir amino asitle ayrılmış iki sistein kalıntısının varlığı ile karakterize edilen bir proinflamatuar polipeptittir. Lökositler için en önemli kemoatraktanlardan biridir. Nötrofil, monosit ve makrofaj aktivasyonunu ve göçünü indükleyen kemotaktik

sitokinlerden birisidir (166). Il8 başlıca makrofaj ve monositlerden sentezlenir adipoz dokusu hücrelerindende sentezlenmektedir. İnflamasyon da etkili rol oynar (167).

IL8 (CXCL8), bir CXC motifine sahiptir ve moleküler ağırlığı 8.8 kDa olan 72 amino asitten oluşur. IL8 başlıca; fibroblastlar, lenfositler, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. IL8 için CXCR1 ve CXCR2 kemokin reseptörlerinin lökositler üzerinde eksprese edildiği gösterilmiştir. Hem CXCR1 hem de CXCR2 reseptörleri, eşleştirilmiş bir G proteinine aittir (166).

IL8'in hem CXCR1 hem de CXCR2 kemokin reseptörleri yoluyla nötrofillerin göçünü ve fonksiyonel aktivitesini uyardığı gösterilmiştir. Makrofajların bağışıklık sisteminde başlıca IL8 üreticileri olduğu iyi bilinmektedir ve karakteristik olarak yüksek seviyelerde IL8 reseptörleri ifade ederler. IL8, dolaşımdaki lökositlerin kemotaksisinde , bağışıklık sistemindeki ilk savunma hattına aktif olarak katılan hücreler olan nötrofiller için bilinen en iyi kemokindir proinflamatuar sitokinlerdendir (168).

IL8, aterosklerotik lezyonlarda makrofajların birikmesine aracılık edebilir. Bununla birlikte, IL8'in monositlerin çekilmesinden, adezyonundan ve göçünden sorumlu olduğu ve aterosklerotik lezyonlarda makrofajların birikmesine aracılık ettiği de gösterilmiştir (169).

Belirli sitokinlerin salgılanması, nötrofillerin enfekte veya iltihaplı dokulara seçici olarak alınmasıyla sonuçlanmaktadır. IL8 ve reseptörleri CXCR1/2'nin romatoid artrit, enflamatuar bağırsak hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, astım ve kanserler dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynadığını gösteren güçlü kanıtlar vardır (170).

Nötrofiller doğal bağışıklıkta en önemli ve en çok işi yapan hücrelerdir. Bu hücrelerin uygun aktivasyonu, özellikle sepsiste olduğu gibi sistemik inflamasyon sırasında patojenlerin yeterli temizlenmesi için hayati önem taşır. Kompleman aktivasyon ürünü C5a ve IL8 nötrofilleri güçlü sitümüle eden kemotraktanlardandır (171).

Bununla birlikte, uzun süreli ve aşırı enflamatuar stimülasyon, nötrofil düzensizliğine ve işlev bozukluğuna yol açabilir; bu, sepsis sırasında doğuştan gelen bağışıklık işlev bozukluğunun ve çoklu organ işlev bozukluğu sendromunun sebebini oluşturur (172).

IL8'in aktiviteleri türe özgü değildir. IL8 gen ekspresyonu, hem inflamasyonun hem de arterosklerozun oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynayabilmektedir. IL8 sıklıkla inflamasyonla ilişkilidir ve inflamatuar hücrelerin toplanmasına neden olan oksidatif stres tarafından artırılır ve böylece yüksek glikozlu bir ortamda lokalize inflamasyona yol açan oksidatif stres daha da artmaktadır. IL8 ayrıca metalloproteinazlar ve onların inhibitörleri arasındaki dengeyi metelloproteinazlar lehine değiştirmektedir (173).

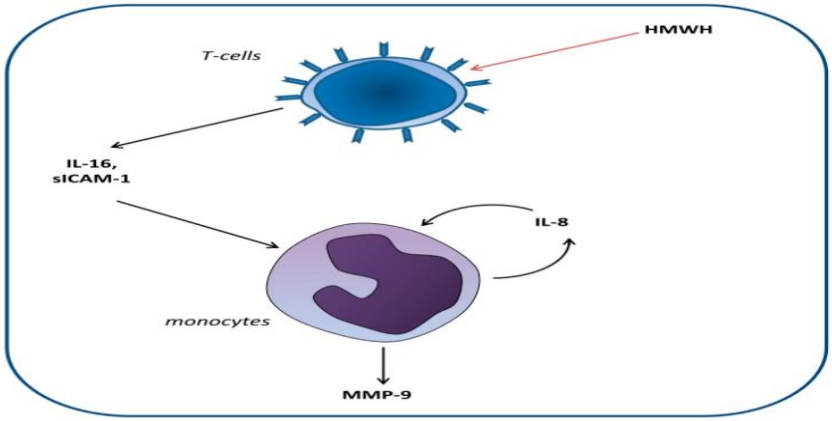
IL8'in insan adipositlerinde IL8 mRNA ekspresyonunu arttırdığını ve adipositlerin, IL8 için ana reseptörü eksprese ederek bu hücreler üzerinde bir otokrin etki oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, inflamatuar stimülasyonun, insan adipositlerinde ERK yolu ve/veya p38 MAPK yoluyla IL8 üretiminin kısır döngüye sebep olduğu belirlenmiştir. Bu verilerle IL8'in adipoz dokuda iltihaplanmanın hem başlamasında hem de sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ek olarak, *in vitro* çalışmalar, IL8'in insan adipositlerinde insülin ile indüklenen Akt fosforilasyonunun inhibisyonu yoluyla insülin direncini indüklediğini göstermiş ve IL8 üretiminin ve/veya etkisinin zayıflamasının diyabetin önlenmesi için bir hedefi temsil edebileceğini öne sürülmüştür (174).

BMI'sı fazla olan obezlerde plazma IL8 konsantrasyonu yüksek olarak tespit edilmiştir. IL8 düzeyinin yüksekliği fazla yağ kütlesi ve TNF-α sistemi ile ilişkilendirilmiş olup bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için büyük risk olduğu belirlenmiştir (175). Aynı zamanda IL8 ile BMI, bel çevresi, IL6 ve HDL-kolesterol gibi parametreler arasında korelasyon olduğu bulunmuştur ve IL8'in ateroskleroz ve diyabet gibi metabolik komplikasyonlara sebep olduğu bulunmuştur (176).

Yapılan bir çalışmada hepatosellüler kanser gelişimi ile HIF-1α arasında ilişki olduğu ve bunu da IL8 üzerinden yaptığı tespit edilmiştir. HIF-la, HCC hücrelerinde

önemli ölçüde eksprese edilmiştir ve IL8'e bağlı bir şekilde HCC hücre göçünü ve istilasını desteklediği bulunmuştur. IL8 ve HIF-la'nın birlikte ekspresyonunun, HCC'de metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (177).

Başka bir çalışmada yüksek moleküler ağırlıklı heparinin (HMWH) MMP 9 ekspresyonu üzerindeki hücresel ve moleküler etkileri araştırılmıştır. HMWH kan örneklerinde bulunan artmış MMP-9 ekspresyonu, T hücreleri tarafından HMWH'ye bağlı IL16 ve sICAM-1 salgılanmasından etkilenebilir ve bu da monositler tarafından artan bir MMP-9 ve IL8 üretimine yol açar. IL8 ise pozitif bir otokrin geribildirim döngüsünde MMP-9'u ve kendisinin salgılanmasını etkiler (178).



Şekil 23. HMWH ile tedavi edilen T hücreleri tarafından monositlerde önerilen MMP-9 indüksiyon modeli IL8 otokrin etki ile kendisinin ve MMP9'un düzeyini artırır (178).

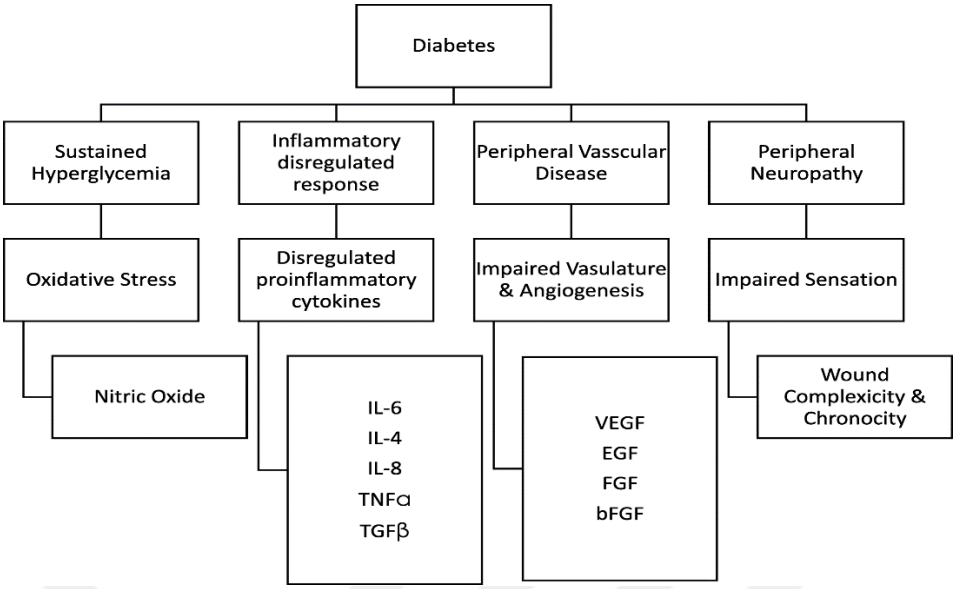
Sonuç olarak IL6 ve IL8 gibi IL'ler, enfeksiyöz ve diğer enflamatuar durumlar için tanısal ve prognostik bir belirteç olarak yaygın şekilde kullanılır. Bununla birlikte, sistemik inflamasyon sırasında IL8'in önemi tam olarak anlaşılamamıştır (179).

Genel olarak, IL8 sistemik inflamasyon sırasında önemli bir rol oynar. Bu nedenle, IL8 ile indüklenen nötrofil aktivasyonunun ve özellikle sistemik inflamasyon sırasında bunun altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, büyük bilimsel ve klinik öneme sahiptir (145).

2.6.2. IL8 ve Diyabet İlişkisi

Diyabetteki mikrovasküler komplikasyonlar tipik olarak, iskemik/hipoksik uyaranlara azalmış yanıt, bozulmuş veya anormal neovaskülarizasyon ve endotelyal rejenerasyon eksikliği ile birlikte vasküler yeniden şekillenme ve vasküler büyümenin düzensizliği ile ilişkilidir. Doku iskemisini iyileştirmede çok önemli adımlar olan neovaskülarizasyon ve apoptozda çok sayıda faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. HIF-la, in vitro ve in vivo iskemi/hipoksi koşulları altında adaptif yanıtlara aracılık eden bir transkripsiyon faktörüdür. Proinflamatuar bir sitokin olan IL-8, nötrofillerin toplanmasından sorumludur ve aynı zamanda endotelyal hücre proliferasyonunu, kapiller tüp organizasyonunu ve matriks metalloproteinaz üretimini arttırdığı için anjiyojenik bir faktör olarak da işlev görür. Bu gözlemler, HIF-la ve IL-8'in iskemik/hipoksik dokularda anjiyogenezde kritik roller oynayabileceğini göstermektedir (180).

T2 DM'de IL8 ve TGF-b gibi birden çok inflamatuar biyobelirteçler incelenmiştir; bu biyobelirteçlerin T2 DM'nin başlangıcında arttığı ve hastalık süresince yüksek kaldığı bilinmektedir. Bu inflamatuar ajanların patogenezdeki rolünü ve T2 DM ile ilişkili komplikasyonları destekler. Diyabetik nöropatisi olan hastalarda aynı enflamatuar kemokin ailesine ait olan MCP-1 ve IL8 seviyelerindeki artış, bu iki ajanın nöropati ile ilişkili enflamatuar sürece dahil olduğunu gösterir. Bu bulgularla uyumlu olarak, yapılan çalışmalarda normoglisemik obez olmayan bireylerle karşılaştırıldığında bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerde artmış IL8 plazma seviyeleri bildirmiştir (181).



Şekil 24. Diyabetin ve komplikasyonlarının yara iyileşme sürecine etkisinin şeması(182).

Bozulmuş yara iyileşmesi diyabetli hastalarda sıklıkla görülür. Derinin dış tabakasını oluşturan keratinositler, her ikisi de majör kemokin olarak tanımlanan CXCL-1 ve IL8 dahil olmak üzere nötrofil kemotaktik sitokinlerin önemli sağlayıcılarıdır. Keratinosit tarafından IL-8 üretimi, iyileşme sırasında nötrofillerin toplanmasından sorumludur. Yoğun inflamasyon, diyabetik yaralarla ilişkilendirilirken, nötrofil infiltrasyonunun azalması iyileşme ile ilişkilidir. Ayrıca yüksek glikoz ortamı tarafından oluşturulan oksidatif stres, daha sonra epidermal keratinositlerde gelişmiş ERK sinyali ve artan IL8 üretimi ile sonuçlanan yüksek p-EGFR ifadesine katkıda bulunmuştur. Keratinositler tarafından artan nötrofil alımının, diyabetik yaraların iyileşmesini geciktirdiği düşünülmektedir. Diyabetik yara iyileşmesini artıran tedaviler, genellikle diyabetik yara ortamındaki inflamatuar sitokinlerin azaltılmasıyla ilişkilendirilir (183).

Diyabetes mellitusu olan hastaların kanında IL8 seviyeleri sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olup IL8'in arter iç duvarı kalınlaşmasının ve aterosklerozun patogenezinde rol aldığı bildirilmiştir. Bunun diyabetik makroanjiyopatiye zemin hazırlayan önemli faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür (184). Diyabeti olan kan glukoz seviyesi yüksek seyreden köpeklerde, sağlıklı köpeklere göre, artmış serum IL8 düzeyi bildirilmiştir (185).

Sonuç olarak ilerleyici diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda IL8 ve IL6 düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiştir. IL6 ve IL8, MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve TIMP-1'de önemli değişiklikler oluşturmaktadır (177).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Çalışmamız diyabetik ülser tanısı almış Tip 2 DM'li hastalarda HIF-1α, IL-8 ve MMP-9 düzeylerinin diyabetik ayak enfeksiyonu ile arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlayan prospektif vaka-kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmamız 15.04.2021 ve 15.04.2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik ve Polikliniğine başvuran toplam 90 katılımcıdan oluşmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen kişiler 3 gruba ayrıldı; 1. Grup: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde takip edilen diyabetik ayak ülseri tanısı almış 30 hasta, 2. Grup: Diyabet tanısı almış ancak diyabetik ayak gelişmemiş 30 hasta, 3. Grup: Sağlıklı gönüllü 30 bireyden oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil olma ve dışlama kriterleri:

*Diyabetik ayak yarası bulunan hasta grubu:

1. 18 yaşından büyük olma
2. Tip 2 DM tanısı olup diyabete bağlı ayak ülserinin bulunması
3. Diyabetik ayak ülserinin Wagner sınıflamasına göre evre 2 ve üzerinde bulunması
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve ‘’Bilgilendirilmiş Onam Formu’’nu okuyup imzalaması

*Diyabetes Mellitus olan hasta grubu:

1. 18 yaşından büyük olma
2. Diyabetes mellitusu olup diyabete bağlı ayak ülserinin bulunmaması

3. Aktif enfeksiyon bulunmaması
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve ‘’Bilgilendirilmiş Onam Formu’’nu okuyup imzalaması

*Sağlıklı kontrol grubu:

1. 18 yaşından büyük olma
2. DM olmaması
3. Aktif enfeksiyon bulunmaması
4. Kronik herhangi bir hastalık olmaması
5. Sigara kullanmaması
6. Herhangi bir ilaç kullanımı olmaması
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve ‘’Bilgilendirilmiş Onam Formu’’nu okuyup imzalaması

3.3. Araştırmaya Katılanların Bilgilendirilmesi ve Onamı

Çalışmaya katılacak olan kişiler gönüllük esasına göre seçilerek, çalışmaya dahil olmak isteyenler araştırma hakkında bilgilendirildi. Bu amaçla bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak yazılı onamları alındı.

3.4. Kullanılan Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya dahil edilen hastaların Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Çalışma için olgu formları hazırlandı. Hastalara ait klinik bilgiler hastalar ile görüşülerek hastaya ait olgu formuna kaydedildi. Hastalara ait diğer verilere hastanemiz bilgisayar sistemindeki kayıtlardan ulaşıldı. Elde edilen veriler hazırlanan olgu formlarına aktarıldı.

Olgu formlarına hastaların başvuru tarihleri, yaş, cinsiyet, meslek gibi demografik özellikleri ve diyabet süresi ile ilgili bilgiler alındı. Mevcut olan diğer hastalıkları, daha önce kullanmış ve halen kullanmakta olduğu tedaviler, kullandığı

antidiyabetik ilaçlar veya insülin tedavileri yazıldı. Hastaların boy, kilo ve vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Periferik duyusal nöropati değerlendirmesi motor ve refleks muayenesi ve elektronöromiyografi ile yapıldı. Periferik arter hastalığı ve venöz yetmezlik tanısı için doppler ultrasonografi tetkiği kullanıldı. Diyabetik ayak tanısı olan hastaların önceki ampütasyon öyküleri, amputasyon sayıları, debridman yapılıp yapılmadığı kaydedildi. Alt ekstremite bilgisayarlı tomografi anjiografi, ayak MRG raporları alındı. Osteomiyelit tanısı klinik olarak veya görüntüleme yöntemleri ya da histopatoloji ile kondu. Oral veya intravenöz antibiyotik kullanımları kaydedildi.

Hastalardan elde edilen yumuşak doku örneklerinden rutin mikrobiyoloji laboratuvar uygulamaları ile etkenler izole edildi. Üreyen etkenlerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları yapıldı. Diyabetik ayak yaraları Wagner-Meggitt sistemi ile sınıflandırıldı.

Ayrıca hastaların tam kan sayımı, CRP, ESH, HbA1c ve açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, BUN, kreatinin, PCT gibi biyokimyasal tetkikleri dahil edildi. Hastaların kan tetkikleri için Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarının teknik alt yapısı kullanıldı.

Diyabetes mellituslu hastalarda HIF-1α, MMP-9, IL8 seviyeleri ile diyabetik ayak ülseri gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemek için biyokimya tüplerine 3-5 ml periferik venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri analiz yapılacağı güne kadar -80 0 C'de saklandı. Çalışmayı yapmak için için Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarının teknik alt yapısı kullanıldı. Çalışmamız için gereken kitler çalışmasında gerekli malzemelerin temini için Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne başvuruldu. Projemiz komisyon tarafından kabul edildi (Proje kodu: TTU-2021-10003).

3.5. Yöntem

Hastalarımızdan HIF-1α, MMP-9, IL8 düzeyleri için bir adet venöz biyokimya tüpüne kanları alındı pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra 3000 rpm'de, on dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.Serum örnekleri adı kodlanarak -80˚ derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözülmeleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında analiz edildi.

Serum örneklerinde Hıf-1α, IL8 ve MMP-9 düzeyleri Sunlog marka (Cat No:SL0905Hu, SL1004Hu, SL1157Hu, SUNLONG BİOTECH CO., LTD CHİNA) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Tüm numuneler çift çalışıldı ve ortalamaları alınarak istatistik analiz yapıldı. Kitlerin intra ve inter assay CV'leri <%10 ve <%12 idi. Çalışmamız içinde bu değerlerin altında olacak şekilde hesaplanarak analizlerimiz tamamlandı. Kolesterol, Trigliserid, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, BUN, Kreatinin, CRP ve glukoz düzeyleri Roche Cobas c702 (Roche Diagnostics GmbH, Menheim, Germany) spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Tam kan örnekleri di-potassium ethylene diamine tetra-acetic acid (K2-EDTA)'lı (Becton Dickinson-BD, CA, USA) hemogram tüplerine alınarak 2 saat içerisinde laboratuvara transferi sağlanarak analizleri yapıldı. Tam kan sayımı analizleri Sysmex XN-1000 Hematology Analizöründe (Sysmex Corporation, Kobe, Japon) yapıldı. Rutin parametreler için laboratuvarda, iç kalite kontrol günlük ticari olarak üretici firmadan sağlanan en az iki seviye kontrol materyali kullanılarak yapılmakta olup, laboratuvarda gün içi ve günler arası analitik varyasyonlar, (between- and within-day analytical variations) Westgard websitesinde raporlanan within-subject biological variation (CVI)'ların ½ si olacak şekilde uygulanmaktadır.

Serum PCT düzeyleri Roche Cobas 6000 cihazında (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kemilüminesans yöntem ile, HbA1c düzeyleri Lifotronic-H9 Hemoglobin Analyzer (HPLC)(Lifotronic Tecnology Co., Ltd, Shenzen, China)

cihazında HPLC (High Performance Liquid Chromatography, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) yöntemiyle analiz edildi.

Serum ESH westergren yötemi ile İnterrliner (Sysmex Corporation, Kobe, Japon) sedim cihazında ölçüldü.

3.6. Çalışmanın Etik Yönü

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.03.2021 tarihinde onay alındı. (karar sayı: B.30.2.ATA.0.01.00/68)

3.7. Çalışmanın İstatistiksel Analiz Yönü

İstatistiksel analiz;

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı.

Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk-W testi, Kolmogorov Simirnov testi, Q-Q plot, skewness ve kurtosis ile bakıldı.

İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı.

İkiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı.

ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı.

Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis 1-way ANOVA (k samples) testi kullanılarak yapıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı.

İki nicel değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson korelasyonu ile sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Ayrıca cut-of belirlemek için Youden-İndex kullanıldı

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 15.04.2021 ve 15.04.2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik ve Polikliniğine başvuran toplam 90 kişi dahil edildi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde takip edilen diyabetik ayak ülseri tanısı almış 30 hasta (Grup 1), Diyabet tanısı almış ancak diyabetik ayak gelişmemiş 30 hasta (Grup 2), Sağlıklı gönüllü 30 birey (Grup 3) şeklinde 3 gruba ayrılarak çalışma yapıldı. Aşağıdaki tabloda grupların dağılımı gösterilmiştir.

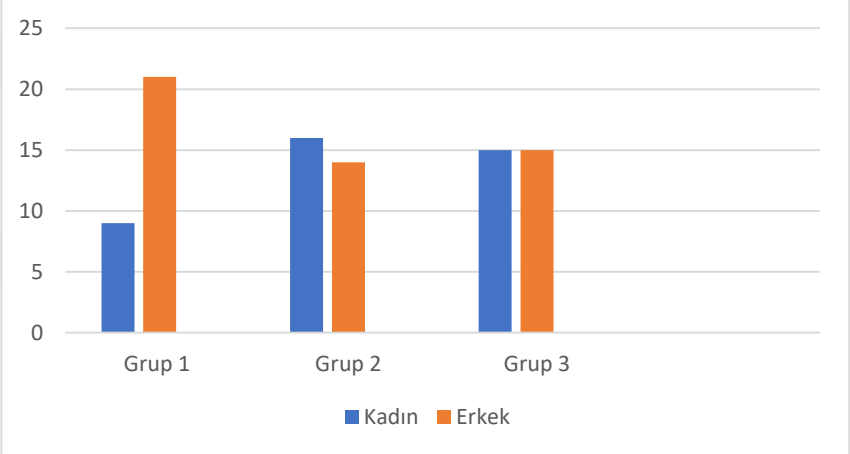
Tablo 11. Grupların Genel Dağılımı

Gruplar	Diyabetik Ayak enfeksiyonu Olan Grup	30	%33,3
	Diyabetes Mellitus'u Olan Grup	30	%33,3
	Sağlıklı Gönüllüler	30	%33,3
Cinsiyet	Kadın	40	%44,4
	Erkek	50	%55,6
Komorbidite	Ek hastalık yok	17	%28,3
	Hipertansiyon	15	%25
	KAH	4	%6,6
	HT+KAH	19	%31,6
	Diğerleri	5	%8,3
OAD kullanımı	Var	31	%51,6
	Yok	29	%48,3
İnsülin kullanımı	Var	43	%71,6
	Yok	17	%28,3
Wagner evresi	Wagner evre 2	10	%33,3
	Wagner evre 3	10	%33,3
	Wagner evre 4	10	%33,3
Debridman	Var	17	%56,7
	Yok	13	%43,3
Yara bakımı	Var	30	%100
	Yok	0	%0
Amputasyon	Var	6	%20
	Yok	24	%80
Osteomyelit	Var	21	%70
	Yok	9	%30
Periferik damar hastalığı	Var	27	%45
	Yok	33	%55
Polinöropati	Var	35	%58,3
	Yok	25	%41,6

Toplamda 90 kişinin %44,4'ü kadın %56,6'sı erkekti, Grup1'deki hastaların %70'i (n=21) erkek, %30'u (n=9) kadın, grup 2'deki hastaların %53,3'ü (n=16) kadın, %46,7'si (n=14) erkek, grup 3'deki gönüllülerin %50'si (n=15) erkek, %50'si (n=15) kadın olarak seçilmiş olup, ki kare testi ile bakıldığında gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,144).

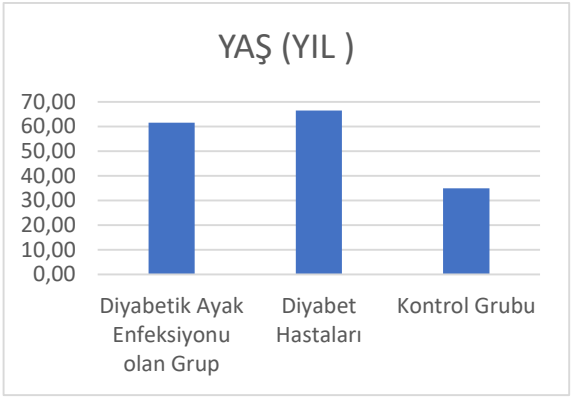
Tablo 12. Gruplar Arası Cinsiyet Dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
Kadın	9 (%30)	16 (%53,3)	15 (%50)	0,144
Erkek	21 (%70)	14 (%46,7)	15 (%50)	



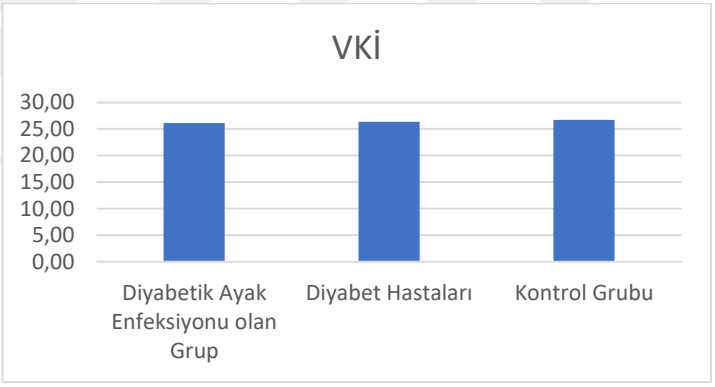
Şekil 25. Cinsiyet Dağılımı

Grup 1'deki yaş ortalaması 63,40±10,46 yıl, grup 2'deki yaş ortalaması 63,43±8,34 yıl ve grup 3'deki yaş ortalaması 37,93±13,98 yıl idi. Gruplar arasında yaş median değerlerine bakıldığında; grup 1 için 61,50 yıl, grup 2 için 66,50 yıl, grup 3 için 35,0 yıl olarak bulundu. Grup 1 ile 3 ve grup 2 ile 3 arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardı (p=0,001). Grup 1 ile 2 arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.



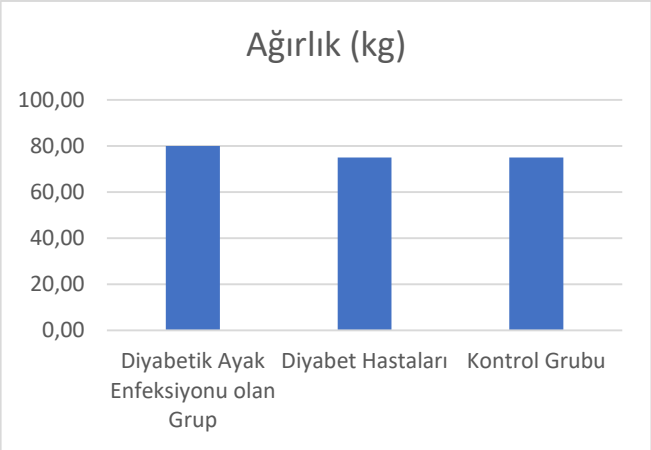
Şekil 26. Gruplar Arası Yaş Dağılımı

Vücut kütle indeksi (VKİ) ortalaması grup 1'de 26,77±4,53 kg/m^2, grup 2'de 27,01±3,05 kg/m^2, grup3'de 26,41±3,14 kg/m^2 idi. Gruplar arasında median değerlere bakıldığında; grup 1 için 26,12 kg/m^2, grup 2 için 26,37 kg/m^2, grup 3 için 26,69 kg/m^2 olarak bulundu. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,815).



Şekil 27. Gruplar Arası VKİ Dağılımı

Grup 1'in ağırlık ortalaması 77,63±14,67 kg, Grup 2'nin ağırlık ortalaması 73,37±6,49 kg, Grup 3'ün ağırlık ortalaması ise 72,90±6,90 kg idi. Gruplar arasında median değerler; grup 1 için 80,0 kg, grup 2 için 75 kg, grup 3 için 75 kg olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,272).



Şekil 28. Gruplar Arası Ağırlık Dağılımı

Çalışmaya katılan grup 1'deki hastaların mesleklerine bakıldığında %30'u (n=9) ev hanımı, %13,3'ü (n=4) memur, %23,3'ü (n=7) çiftçi, %23,3'ü (n=7) emekli ve %10'u (n=3) serbest meslek idi.

Çalışmaya katılan grup 1'de bulunan hastaların %43,3'ü (n=13) oral anti diyabetik (OAD) kullanırken %56,7'si (n=17) OAD kullanmıyordu. Grup 1'deki hastaların %90'ı (n=27) insülin tedavisi alırken %10'u (n=3) insülin tedavisi almıyordu. Toplamda %33,3'ü (n=10) ise hem oral anti diyabetik hemde insülin tedavisi almaktaydı. Grup 2' deki hastaların %60'ı (n=18) OAD kullanırken %40'ı (n=12) OAD kullanmıyordu. Grup 2'deki hastaların %53,3'ü (n=16) insülin kullanırken %46,7'si (n=14) insülin kullanmıyordu. Grup 2'deki hastaların %13,3'ü (n=4) hasta hem insülin hem OAD tedavisi alıyordu. Grup 1 ve 2 arasında insülin kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,002). Grup 1 ve 2 arasında OAD kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,196).

Çalışmaya katılan grup 1'deki hastaların %60'ında (n=18) periferik arter hastalığı vardı. Toplamda %90'nında (n=27) periferik duyusal nöropati mevcuttu. Toplamda %53,3'ünde (n=16) hem periferik arter hastalığı hemde periferik duyusal nöropati mevcuttu. Grup 2'deki hastaların %26,6'sında (n=8) polinöropati vardı. Yine grup 2'deki hastaların %30'unda (n=9) periferik arter hastalığı mevcut idi. Grup 1 ve 2 arasında polinöropati açısından istatistiksel anlamlı fark var idi (p=0,001). Periferik

arter hastalığı açısından grup 1 ve 2 arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut idi (p=0,02).

Çalışmaya katılan grup 1'deki 30 hastanın ek hastalıkları incelendiğinde en fazla eşlik eden hastalık olarak %53,3'ünde (n=16) hipertansiyon görüldü. İkinci sıklıkta en sık eşlik eden hastalık %36,6'sında (n=11) koroner arter hastalığı görülmekteydi. Üçüncü en sık görülen hastalık ise %16,6'sında (n=5) hiperlipidemi görülmekteydi. Kronik renal yetmezlik ise toplamda %10'unda (n=3) bulunup diğer eşlik eden hastalıklardandı. Toplamda %33,3'ünde (n=10) koroner arter hastalığı ve hipertansiyon birlikte görülmekteydi.

Çalışmaya katılan grup 2'deki 30 hastanın ek hastalıkları incelendiğinde bu grupta da en fazla eşlik eden hastalık %63,3'ünde (n=19) hipertansiyon görüldü. İkinci sıklıkta eşlik eden hastalık ise %33,3'ünde (n=10) koroner arter hastalığı vardı. Diğer eşlik eden hastalıklar %10'unda hiperlipidemi, %10'unda kronik renal yetmezlik idi. Komorbid hastalıklar açısından grup 1 ve 2 arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,460). Grup 1 ve 2 arasındaki komorbid durum, OAD kullanımı, insülin kullanımı, polinöropati ve periferik arter hastalığı arasındaki ilişki aşağıda tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Grup 1 ve 2 Arasındaki Komorbidite, OAD kullanımı, İnsülin kullanımı, PNP ve PAH ilişkisi

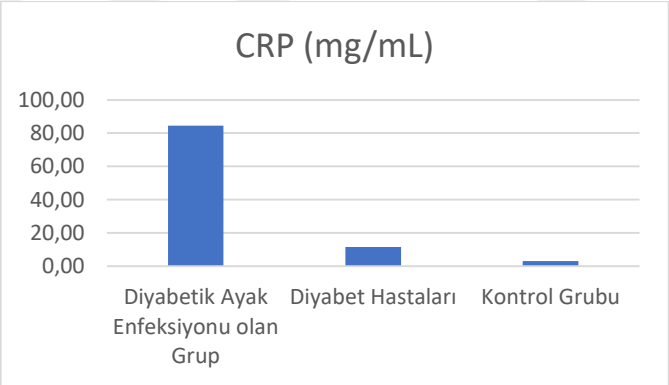
		Grup 1		Grup 2		P
		(n)	(%)	(n)	(%)	
Komorbidete	Ek hastalık yok	9	%30	8	%26,7	0,460
	HT	6	%20	9	%30	
	KAH	1	%3,3	3	%10	
	HT+KAH	10	%33,3	9	%30	
	Diğerleri	4	%13,3	1	%3,3	
OAD kullanımı	Var	13	%43,3	18	%60	0,196
	Yok	17	%56,7	12	%40	
İnsülin kullanımı	Var	27	%90	16	%53,3	0,002
	Yok	3	%10	14	%46,7	
Polinöropati	Var	27	%90	8	%26,7	0,001
	Yok	3	%10	22	%73,3	
Periferik arter hastalığı	Var	18	%60	9	%30	0,020
	Yok	12	%40	21	%70	

Grup 1'deki diyabet süresi 16,27±7,29 yıl idi. Grup 2 de diyabet süresi 12,17±9,57 yıl idi. Grup 1 ile 2 arasında diyabet süresi açısından istatistiksel anlamlı fark mevcut idi (p=0,022).

Tablo 14. Grup 1 ve 2 arasında DM ve DAÜ Süresinin Karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		P
	Mean±sd	Median (min-max)	Mean±sd	Median (min-max)	
DM süresi	16,27±7,29	15,00 (1,00-30,00)	12,17±9,57	10,00 (2,00-35,00)	0,022
DAÜ süresi	165,00±292,95	45,00 (5,00-1100,00)			

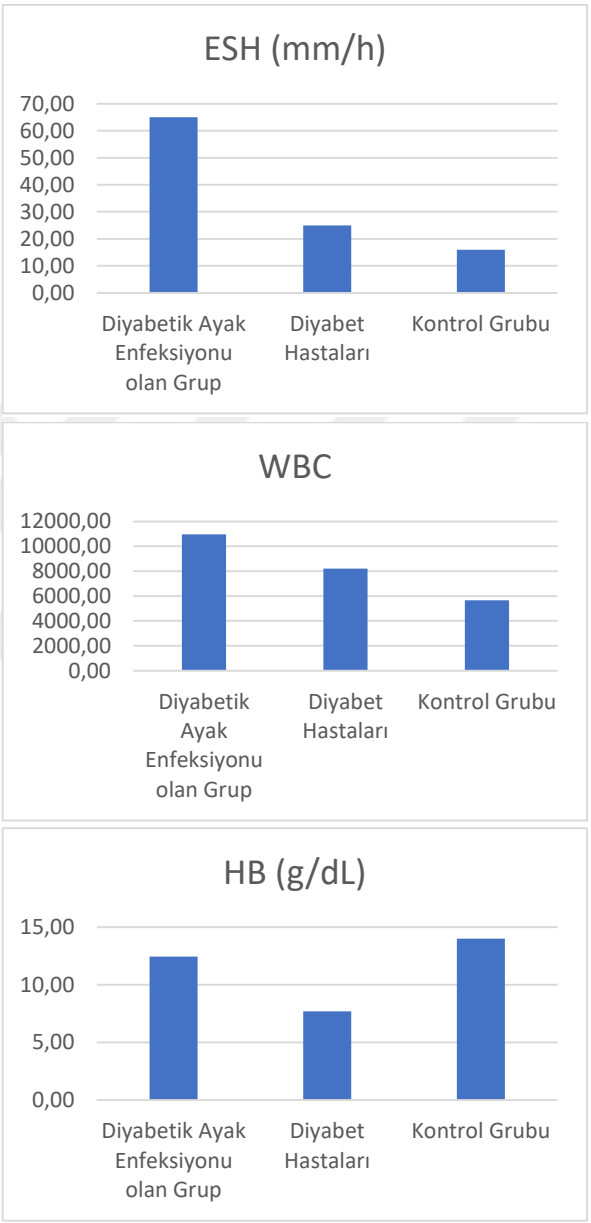
Hastaların başvuru anında laboratuvar değerleri incelendiğinde; CRP ortalaması grup 1'de 115,93±92 mg/mL, grup 2'de 16,48±13,40 mg/mL ve grup 3'de 3,33±1,86 mg/mL idi. CRP median değerler; grup 1 için 84,50 mg/mL, grup 2 için 11,50 mg/mL, grup 3 için 3,0 mg/mL idi. Tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,001).



Şekil 29. Gruplar Arası CRP Dağılımı

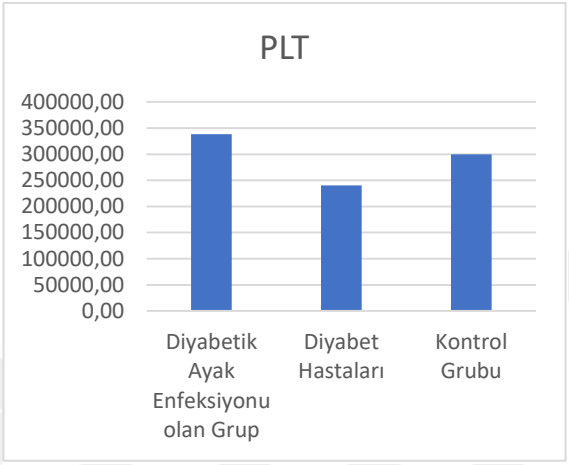
Hemoglobin (Hb) ortalaması grup1'de 12,27±2,27 g/dL, grup 2'de 8,28±2,18 g/dL, grup 3'de 13,87±0,90 g/dL idi. Hb median değerler; grup 1 için 12,45 g/dL, grup 2 için 7,70 g/dL ve grup 3 için 14,0 g/dL idi. Beyaz küre sayısı ortalaması grup 1'de 12266,67±5389,33 /mm^3 grup 2'de 8050,47±2274,76 /mm^3, grup 3'de 5977,17±972,66 /mm^3 idi. Beyaz küre median değerler; grup 1 için 10960,00 /mm^3, grup 2 için 8210,00 /mm^3 ve grup 3 için 5655,00/mm^3 idi. ESH ortalaması grup 1'de

63,93±27,91 mm/h, grup 2'de 26,67±13,78 mm/h, grup 3'de 16,67±3,18 mm/h idi. ESH median değerlere; bakıldığında grup 1 için 65,0 mm/h, grup 2 için 25,0 mm/h ve grup 3 için 16,0 mm/h idi. Beyaz küre sayısı, Hb, ESH değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,001).



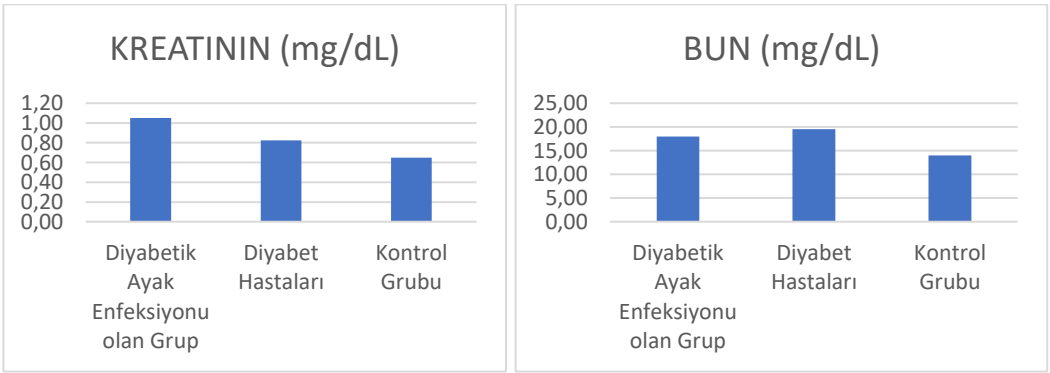
Şekil 30. Gruplar Arası ESH, WBC, HB Dağılımı

Trombosit (PLT) ortalaması grup1'de 349166,67±147371,71 /mm3, grup 2'de 241100,00±94269,73 /mm3 ve grup 3'de 332700±82060,18 /mm3 idi. PLT median değerleri; grup 1 için 338500,00 /mm3, grup 2 için 240000,00 /mm3 ve grup 3 için 300000,00 /mm3 idi. PLT için grup 1 ve 2 arasında ve grup 2 ve 3 arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,001).



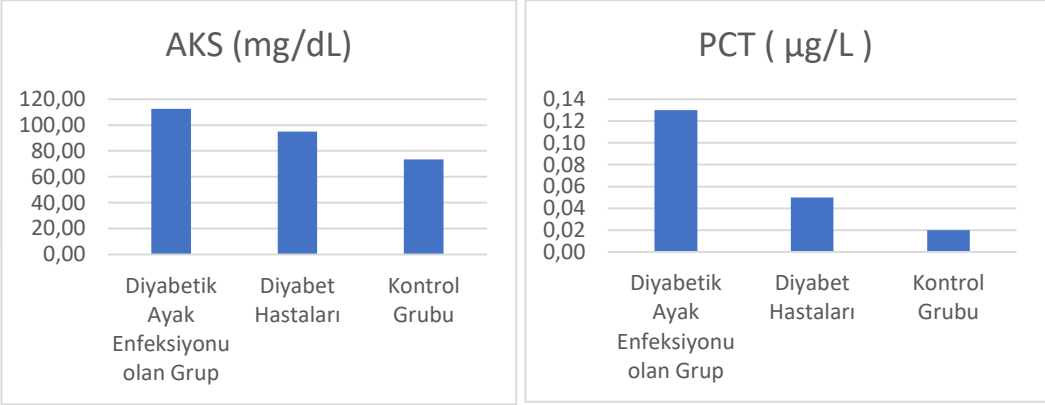
Şekil 31. Gruplar Arası PLT Dağılımı

Kreatinin ortalaması grup 1'de 1,34±0,75 mg/dL, grup 2'de 1,10±0,69 mg/dL ve grup 3'de 0,68±0,18 mg/dL idi. Kreatinin median değerleri; grup 1 için 1,05 mg/dL, grup 2 için 0,83 mg/dL ve grup 3 için 0,65 mg/dL idi. BUN ortalaması grup 1 için 21,43±10,16 mg/dL, grup 2 için 23,27±11,04 mg/dL ve grup 3 için 13,83±2,15 mg/dL idi. BUN median değerler; grup 1 için 18 mg/dL, grup 2 için 19,50 mg/dL ve grup 3 için 14 mg/dL idi. Kreatinin ve BUN değerleri Grup 1 ile 3 arasında ve grup 2 ile 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,001).



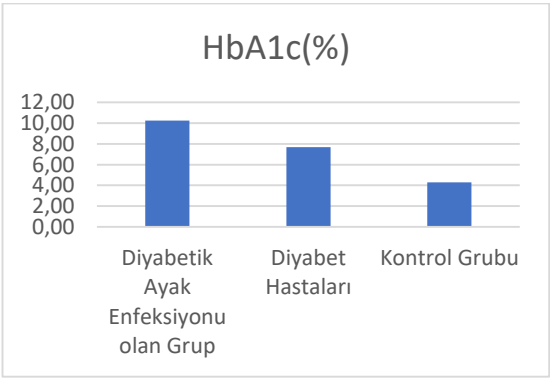
Şekil 32. Gruplar Arası Kretainin ve BUN Dağılımı

PCT ortalaması grup 1'de 0,20±0,20 µg/L, grup 2'de 0,05±0,02 µg/L ve grup 3'de 0,02±0,01 µg/L idi. PCT median değerleri grup 1 için 0,13 µg/L, grup 2 için 0,05 µg/L ve grup 3 için 0,02 µg/L idi. Açlık kan şekeri (AKŞ) ortalaması grup 1'de 121,87±28,59 mg/dL, grup 2'de 99,43±19,95 mg/dL ve grup 3'de 72,83±9,91 mg/dL idi. PCT ve AKŞ değerleri tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,001).



Şekil 33. Gruplar Arası AKŞ ve PCT Dağılımı

HbA1c ortalaması grup 1'de 10,39±2,73 %, grup 2'de 8,28±2,18 % ve grup 3'de 4,39±0,17 % idi. HbA1c median değerleri; grup 1 için 10,25 %, grup 2 için 7,70 % ve grup 3 için 4,30 % idi. Grup 1 ile 3 ve grup 2 ile 3 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,001).



Şekil 34. Gruplar Arası HbA1c Dağılımı

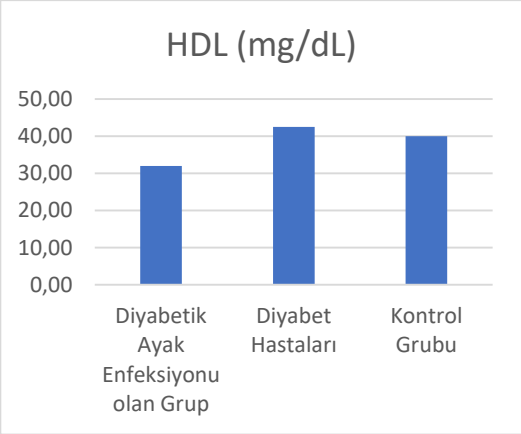
HDL ortalaması grup 1'de 32,97±11,30 mg/dL, grup 2'de 43,90±11,59 mg/dL ve grup 3'de 39,60±4,41 mg/dL idi. HDL median değerler; grup 1 için 32 mg/dL, grup

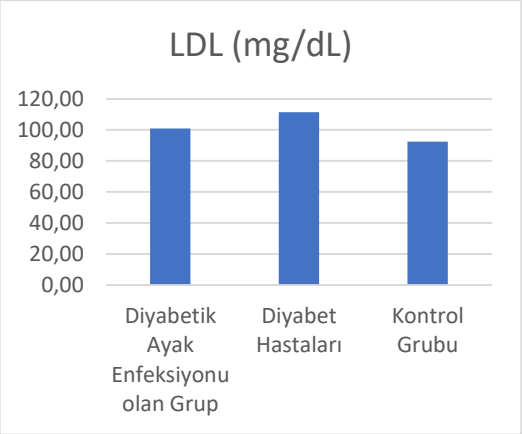
2 için 42,50 mg/dL ve grup 3 için 40 mg/dL idi. Grup 1 ile 3 ve grup 1 ile 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(p=0,001).

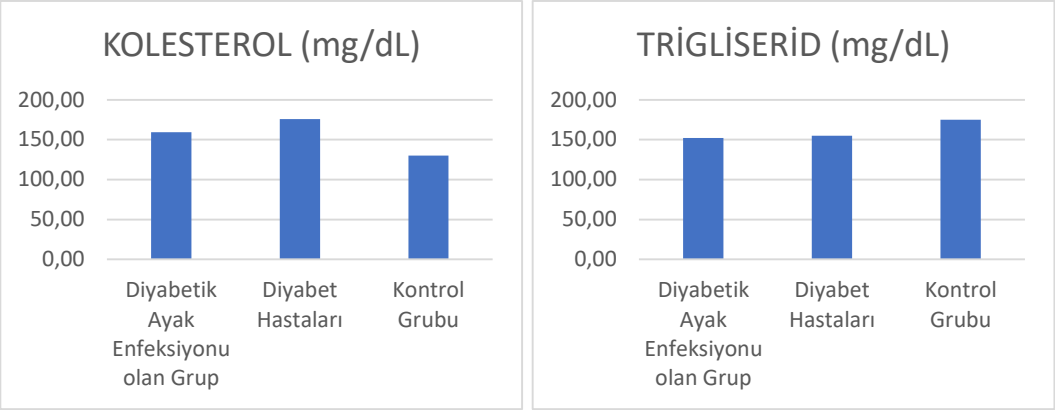
LDL ortalaması grup 1'de 108,63±39,33 mg/dL, grup 2'de 118,17±54,19 mg/dL ve grup 3'de 94,50±8,34 mg/dL idi. LDL median değerler; grup 1 için 101,00 mg/dL, grup 2 için 111,50 mg/dL ve grup 3 için 92,50 mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,301).

Trigliserid ortalaması grup 1'de 173,13±72,09 mg/dL, grup 2'de 180,03±91,82 mg/dL ve grup 3'de 172,40±10,07 mg/dL idi. Trigiliserid median değerler; grup 1 için 152,0 mg/dL, grup 2 için 155,0 mg/dL ve grup 3 için 175,0 mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,312).

Kolesterol ortalaması grup 1'de 163,63±42,27 mg/dL, grup 2'de 191,53±64,83 mg/dL ve grup 3'de 145,00±27,64 mg/dL idi. Kolesterol median değerler; grup 1 için 159,50 mg/dL, grup 2 için 176 mg/dL ve grup 3 için 130 mg/dL idi. Grup 2 ile 3 arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut idi (p=0,009).







Şekil 35. Gruplar Arası HDL, LDL, Kolesterol, Trigliserid Dağılımı

Gruplar arası laboratuvar bulguları, ağırlık, BMI, yaş dağılımı ve gruplar arası ilişkisi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 15. Gruplar Arası Lab. Değerleri, Yaş, Uzunluk, BMİ, Ağırlık Karşılaştırması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3		
	Mean±SD ; Median (Min-max)	Mean±SD; Median (Min-max)	Mean±SD; Median (Min-Max)	P	POST HOC
Ağırlık (kg)ɱ	77,63±14,67; 80,00 (54,00-110,0)	73,37±6,49; 75,00 (60,00-80,0)	72,90±6,90; 75,00 (55,00-95,0)	0,272	
BMI (kg/m2) ɸ	26,77±4,53; 26,12 (17,53-40,40)	27,01±3,05; 26,37 (22,31-33,30)	26,41±3,14; 26,69 (20,46-35,10)	0,815	
ESH (mm/h) ɱ	63,93±27,91; 65,00 (6,00-107,0)	26,67±13,78; 25,00 (2,00-56,0)	16,67±3,18; 16,00 (11,00-25,0)	0,001	Hepsi
CRP (mg/mL) ɱ	115,93±92,56; 84,50 (11,00-349,0)	16,48±13,40; 11,50 (3,00-49,0)	3,33±1,86; 3,00 (1,00-7,0)	0,001	Hepsi
WBC (/mm3) ɱ	12266,67±5389,33; 10960,00 (2900,00-25050,0)	8050,47±2274,76; 8210,0 (4570,00-13530,0)	5977,17±972,66; 5655,00 (4500,00-7850,0)	0,001	Hepsi
PNL (%) ɱ	74,53±11,31; 77,00 (30,00-88,0)	66,07±6,93; 65,00 (55,00-82,00)	65,90±4,70; 65,00 (55,00-75,0)	0,001	1-3 1-2
PCT (µg/L) ɱ	0,20±0,20; 0,13 (0,04-0,90)	0,05±0,02; 0,05 (0,01-0,09)	0,02±0,01; 0,02 (0,01-0,03)	0,001	Hepsi
HB (g/dL) ɱ	12,27±2,27; 12,45 (7,50-18,80)	8,28±2,18; 7,70 (5,10-14,80)	13,87±0,90; 14,00 (12,0-16,0)	0,001	Hepsi
PLT (/mm3) ɱ	349166,67±147371,71; 338500,00 (109000,00-850000,0)	241100,00±94269,73; 240000,00 (41000,00-538000,0)	332700±82060,18; 300000,00 (250000,00-450000,0)	0,001	1-2 2-3

Tablo 15. (Devamı)

AKŞ (mg/dL) ɱ	121,87±28,59; 112,50 (75,00-180,0)	99,43±19,95; 95,00 (60,00-150,0)	72,83±9,91; 73,50 (50,00-95,0)	0,001	Hepsi
HbA1c % ɱ	10,39±2,73; 10,25 (6,00-16,70)	8,28±2,18; 7,70 (5,10-14,80)	4,39±0,17; 4,30 (4,20-4,90)	0,001	1-3 2-3
Kreatinin (mg/dL) ɱ	1,34±0,75; 1,05 (0,62-3,40)	1,10±0,69; 0,83 (0,50-3,80)	0,68±0,18; 0,65 (0,30-1,10)	0,001	1-3 2-3
BUN (mg/dL) ɱ	21,43±10,16; 18,0 (12,00-56,0)	23,27±11,04; 19,50 (10,00-50,0)	13,83±2,15; 14,00 (10,00-18,0)	0,001	1-3 2-3
HDL (mg/dL) ɱ	32,97±11,30; 32,00 (19,00-71,0)	43,90±11,59; 42,50 (22,00-74,0)	39,60±4,41; 40,00 (30,00-50,0)	0,001	1-3 1-2
LDL (mg/dL) ɱ	108,63±39,33; 101,00 (50,00-235,0)	118,17±54,19; 111,50 (48,00-261,0)	94,50±8,34; 92,50 (80,00-110,0)	0,301	
Kolesterol (mg/dL) ɱ	163,63±42,27; 159,50 (101,00-283,0)	191,53±64,83; 176,00 (108,00-388,0)	145,00±27,64; 130,00 (100,00-200,0)	0,009	2-3
Trigliserid ɱ	173,13±72,09; 152,00 (44,00-327,0)	180,03±91,82; 155,00 (55,00-540,0)	172,40±10,07; 175,00 (140,00-190,0)	0,312	
Yaş (yıl) ɱ	63,40±10,46; 61,50 (44,00-87,0)	63,43±8,34; 66,50 (48,00-82,0)	37,93±13,98; 35,00 (18,00-62,0)	0,001	1-3, 2-3

BMI;Vücut kitle endeksi, ESH: Sedimentasyon, CRP: C reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücreleri PNL:Nötrofil, PCT: Procalsitonin, HB:Hemoglobin, PLT:Platelet, AKŞ: Açlık kan şekeri, HbA1c ɱ: ki-kare; Kruskal Wallis test ϕ: ANOVA testi

Çalışmaya katılan grup 1'deki hastalardan tedavi öncesi yumuşak doku kültürleri alındı. Yara kültürü sonuçları incelendiğinde gram negatif üremenin baskın olduğu görülmekteydi. 30 hastanın %16,6'sında (n=5) yara kx de üreme yoktu, %10'unda (n=3) maya üremesi, %33,3'ünde (n=10) gram (+) üreme, %40'ında (n=12) gram (-) üreme mevcuttu. Toplamda %30'unda (n=9) hem gram (-) hem de gram (+) üreme mevut olup polimikrobiyal enfeksiyon söz konusu idi. Hastalardan en sık izole edilen etkenler *E. coli* (%26,6) ve Koagülaz Negatif *Stafilokok* (KNS) (%16,6) idi. İkinci en sık etken *Klebsiella pneumoniae* (%14,0), üçüncü en sık etken *S. aureus* (%12,2) idi. Toplam 12 gram negatif etkenin ilk üç sırada sırasıyla %66,6'sı (n=8) *E. coli*, %16,6'sında (n=2) *K. pneumoniae* ve %16,6'sında (n=2*) Psödomonans spp.* izole edildi. Toplam 10 gram pozitif etkenin %50'sinde (n=5) KNS, %30'unda (n=3) *S.*

aureus, %20'sinde (n=2) *Enterococcus spp.* izole edildi. *S. aureus* suşunun bir tanesi metisiline dirençli idi. Koagülaz negatif *stafilokokların* 3'ü metisiline dirençliydi. Vankomisin dirençli *Enterokok spp.* yoktu.

Wagner sınıflamasına göre gram pozitif ve negatif bakteri izole edilme oranlarına bakıldığında; grade 3'de %50'sinde (n=5), grade 4'te %60'ında (n=6) gram negatif bakteriler, grade 2'de ise %50'si (n=5) ile gram pozitif bakteriler daha baskın idi tablo aşağıdadır.

Tablo 16. Wagner Sınıflamasına Göre Yara Kültür Sonuçları

Üreme sonucu		Wagner evre 2		Wagner evre 3		Wagner evre 4	
		Hasta sayısı (n=10)	%	Hasta sayısı (n=10)	%	Hasta sayısı (n=10)	%
Üreme yok		3	%30	1	%10	1	%10
Gram (+) üreme	MSKNS	1	%10	1	%10	-	-
	MRKNS	1	%10	1	%10	1	%10
	MSSA	1	%10	1	%10	-	-
	MRSA	1	%10	-	-	-	-
	Enterokok	1	%10	-	-	1	%10
Gram (-) üreme	*E.coli*	1	%10	3	%30	4	%40
	Klebsiella spp.	-	-	1	%10	1	%10
	Psödomonans spp.	-	-	1	%10	1	%10
Maya		1	%10	1	%10	1	%10

Wagner evreleri içinde yara kütürü sonuçlarını istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde tek anlamlı üreme gram (-) üreme idi (p=0,025).

Tablo 17. Wagner evrelerine göre yara kültür sonuçlarının istatistiksel anlamlılıkları

	Wagner evre 2		Wagner evre 3		Wagner evre 4		
	N	%	N	%	n	%	P
Üreme yok	3	0,3	1	0,1	1	0,1	0,238
Gram (+) üreme	5	0,5	3	0,3	2	0,2	0,162
Gram (-) üreme	1	0,1	5	0,5	6	0,6	0,025
Maya	1	0,1	1	0,1	1	0,1	1,000

Kullanılan antibiyotiklere bakıldığında en fazla intravenöz tedavinin tercih edildiği ve en çok kullanılan antibiyotiğinde ampisilin-sulbactam (%66,6) olduğu görülmekteydi.

Çalışmaya alınan 30 DAÜ tanısıyla takip edilen grup 1 hastalarının klinik özellikleri incelendiğinde %66,6'sında (n=20) son üç ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. En çok ayaktan kullanılan antibiyotik amoksisilin klavulonit asit idi.

Grup 1'deki diyabet süresi 16,27±7,29 yıl idi. Grup 1'de diyabetik ayak enfeksiyonu süresi 165,00±292,95 gün idi.

Grup 1'deki hastaların %33'ünde (n=10) osteomyelit gelişmemişti, %66 hastada (n=20) osteomyelit vardı. Hastaların %33,3'ü (n=10) Wagner evre 2, %33,3'ü (n=10) Wagner evre 3 ve %33,3'ü de (n=10) Wagner evre 4 ülseri vardı. Çalışmaya katılan grup 1'de ki hastaların %20'sine (n=6) ampütasyon yapılmıştı.

30 DAÜ hastasının %40'ında (n=12) geçmişte amputasyon yapılma öyküsü vardı. Bu hastaların %58,3'ünde (n=7) minör ampütasyon, %41,6'sında (n=5) majör ampütasyon yapılmıştı.

Hastaların %60'ında (n=18) sağ ekstremitede, %30'unda (n=9) sol ekstremitede ve %10'unda (n=3) her iki ekstremitede lezyonlar vardı. Başvuruda en sık yara lokalizasyonu %40'ında (n=12) başparmak idi. Diyabetik ayak yaralarının başlangıç lokalizasyonları tabloda gösterilmiştir.

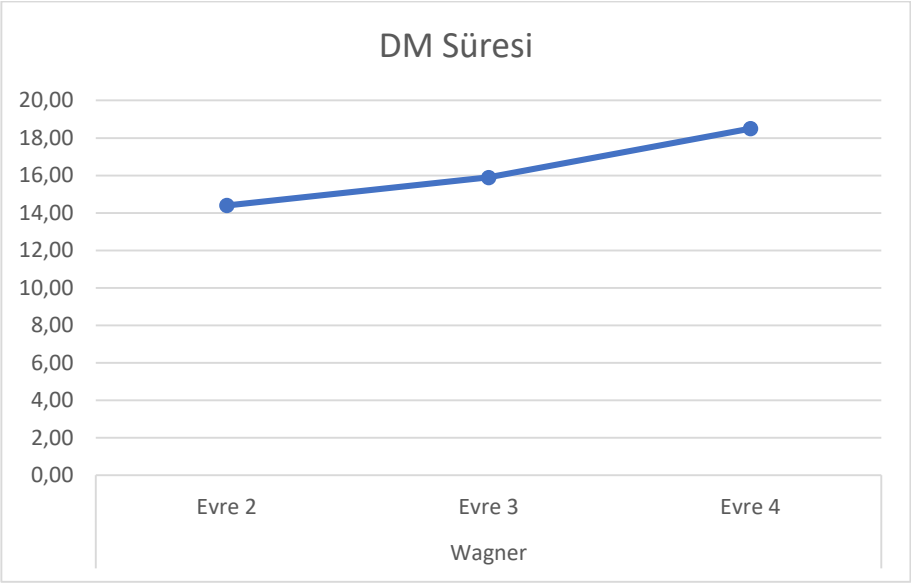
Çalışmaya alınan DAÜ'lü hastalara cerrahi girişim uygulandı. 30 hastanın %56,7'sine (n=17) debridman, %20'sine (n=6) amputasyon uygulandı. Amputasyon uygulananların %50'si (n=3) parmak ampütasyonu %33,3'ü (n=2) ayak ampütasyonu ve %16,6'sı (n=1) diz altı ampütasyonu idi.

Tablo 18. DAÜ Olan Hastaların Özellikleri

	Hasta sayısı (n)	%
Periferik damar hastalığı	18	%60

Polinöropati		27	%90
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı		20	%66,6
Yaranın bulunduğu ekstremite	Sağ	18	%60
	Sol	9	%30
	Her ikisi	3	%10
Osteomyelit varlığı		21	%70
Öncesinde yapılan ampütasyonlar	Yok	18	%60
	Minör	7	%23,3
	Majör	5	%16,6
Yara lokalizasyonu	Ayak dorsum	4	%13,3
	Ayak tabanı	5	%16,6
	Topuk	2	%6,6
	Metatars	4	%13,3
	Baş parmak	12	%40
	Diğer parmaklar	3	%10
Wagner sınıflaması	Evre 2	10	%33,3
	Evre 3	10	%33,3
	Evre 4	10	%33,3

DM süresi ile Wagner evreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında DM süresi ortalaması; Wagner evre 2 için 14,40±7,41 yıl, evre 3 için 15,90±8,54 yıl ve evre 4 için 18,50±5,80 yıl idi. DM süresi median değerler; Wagner evre 2 için 14,50 yıl, evre 3 için 12,50 yıl ve evre 4 için 17,50 yıl idi. 3 Wagner grubu arasında DM süresi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,460).



Şekil 36. DM Süresi ve Wagner İlişkisi

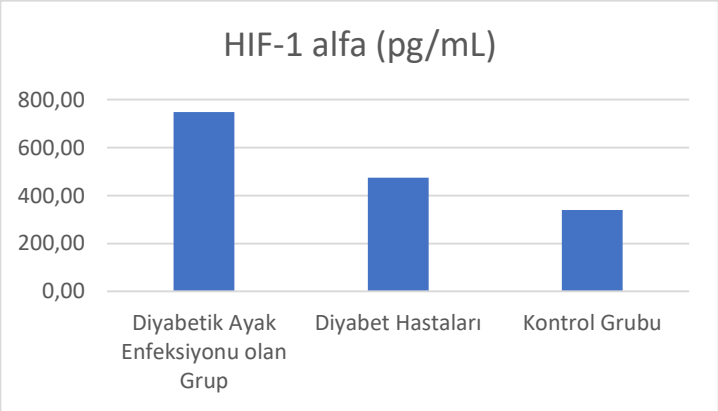
HbA1c değerleri ile Wagner evreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında HbA1c ortalaması; Wagner evre 2 için 10,06±2,77 %, evre 3 için 9,76±2,52 % ve evre 4 için 11,34±2,89 % idi. HbA1c için median değerler; Wagner evre 2 için 10,10 %, evre 3 için 8,75 % ve evre 4 için 11,20 % idi. 3 Wagner grubu arasında HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,402).

Tablo 19. Wagner Evresi ile HBA1C ve DM Süresi Arasındaki İlişki

	Wagner evre 2		Wagner evre 3		Wagner evre 4		
	Mean±sd	Median (min-max)	Mean±sd	Median (min - max)	Mean±sd	Median (min-max)	P
HbA1c (%)	10,06±2,77	10,10 (6,20-14)	9,76±2,52	8,75 (6-13,90)	11,34±2,89	11,20 (6,90-16,70)	0,402
DM süresi (yıl)	14,40±7,41	14,50 (1,0-30,0)	15,90±8,54	12,50 (6,0-30,0)	18,50±5,80	17,50 (10,0-30,0)	0,460

Grupların HIF-1α, IL8 ve MMP-9 düzeylerinin analizleri yapıldı.

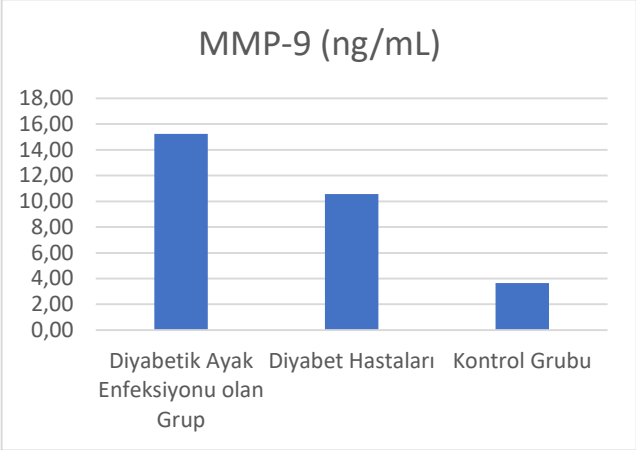
HIF-1α ortalaması grup1'de 754,58±114,48 pg/ml, grup 2'de 466,11±70,07 pg/ml ve grup 3'de 383,02±101,29 pg/ml idi. HIF-1α median değerler; grup 1 için 747,99 pg/ml, grup 2 için 473,94 pg/ml ve grup 3 için 340,18 pg/ml idi. Grup 1 ile 3 ve grup 1 ile 2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcut idi (p=0,001).



Şekil 37. Gruplar Arası HIF-1α Dağılımı

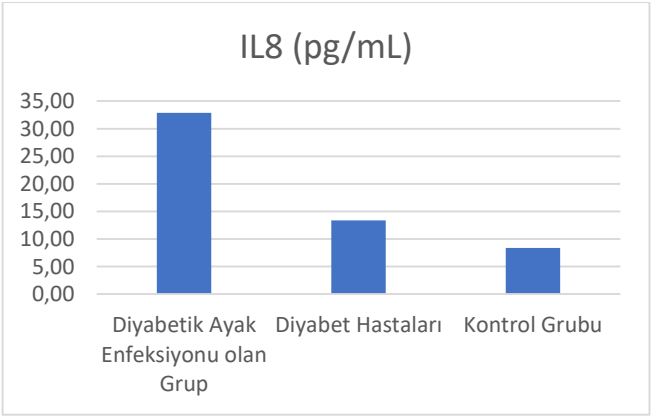
MMP-9 ortalaması grup1'de 14,99±3,71 pg/ml, grup 2'de 10,29±1,33 pg/ml ve grup 3'de 3,85±2,25 pg/ml idi. MMP-9 median değerler; grup 1 için 15,25 pg/ml,

grup 2 için 10,56 pg/ml ve grup 3 için 3,66 pg/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,001).



Şekil 38. Gruplar Arası MMP-9 Dağılımı

IL8 ortalaması grup1'de 31,73±10,50 pg/ml, grup 2'de 16,29±6,03 pg/ml ve grup 3'de 8,32±1,51 pg/ml idi. IL8 median değerler; grup 1 için 32,90 pg/ml, grup 2 için 13,38 pg/ml ve grup 3 için 8,36 pg/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,001).



Şekil 39. Gruplar arası IL8 dağılımı

Tablo 20. Gruplar Arası HIF-1α, MMP-9, IL8 Düzeylerinin ilişkisi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3		
	Mean±SD; Median (Min-max)	Mean±SD;, Median (Min-max)	Mean±SD; Median (Min-Max)	P	POST HOC
IL8 (pg/ml) ¥	31,73±10,50; 32,90 (11,08-49,25)	16,29±6,03; 13,38 (10,13-29,84)	8,32±1,51; 8,36 (5,48-10,94)	0,001	hepsi
MMP-9 (ng/ml) ¥	14,99±3,71; 15,25 (8,52-20,53)	10,29±1,33; 10,56 (7,29-11,98)	3,85±2,25; 3,66 (0,62-8,89)	0,001	Hepsi
HIF-1α (pg/ml) ¥	754,58±114,48; 747,99 (533,20-989,88)	466,11±70,07; 473,94 (325,64-588,28)	383,02±101,29; 340,18 (244,18-583,60)	0,001	1-3 1-2

IL8: Interlökin8, MMP-9: Matriks Metalloptoteinaz 9, HIF-1α: Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa
¥: ki-kare; Kruskal Wallis test

Tablo 21. DAÜ'i Olan Grupta Spearman's Korelasyon Analiz Tablosu

Diyabetik Ayak Enfeksiyonu olan Grup		IL8 (pg/mL)	MMP-9 (ng/mL)	HIF-1α (pg/mL)	ESH (mm/h)	CRP (mg/mL)	WBC /mm3	PCT (µg/L)	HbA1c (%)
IL8 (pg/mL)	r	1,000	-0,099	0,083	0,192	0,064	-0,025	0,192	-0,031
	p		0,604	0,665	0,310	0,737	0,897	0,309	0,869
MMP-9 (ng/mL)	r	-0,099	1,000	-,380*	,371*	0,157	-0,129	0,043	0,033
	p	0,604		**0,038**	**0,044**	0,407	0,496	0,820	0,864
HIF-1α (pg/mL)	r	0,083	-,380*	1,000	-,429*	-0,263	0,297	-0,331	-0,179
	p	0,665	**0,038**		**0,018**	0,159	0,112	0,074	0,344
ESH (mm/h)	r	0,192	,371*	-,429*	1,000	,438*	0,015	0,241	0,140
	p	0,310	**0,044**	**0,018**		**0,016**	0,937	0,199	0,459
CRP (mg/mL)	r	0,064	0,157	-0,263	,438*	1,000	0,343	0,270	0,163
	p	0,737	0,407	0,159	**0,016**		0,064	0,149	0,390
WBC ($/mm^3$)	r	-0,025	-0,129	0,297	0,015	0,343	1,000	-0,137	-0,019
	p	0,897	0,496	0,112	0,937	0,064		0,469	0,922
PCT (µg/L)	r	0,192	0,043	-0,331	0,241	0,270	-0,137	1,000	-0,017
	p	0,309	0,820	0,074	0,199	0,149	0,469		0,927
HbA1c (%)	r	-0,031	0,033	-0,179	0,140	0,163	-0,019	-0,017	1,000
	p	0,869	0,864	0,344	0,459	0,390	0,922	0,927	

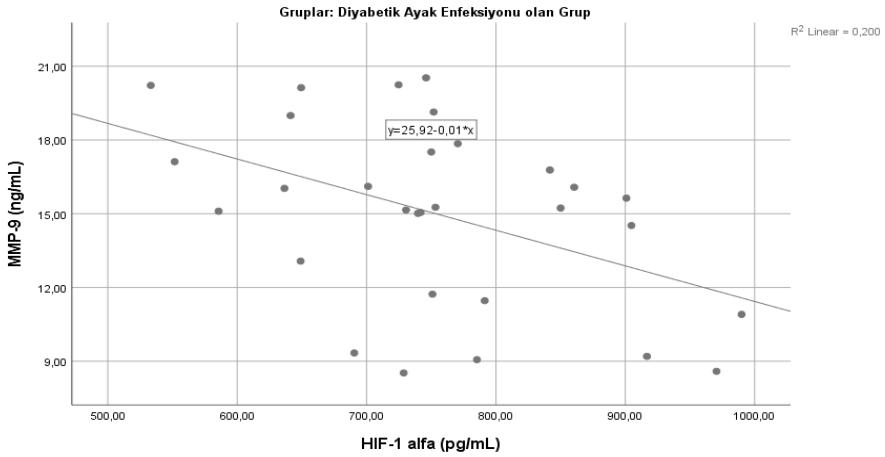
P<0,05 ise anlamlı, r=0 ise ilişki yok, r=0,01-0,29 düşük düzey ilişki, r=0,30-0,70 orta düzey ilişki, r=0,71-0,99 yüksek düzey ilişki, r=1,00 mükemmel ilişki

Diyabetik ayak ülseri olan grupta aralarında korelasyon olan parametreler aşağıdakilerdi;

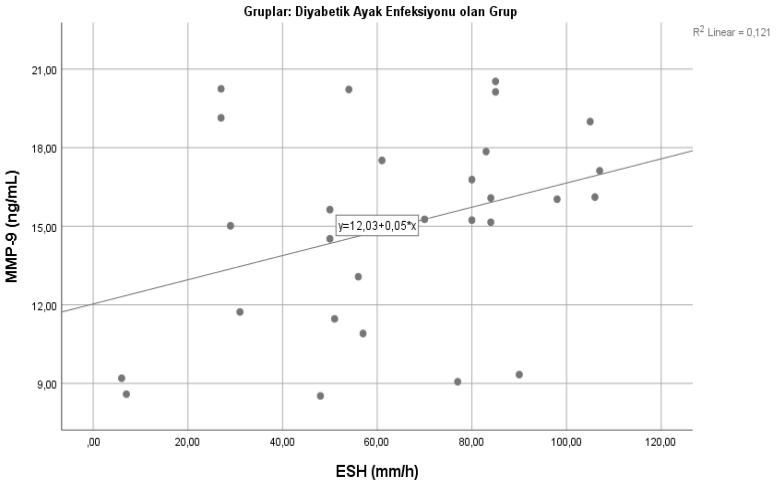
- HIF-1α ile MMP-9 arasında anlamlı negatif orta düzeyde korelasyon vardı (p=0,038) (r=0,380).
- HIF-1α ile ESH arasında anlamlı negatif orta düzeyde korelasyon mevcuttu (p=0,018) (r=0,429).
- MMP-9 ve ESH arasında pozitif yönde anlamlı orta düzeyde korelasyon mevcuttu (p=0,044) (r=0,371).
- ESH ve CRP arasında pozitif yönde anlamlı orta düzeyde korelasyon mevcuttu (p=0,016) (r=0,438)

Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktu.

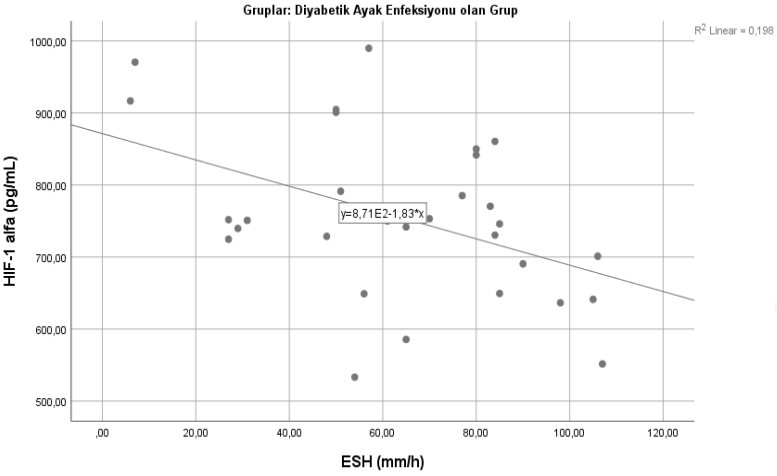
Grup 1'de aralarında korelasyon bulunan parametrelerin grafikleri aşağıdadır.



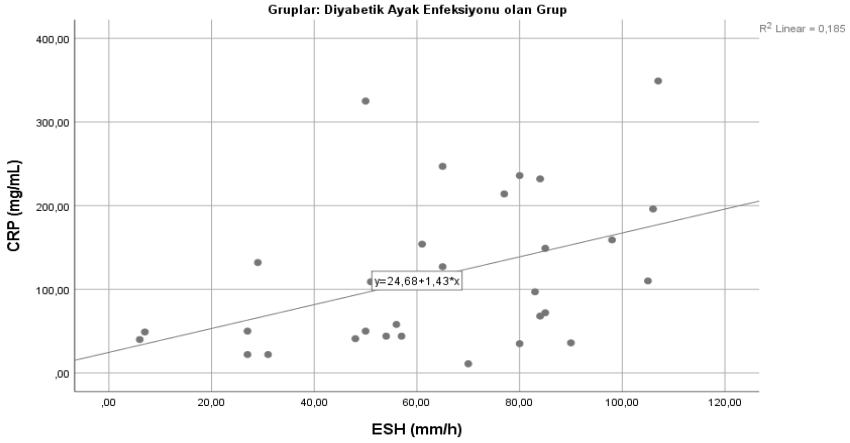
Şekil 40. DAÜ'i Olan Grupta HIF-1α ile MMP-9 Korelasyonu



Şekil 41. DAÜ'i Grubunda MMP-9 ile ESH Korelasyonu



Şekil 42. DAÜ'i Olan Grupta HIF-1α ile ESH Korelasyonu



Şekil 43. DAÜ'i Olan Grupta CRP ile ESH Korelasyonu

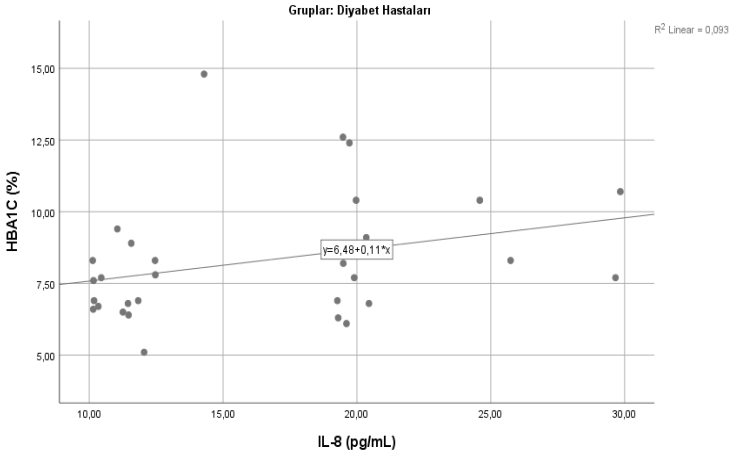
Grup 2'de aralarında korelasyon bulunan parametreler aşağıdakilerdi;

- HbA1c ile IL8 arasında pozitif yönde orta düzeyli anlamlı korelasyon vardı(p=0,048) (r=0,363).
- HbA1c ile MMP-9 arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu(p=0,038) (r=0,381).
- CRP ile ESH arasında pozitif yönde orta düzeyli anlamlım korelasyon mevcuttu(p=0,001) (r=0,571).
- Diğer parametreler arasında korelasyon yoktu.

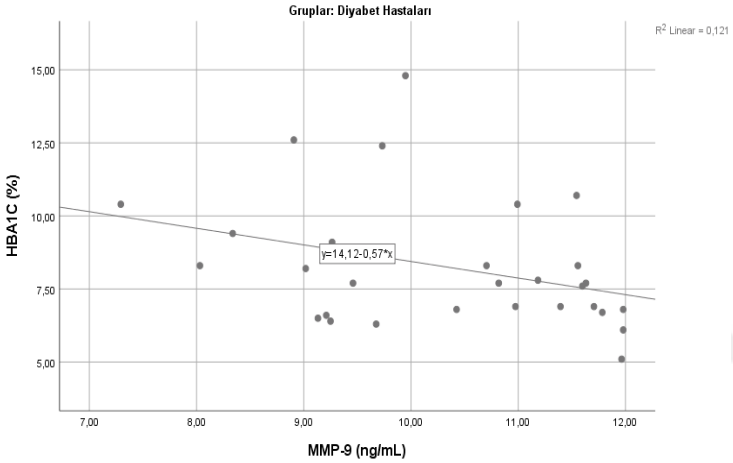
Tablo 22. Diyabet Hastaları Spearman's Korelasyon Grafiği

Diyabet Hastaları		IL8 (pg/mL)	MMP-9 (ng/mL)	HIF-1α (pg/mL)	ESH (mm/h)	CRP (mg/mL)	WBC /mm3	PCT (µg/L)	HbA1c (%)
IL8 (pg/mL)	r	1,000	0,122	-0,275	0,255	0,255	-0,182	0,054	,363*
	p		0,519	0,141	0,173	0,174	0,336	0,779	**0,048**
MMP-9 (ng/mL)	r	0,122	1,000	0,318	-0,283	-0,094	-0,092	-0,298	-,381*
	p	0,519		0,087	0,129	0,623	0,628	0,110	**0,038**
HIF-1α (pg/mL)	r	-0,275	0,318	1,000	-0,118	-0,184	0,338	-0,227	-0,227
	p	0,141	0,087		0,534	0,332	0,068	0,228	0,227
ESH (mm/h)	r	0,255	-0,283	-0,118	1,000	,571**	-0,089	0,147	0,253
	p	0,173	0,129	0,534		**0,001**	0,642	0,439	0,178
CRP (mg/mL)	r	0,255	-0,094	-0,184	,571**	1,000	-0,141	0,071	0,142
	p	0,174	0,623	0,332	**0,001**		0,459	0,708	0,455
WBC ($/mm^3$)	r	-0,182	-0,092	0,338	-0,089	-0,141	1,000	0,212	-0,145
	p	0,336	0,628	0,068	0,642	0,459		0,261	0,444
PCT (µg/L)	r	0,054	-0,298	-0,227	0,147	0,071	0,212	1,000	0,216
	p	0,779	0,110	0,228	0,439	0,708	0,261		0,251
HbA1c (%)	r	,363*	-,381*	-0,227	0,253	0,142	-0,145	0,216	1,000
	p	**0,048**	**0,038**	0,227	0,178	0,455	0,444	0,251	

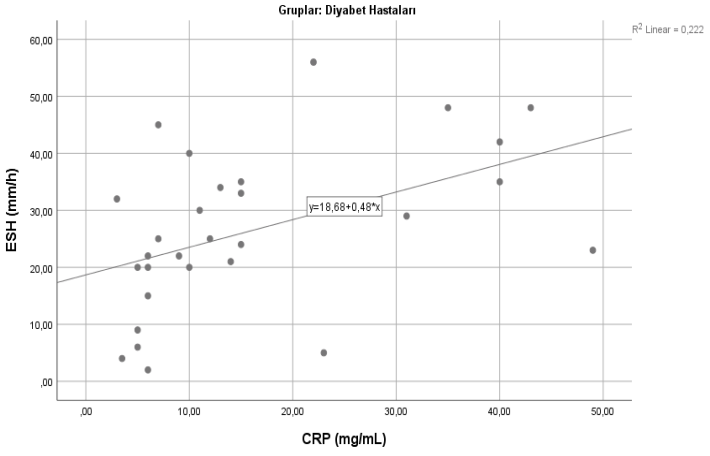
Grup 2 için aralarında korelasyon bulunan parametrelerin grafikleri aşağıdadır.



Şekil 44. Diyabeti Olan Grupta HbA1c ve IL8 Korelasyonu

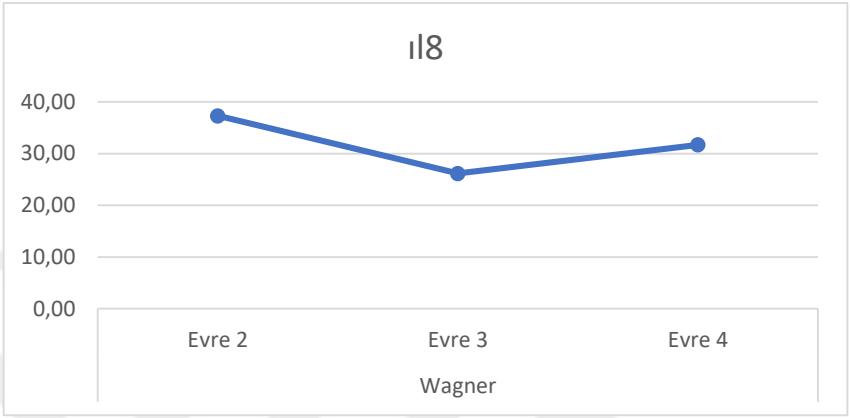


Şekil 45. Diyabeti Olan Grupta HbA1c ve MMP-9 Korelasyonu



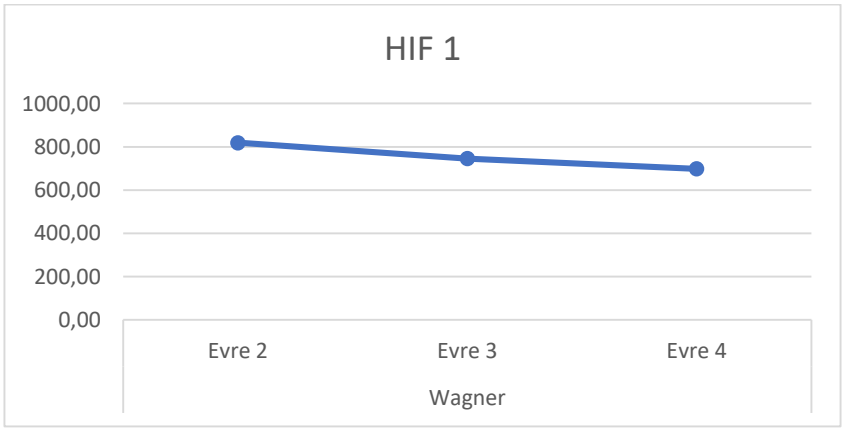
Şekil 46. Diyabeti Olan Grupta ESH ve CRP Korelasyonu

Wagner evre 2, evre 3 ve evre 4 için çalıştığımız markerları incelediğimizde; IL8 ortalaması; evre 2 için 37,32 ±8,56 pg/mL, evre 3 için 26,15±9,40 pg/mL ve evre 4 için 31,71±11,15 pg/mL idi. IL8 için median değerler ise; evre 2 için 38,87 pg/mL evre 3 için 25,62 pg/mL ve evre 4 için 36,77 pg/mL idi. IL8 düzeyleri evre 2,3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,093).



Şekil 47. IL8'in Wagner Evreleri Arası Dağılımı

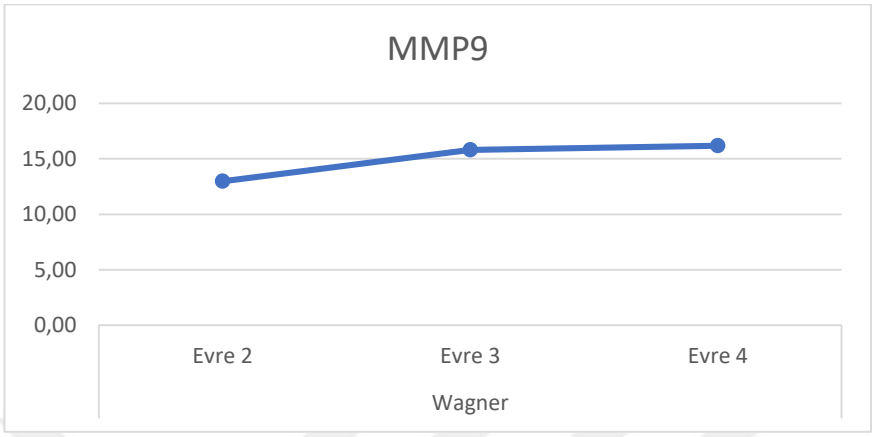
HIF-1α ortalaması; evre 2 için 819,23±92,90 pg/mL, evre 3 için 745,77±129,62 pg/mL ve evre 4 için 698,75±92,74 pg/mL idi. HIF-1α median değerler ise; evre 2 için 816,50 pg/mL, evre 3 için 743,87 pg/mL ve evre 4 için 712,93 pg/mL idi. HIF-1α düzeyleri evre 2, 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,054).



Şekil 48. HIF-1α 'nın Wagner Evreleri Arası Dağılımı

MMP-9 ortalaması; evre 2 için 12,97±3,97 pg/mL, evre 3 için 15,80±3,45 pg/mL ve evre 4 için 16,18±3,13 pg/mL idi. MMP-9 median değerler ise; evre 2 için

13,24 pg/mL, evre 3 için 15,10 pg/mL ve evre 4 için 16,07 pg/mL idi. MMP-9 düzeyleri evre 2, 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,105).



Şekil 49. MMP-9'un Wagner Evreleri Arası Dağılımı

Tablo 23. HIF-1α, IL8, MMP-9'un Wagner Evreleri Arası Dağılımı ve Aralarındaki İlişki

	Wagner evre 2		Wagner evre 3		Wagner evre 4		
	Mean±sd	Median (min-max)	Mean±sd	Median (min-max)	Mean ±sd	Median (min-max)	p[ſ]
IL8	37,32±8,56	38,87 (19,69-49,25)	26,15±9,40	25,62 (12,93-40,59)	31,71±11,15	36,77 (11,08-41,14)	0,093
HIF-1α	819,23±92,90	816,50 (690,50-970,50)	745,77±129,62	743,87 (533,20-989,88)	698,75±92,74	712,93 (551,62-850,00)	0,054
MMP-9	12,97±3,97	13,24 (8,52-19,14)	15,80±3,45	15,10 (10,91-20,53)	16,18±3,13	16,07 (9,06-20,24)	0,105

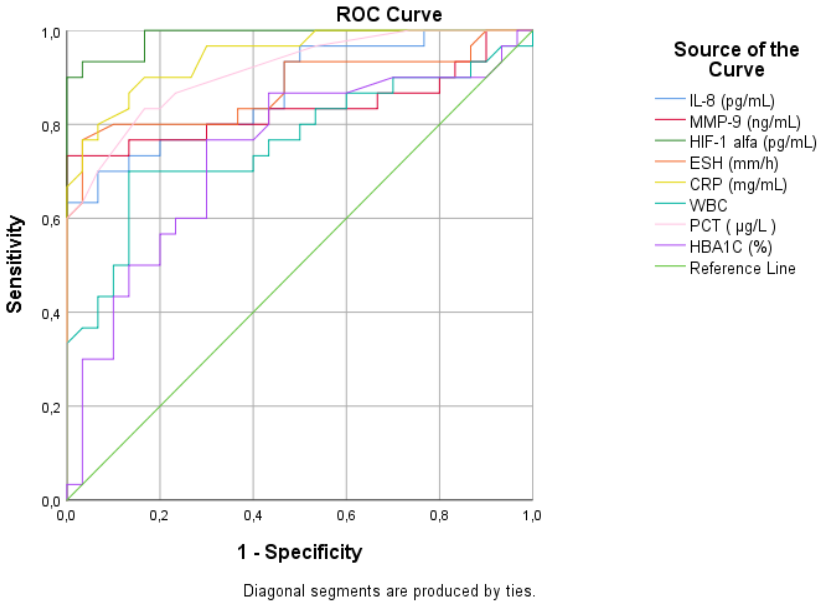
[ſ]: ki kare testi

Parametrelerimizin diyabet hastalarında diyabetik ayağa gidişte kullanılabilir birer biyobelirteç olabilirliğini araştırmak amacıyla istatistiksel ROC analizi yapıldı.

Tablo 24. ROC Analiz Tablosu

	Eğri altında kalan alan ±standart sapma (Auc ± Std)	Alan için %95 güven aralığı alt – üst	Kesim noktası (cut-off)	Sensitivite	Spesifite	P
HIF-1α (pg/mL)	0,99±0,01	0,97-1,00	580,29	0,933	0,967	<0,001
CRP (mg/mL)	0,95±0,03	0,89-0,99	35,5	0,867	0,867	<0,001
PCT (µg/L)	0,91±0,04	0,85-0,98	0,066	0,833	0,833	<0,001
ESH (mm/h)	0,88±0,05	0,78-0,97	49	0,767	0,967	<0,001
IL8 (pg/mL)	0,87 ± 0,045	0,78-0,96	27,450	0,700	0,933	<0,001
MMP-9 (ng/mL)	0,83±0,059	0,72-0,95	11,971	0,733	0,933	<0,001
WBC (/mm^3)	0,76±0,06	0,64-0,89	9855	0,700	0,867	<0,001
HbA1c (%)	0,74±0,07	0,61-0,87	8,35	0,767	0,700	<0,001

Diyabetten diyabetik ayağa gidişte kullandığımız akut faz reaktanlardan CRP, ESH, WBC ve PCT istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmamız için kullandığımız parametrelerden; HIF-1α için eğri altında kalan alan 0,99±0,01 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,001). HIF-1α için cutt-off değeri 580,29 olarak hesaplandı. MMP-9 için eğri altında kalan alan 0,83±0,059 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,001). MMP-9 için cut-off değeri 11,971 olarak hesaplandı. IL8 için eğri altında kalan alan 0,87 ± 0,045 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,001). IL8 için cut-off değeri 27,450 olarak hesaplandı.



Şekil 50. ROC Analizine göre kontrol eğrisinin üstünde kalan parametrelerin gösterimi

Yukarıdaki grafik incelendiğinde tüm parametreler biyobelirteç olarak kullanılabilir çıkmış olup hepsi referans eğrisinin üstünde kalmıştı. Grafik incelendiğinde en fazla eğri altında kalan alan HIF-1α' ya ait idi.

5. TARTIŞMA

DM hastalarının hayatları boyunca diyabetik ülser geliştirme riskine bakılınca %25 gibi bir oran tespit edilmiştir. Travmatik olmayan ampütasyonlar için en büyük riski oluşturur. Amputasyon oranı sağlıklı popülasyona oranla 15 kat fazladır (37). Dünya çapında travmatik olmayan alt ekstremite amputasyonlarının yaklaşık %40 ile %60'ına diyabetik komplikasyonlar neden olur ve bu amputasyonların %80'i diyabetik ayak ülseri sonucu meydana gelir (186). Bütün bunlardan yola çıkarak DAÜ'lerinin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu; hastalar açısından önemli morbidite ve mortaliteye yol açtığı, hekimler açısından çözümlenmesi gereken bir problem ve devlet için gerek hastane yatış süresinin uzaması gerek yapılan tedaviler ve iş yükü kaybı açısından yüksek maliyete yol açtığı inkar edilemez bir gerçektir. Bizim çalışmamızdaki amacımız diyabetik hastalarda DAÜ geliştikten sonra yapılacak tedaviler üzerine değil DAÜ'i gelişimini önlemek için bizi uyarabilecek erken tanıda yardımcı olabilecek, önlem almamızı sağlayabilecek yeni biyobelirteçler bularak literatüre katkı sağlamaktı. Aynı zamanda araştırdığımız yeni biyobelirteçlerin yaygın olarak kullandığımız diğer akut faz reaktanları ile korelasyonu olup olmadığını bulmayı hedefledik.

Diyabetik ayağı olan olgularda birçok parametre çalışılmıştır. Bunlardan biri HIF-1α'dır. Ortaya çıkan kanıtlar, diyabetes mellitus ve bunun oluşturduğu komplikasyonların gelişiminde hipoksinin merkezi bir rol oynadığını düşündürür. Diyabetin hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonları HIF-1α'nın düzensizliğini içerir. Diyabette HIF-1 inhibisyonu nedeniyle hipoksiye verilen bozulmuş yanıtlar, diyabet ve diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olur (129).

MMP-9, yaranın ön kenarındaki keratinositler tarafından eksprese edilir; hücre göçünü ve yeniden epitelizasyonu destekler. Normal dokuda, MMP-9 bazal seviyelerde eksprese edilir, ancak yaralanmanın ardından hızla yükselir. Yaralar iyileştikçe, MMP-9 azalır. Normal MMP-9 seviyeleri baskılanırsa, epitelizasyon

gecikir; kronik yaralarda ısrarla fazla miktarda MMP9 olması durumunda iyileşmenin bozulmasına yol açar. Diyabetik yaralarda aşırı MMP9 ekspresyonu olduğu bilinmektedir (157).

Proinflamatuar bir sitokin olan IL8, nötrofillerin toplanmasından sorumludur ve aynı zamanda anjiyojenik bir faktör olarak da işlev görür. HIF-la ve IL8'in iskemik/hipoksik dokularda anjiyogenezde kritik roller oynayabileceği bilinmektedir (180). T2 DM'de IL8 ve TGF-b gibi daha fazla inflamatuar biyobelirteç incelenmiştir; bu biyobelirteçlerin T2 DM'nin başlangıcında arttığı ve hastalık süresince yüksek kaldığı bilinmektedir. Diyabetik nöropatisi olan hastalarda kemokin ailesine ait olan IL8 seviyelerindeki artış, bu ajanın nöropati ile ilişkili enflamatuar sürece dahil olduğunu gösterir (181).

Literatür incelendiğinde; daha önceden diyabetik ayak ülseri gelişimi ile HIF-1α, IL8 ve MMP-9 seviyeleri arasındaki ilişki daha önceden hiç çalışılmamıştır. Diyabetik ayak ülseri ile bu parametrelerin ilişkisinden bahseden bazı yayınlar olmasına karşın yaptığımız çalışma bu açıdan özgün olup literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Demografik açıdan baktığımızda DAÜ daha çok genel litaratür tarandığında erkek cinsiyette ve ileri yaşta görülmektedir. Saltoğlu ve arkadaşlarının yaptığı DAE olan 791 hastanın katıldığı meta analizde % 67 erkek cinsiyetti ve median yaş 62 idi (187). Ahmad ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 196 hastanın %80'i erkek cinsiyetti ve %74,5'i 40-70 yaş aralığında idi (188). Çang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir küresel metaanalizde 10 çalışmanın hepsinde erkek cinsiyet oranının kadın cinsiyetten daha fazla olduğu (%4,5) görülmüştü (189). Bizim çalışmamızda 30 DAÜ olan hastanın %70'i erkek idi ve ortalama yaş 63,40±10,46 yıl median yaş 61,5 yıl idi. Çalışmamızda gruplar arası cinsiyet karşılaştırıldığında 3 grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Yaş açısından bakıldığında DAÜ'i olan grup ile diyabetes mellitusu olup ayak enfeksiyonu olmayan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark varken diyabet grubu ile DAÜ'i grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bizim çalışmamızda literatür ile benzer olup erkek cinsiyette fazla çıkmıştır, DAÜ görülme ihtimali erkeklerin dış ortamda daha fazla çalışmasına bağlı

olarak ayağın daha fazla travmaya maruz kalmasına, erkeklerin sigara ve alkol kullanımının daha fazla olabileceğine ve erkek cinsiyette periferik arter hastalığının daha sık görülmesine bağlı olabileceğini düşündük (190). Yine DAÜ'i ortalama görülme yaşı da literatür ile benzerlik göstemiş olup genelde 60 yaş üstü hastalardır. İleri yaşta görülme sıklığının yine gelişebilecek kompklikasyonların artışına bağlı olduğunu düşündük.

Diyabet süresi uzadıkça DAÜ gelişme ihtimalide artmaktadır. Çalışmamızda DAÜ'i gelişen grupta diyabet süresi 16,27±7,29 yıl median süre 15 yıl idi. DAÜ'i gelişmeyen diyabetes mellituslu hastalarda ortalama diyabet yılı 12,17±9,57 yıl median süre 10 yıl idi. 2 grup arasında diyabet süresi açısından istatistiksel anlamlı fark vardı. Bunun da diyabet süresi ve yaş ilerledikçe periferik damar hastalıkları, periferik nöropati gibi komplikasyonların daha çok olabileceğinden DAÜ oluşma ihtimalinin artabileceğine bağlı olduğunu, ayrıca uzun süre diyabet tedavisine bağlı hastalarda tedaviye uyumun azalmasına bağlı bozulmuş şekere regülasyonunun daha fazla olabileceği bilinmektedir. DAÜ gelişen grupta ülser gelişme süresi 165,00±292,95 gün olup median süre 45 gün olarak bulunmuştur. Baktığımızda ülser geliştikten sonra başvuru gününün uzun olduğunu görüyoruz bunun sebebinin hastaların DAÜ'i açısından yeterli bilgisinin olmadığını ve sağlık kuruluşları tarafından yeterli eğitimin verilmediğini öngörüyoruz. Eğer hastalara diyabet eğitimi verilirken aynı zamanda diyabetin en önemli komplikasyonlarından birisi olan DAÜ'i açısından hastalar daha fazla bilgilendirilerek ülserl konusunda bilinçlendirilirse hastalar daha erken başvurabilir ve erken tanı ve tedavi ile uzun yatış süresinin ve gereksiz ampütasyonların önüne geçilebilir. Boulton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadada artan yaş ve diyabet süresi ile ülser gelişme ihtimalinin arttığı belirtilmiştir (191).

Saltoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 455 DAE'si olan hastanın VKİ'lerine bakıldığında 28 kg/m^2 olarak bulunmuştur (192). Guerrero-Romero ve ekibi tarafından yapılan diyabetik ayak ülseri olan ve olmayan hastaların birçok parametre açısından karşılaştırıldığı çalışmada DAÜ'i olan hastaların VKİ ortalaması 28,1±4,2 kg/m^2, diyabetik ayak enfeksiyonu olmayan diyabetes mellituslu hastaların VKİ ortalaması 28,2±4,8 kg/m^2 idi (193). Bizim çalışmamızda DAÜ olan

hastaların VKİ ortalaması 26,77±4,53 kg/m^2 median değer 26,12 kg/m^2, DAÜ olmayan diyabetes mellituslu hastaların VKİ ortalaması 27,01±3,05 kg/m^2 median değer 26,37 kg/m^2 olarak bulunmuştur. VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Normalde bizimde beklediğimiz DAÜ'i olan grupta VKİ'nin diyabete eşlik eden hiperlipidemi ve metabolik sendrom nedeniyle yüksek olması idi. Literatürün aksine çıkan sonucumuzun sebebi olarak yeterli örneklem sayımızın olmamasını düşündük. Ancak gözden kaçırmamamız gereken diğer bir nokta da DAÜ'i olan grupta erkek popülasyonun fazla olması ve erkeklerde kadınlara göre VKİ'nin daha düşük olmasıda bu grupta VKİ'nin düşük olmasının bir nedeni olabilir (194).

Çalışmamızda DAÜ'i olan gruptaki hastaların mesleklerine bakıldığında ev hanımı ve çiftçi oranının en yüksek olduğu memur oranının ise en düşük olduğu görüldü. Okumuşluk oranının artmasıyla DAÜ'i gelişme oranı düşmektedir bunda sosyoekonomik koşullar değiştikçe hastaların ayak bakımı, kullandığı ayakkabı, şeker regülasyonu gibi faktörlerin değişiminin de etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca daha önceden de bahsettiğimiz üzere enfeksiyon başladıktan sonra hastaneye başvuru süresinin yine sosyokültürel durum ile yakından alakalı olduğu fikrini kuvvenlendirmektedir. Bu bize yine DAÜ'i gelişimini önlemede en düşük maliyetle en etkili yöntemin; diyabetli hastalara eğitim verilirken DAÜ'i eğitiminin daha çok önemsenmesidir.

Ahmad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DAÜ'i olan hastaların %47,4'ü hiç tedavi görmemiş idi, %41,3'ü OAD alıyordu, %11,2'si insülin kullanıyordu (188). Saltoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DAE'si olan hastaların insülin kullanımı %77 idi. HbA1c ortalaması ise %8,9 idi (187). Jirkovská ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DAÜ'i olan hastaların HbA1c ortalaması %8,8±1,5 idi (195). Bizim çalışmamızda DAÜ'i olan hastaların %43,3'ü OAD %90'ı insülin ve %33,3'ü de hem insülin hem OAD kullanıyor idi. Diyabetes mellitusu olup DAÜ'i olmayan grupta %53,3'ü insülin kullanırken %60'ı OAD kullanıyordu. Bu iki grup arasında insülin kullanımı arasında istatistiksel anlamlı fark varken OAD kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bizim çalışmamızda DAÜ'i olan grup için HbA1c ortalaması 10,39±2,73 median değer ise 10,25 idi ve istataistiksel olarak kontrol grubuna göre yüksek ve anlamlı fark mevcutken diyabeti olup ayak ülseri olmayan

gruba göre anlamlı fark yoktu. AKŞ ortalaması grup 1'de 121,87±28,59 mg/dL, grup 2'de 99,43±19,95 mg/dL ve grup 3'de 72,83±9,91 mg/dL idi. AKŞ değerleri tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi. DAÜ'i gelişen hastalarda bozulmuş şeker regülasyonuna bağlı HbA1c ve AKŞ yüksek seyretmekte ve hastaların çoğunluğu OAD tedavisine yanıtsız olup insülin kullanımı daha fazla olmaktadır aynı zamanda eşlik eden enfeksiyon glukoz regülasyonunun düzelmesini engellemektedir. Bu verilere baktığımızda AKŞ grup bir ve iki arasında anlamlı iken HbA1c değerleri grup bir ile iki arasında anlamlı değildi; bunun sebebi olarak HbA1c'nin üç aylık şeker ortalamasını göstermesi nedeniyle kronik bir belirteç olmasını AKŞ'nin akut dönemi göstermesini ve bu nedenle DAÜ'i olan hastalardaki prognozu öngörmede daha yardımcı olabileceğini düşündük. Yani enfeksiyon riskini değerlendirirken HbA1c'den ziyade AKŞ'yi daha fazla önemsememiz gerekir. Navicharern'ın yaptığı diyabetik ayak ülserlerinin yaşam kalitesi üzerinde açlık kan şekerinin etkisini incelediği çalışmada AKŞ ile yaşam kalitesi arasında negatif bir ilişkinin olduğunu tespit etmiştir (196). Aynı zamanda Yazdanpanah ve arkadaşlarının çalışmasında HbA1c'nin anemiden etkilenebileceği anemisi olan hastalarda yüksek olabileceği ve bu durumun diyabet için değerlendirmede kıymetini düşüreceği savunulmuştur (197).

Saltoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada periferik arter hastalığı %46,1 olarak bulunmuş idi (192). Beaney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAH oranı ise amputasyon yapılan grup için %29,2 amputasyon yapılmayan grup için 16,2 idi (198). Al-Rubeaan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vaskülopati oranı %33,12, diyabetik ayağı olan hastalardaki nöropati oranı ise %99,32 idi (199). Boulton'un yaptığı çalışmada DAÜ gelişiminde altta yatan nedenlere bakıldığında nöropati sıklığı %85 idi (200). Bizim çalışmamızda DAÜ'i olan grupta PAH sıklığı %60, nöropati sıklığı ise %90 idi. Diyabeti olup DAÜ'i olmayan grupta PAH sıklığı %30, nöropati sıklığı ise %26,6 idi. Bu iki grup arasında PAH ve polinöropati açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Bizim çalışmamızdada literatürle benzer şekilde ikiside yüksek oranda bulunmuştur. PAH ve nöropati diyabetik ayak gelişiminde en önemli risk faktörlerindendir. Çünkü nöropati gelişen hastalarda; maruz kalınan kronik ve sürekli travmalara karşı his kaybı, ayaktaki ter duyusunun azalmasına bağlı nem kaybı ve oluşan çatlaklar sonucu mikroorganizmalar için giriş yeri oluşturması ve de periferik

vasküler bozukluk nedeniyle yeterli oksijenizasyonun sağlanamaması; diyabette ülser oluşumuna gidişte en önemli iki etken olduğunu göstermekte idi.

Eşlik eden ek hastalıklar için bakıldığında en sık eşlik eden hastalığın HT, KAH ve hiperlipidemi olduğu görülmektedir. Al-Rubeaan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eşlik eden HT oranı %56,78, hiperlipidemi oranı %30,95 ve KAH oranı %23,56 idi (199). Beaney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HT görülme sıklığı amputasyon yapılan hastalarda %24,4 amputasyon yapılmayan hastalarda ise %75,6 idi (198). Gazzaruso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalıcı aktif ülseri olan hastalara eşlik eden hipertansiyon oranı %77,5 KAH oranı ise % 65 idi (201). Bizim çalışmamızda DAÜ'i olan hastalarda eşlik eden hastalıklara baktığımızda hipertansiyon sıklığı %53,3 ikinci sıklıkta KAH oranı %36,6 ve üçüncü en sık eşlik eden hastalık hiperlipidemi oranı %16,6 idi. DAÜ'i olmayan diyabetes mellituslu hasta grubunda HT sıklığı %63,3 KAH sıklığı %33,3 hiperlipidemi sıklığı ise %10 idi. İki grup arasında ek hastalıklar açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda aslında ek hastalıklar açısından baktığımızda KAH'nın DAÜ'i olan grup için istatistiksel olarak anlamlı fark olmasını beklerdik çünkü hastalarda periferik vasküler hastalık açısından anlamlı fark mevcut idi. Diyabet sonucu periferik damarlarda meydana gelen değişikliklerin koroner arterlerde aynı değişikliklere sebep olmaması bizi iki farklı hipoteze yönlendirdi. Bunlardan ilki ve en olası düşüncemiz hastalarda KAH mevcut iken asemptomatik olması veya semptomatik olsa bile hala tanı almamış olmasıdır. İkinci ve daha zayıf olan hipotezimiz ise periferik aterlerde glukoz ile ilişkili farklı yolakları aktive eden başka reseptörlerin olabileceği düşüncesidir. Bu hipotezler için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

DAÜ'inden şüphelenilen hastalarda tanıda inflamasyon biyobelirteçleri kullanılabilir. CRP, ESH, lökosit sayısı ve PMNL %'si ve PCT bu belirteçlerdendir. Bunların yüksekliği tek başına enfeksiyona yönlendirmez enfeksiyon düşünülen hastalarda enfeksiyon kolonizasyon ayrımında tanıya gitmede yol göstericidir (83). Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DAE'si olan grupta procalsitonin,CRP,ESH ve lökosit sayısı anlamlı olarak yüksek idi en anlamlı bulunan biyobelirteç ise PCT idi (202). Bizim çalışmamızda bunun aksine yapılan ROC analiz eğrsi sonucu CRP'nin eğri altında kalan alanı PCT'den daha yüksekti ve DAÜ'i gelişim ve takibinde daha

değerli bir parametre idi. Yine Jirkovská ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DAÜ'i olan hastalarda lökosit sayısı ve CRP belirgin olarak yüksek idi (195). Çürüksulu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada DAÜ'i olan hasta grubundada diyabetes mellitusu olan hasta grubundada kontrol grubuna göre CRP değeri daha yüksek bulunmuştur (203). Upchurch Jr. ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada enfekte ayak ülseri olan grupta belirgin olarak CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştu (204). Yine diğer bir çalışmada Wiessman ve arkadaşlarının diyabetik ayak ülseri olan hastaların amputasyon karşılaştırmalarının yaptığı çalışmada hastaların lökosit sayıları normal aralığın üstünde idi (205). Bizim çalışmamızda da CRP ortalaması DAÜ'i olan grupta 115,93±92 mg/mL median değeri ise 84,50 mg/mL, ayak ülseri olmayıp diyabeti olan grupta ortalama değer 16,48±13,40 mg/mL median değer ise 11,50 mg/mL idi. İki gruptada kontrol grubuna göre yüksekti ve tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Çalışmamızdaki lökosit ortalaması DAÜ'i olan grup için 12266,67±5389,33 /mm^3, median değer ise 10960,00 /mm^3 idi. Ayak ülseri olmayıp diyabeti olan grup için lökosit ortalaması 8050,47±2274,76 /mm^3, median değer ise 8210,00 /mm^3 idi ve kontrol grubuna göre her iki grupta yüksekti, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi. Yine PRC ortalaması DAÜ'i olan grup için 0,20±0,20 µg/L, median değer 0,13 µg/L idi. Ayak ülseri olmayıp diyabetes mellitusu olan hasta grubunda PRC ortalaması 0,05±0,02 µg/L, median değer 0,05 µg/L idi. Kontrol grubuna göre iki grupta da yüksekti ve tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Lökosit sayısı, CRP ve PRC önemli akut inflamasyon belirteçlerindendir ve ayaktaki enfeksiyon durumunda belirgin olarak yükselirler çalışmamızda literatürü desteklemektedir. Burada atlanmaması gereken diğer bir noktada akut faz reaktanlarının tek başına enfeksiyonu göstermede yeri olmadığı başka durumlardan etkilenip bizi yanlış tanıya götürebilecek olmasıdır o açıdan hastalar detaylı muayene edilip laboratuvar değerleri ile birlikte değerlendirilmelidirler. İstatistiksel roc analizi verilerimize göre diyabeti olan hastalarda; CRP 35 mg/ml(cut-off değeri) üzerinde ise %86,7 oranında DAÜ'i, PCT için baktığımızda 0,066 µg/L(cut-off değeri) üzerinde ise %83,3 oranında DAÜ'i gelişecekti.

Diğer bir inflamasyon belirteci olan ve özellikle osteomyelit tanısı için anlamlı olan ESH incelendiğinde; Saltoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ESH diyabetik ayak enfeksiyonu olup amputasyon uygulanan hastalarda median değer 87mm/h ve diyabetik ayak enfeksiyonu olup amputasyon yapılmayan hastalar için hesaplanan median değer ise 70mm/h ile normal aralığın üstündeydi ve istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcut idi (192). Armstrong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteomyelit ile lökositoz arasındaki ilişki incelenmiş olup ESH ile daha ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmaya katılan diyabetik ayak ülseri ve eşlik eden osteomyeliti olan hastaların %96'sında ESH yükselmiş olup %64'ünde 60mm/h'ın üzerinde bulunmuştur (206). Ertuğrul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadada osteomyelitin eşlik ettiği diyabetik ayak ülseri olan hastaların ESH değerleri daha yüksek bulunmuştur (207). Bizim çalışmamızda literatür ile benzerlik göstermiş olup; DAÜ'i olan grupta ESH ortalaması 63,93±27,91 mm/h median değer 65 mm/h idi. Kontrol grubu ve diyabeti olan hasta grubuna göre belirgin yükseklik vardı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi. ESH osteomyelit tanısında kesin tanı koydurmasada laboratuvar parametreleri içerisinde tanı koymada en önemli biyobelirteçtir. ESH bizim için enfeksiyonun sadece yüzeyel değil derin dokulardada var olduğunu ve hasta için debridman ve belki de amputasyon kararı verilmesinde kıymetliydi.

Diyabet kronik süreçte ilerleyen bir hastalık olması sebebiyle diyabetes mellituslu hastalarda kronik hastalık anemisi beklenen bir durumdur. Hb değerinin düşüklüğünün tespit edilmesi ve ona yönelik tedavi başlanması diyabetik ayak ülseri tedavisi içinde önemlidir Hb artması ile kanlanma ve oksijenlenme artacak ve yara iyileşmesi kolaylaşacaktır. Gezawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik ayak ülseri olan hastalarda anemi oranı %53,6 idi anemi ile yara iyileşmesi arasında anlamlı ilişki var idi (208). Çalışmamıza baktığımızda DAÜ'i olan grupta Hb ortalaması 12,27±2,27 g/ dL iken, median değer 12,45 g/dL idi. Kontrol grubuna göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi. Çalışmamızın ilgi çekici yönü en düşük Hb değerinin diyabeti olup ayak enfeksiyonu olmayan hastalarda olması idi. Bunun sebebi olarak zayıf bir hipotez de olsa DAÜ'i olan hastaların yaradan dolayı hastaneye daha sık başvuru yapması ve anemiye yönelik tedavi almaları olabileceğidir.

Diyabetin uzun dönem mikrovasküler komplikasyonlarından biri diyabetik nefropatidir. Hastalarda ilerleyen diyabet süresiyle proteinüri olabilir ve zamanla renal fonksiyonlarda bozukluk meydana gelebilir. Akbari ve arkadaşları diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların antibiyoterapi ile böbrek fonksiyonlarının bozukluğunun ilişkisini incelemişlerdir. Eşlik eden böbrek fonksiyon bozukluklarının tedavi sırasında nefrotoksik ajanlar verilmesi sonucu daha çok arttığını bulmuşlardır (209). Zübeyr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadada çalışmaya katılan diyabetik ayak ülserli hastaların %54,4 ünde nefropati vardı bu çalışma ile bozulmuş renal fonksiyonların yara iyileşmesinide bozduğu bulunmuştur (210). Bizim çalışmamızda hastaların renal fonksiyonları incelendiğinde DAÜ'i olan gruptaki hastaların %10'unda kronik renal yetmezlik vardı. Böbrek fonksiyon testlerine baktığımızda kreatinin ortalaması 1,34±0,75 mg/dL, median değer 1,05 mg/dL idi. BUN ortalaması aynı grup için 21,43±10,16 mg/dL, median değer 18 mg/dL idi. Her ikiside kontrol grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak kontrol grubu ile DAÜ'i olan grupta anlamlı fark mevcut iken diyabet grubu ile anlamlı fark yoktu. Diyabet grubu ile ayak ülseri olan grup arasında anlamlı fark olmaması enfeksiyonun renal fonksiyonları etkilemediğini göstermekte idi. Ancak kontrol grubu ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması nefropatinin diyabetin uzun dönem komplikasyonu olduğunun ve zamanla ilerleyebileceğinden bu hastalarda böbrek fonksiyonlarının korunmaya çalışılmasının ve diyabeti olan hastalarda çoğu zaman nefrotoksik ajanlardan kaçınılması ve renal bozukluk açısından dikkat edip gerekirse renal doz ayarı yapmak gerektiğini düşündürmektedir.

Diyabetes mellitusa sık eşlik eden hastalıklardan diğeride hiperlipidemidir. Bu hastalarda özellikle temelinde insülin direnci yer alan, abdominal obezite, hiperglisemi ve hiperlipidemi ile karakterize metabolik sendrom eşlik etmektedir. Özellikle tip 2 DM'lu hastalarda daha fazla görülür. Bu hastalarda genel olarak iyi kolesterol olarak bilinen HDL erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl iken trigliserid >150 mg/dl olur (211). Ikura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik ayak ülseri olan hastaların HDL düzeyleri incelenmiştir ve düşük HDL düzeylerinin olduğunun ve bununda ampütasyonlarla ilişkili olabileceğinin ve mortaliteye yaklaşımda yol gösterici bir parametre olabileceği sonucuna varılmıştır (212). Bizim çalışmamızda HDL düzeyi

literatür ile benzerlik gösterip kontrol grubuna göre düşüktü ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Trigliserid düzeyide kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda literatürdeki bilgilerinde ışığında lipid metabolizması sonucu açığa çıkan yağ asitlerinin nöronlarda birikmesi sonucu DAÜ'i oluşumundaki en önemli mekanizma olan diyabetik nöropatiye sebep olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda yağ asitlerinin fazla olmasının DAÜ'i oluşumunda diğer önemli bir sebep olan hipoksiye karşı uygun yanıtıda engellediğini düşünmekteyiz. Yüksek düzey HDL'nin ise vücuttaki bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkileri kanıtlanmıştır (213). Bununda diyabetik ayak yara iyileşmesi için olumlu etkisi olabileceğini düşünmekteyiz çalışmamızdada iyileşmeyen yaralarda düşük düzeyde HDL mevcut idi bunun bozuk yara iyileşmesi ile ilişkisi olabilir. Bu açıdan DAÜ'i olan hastalarda tedavi ederken hastanın HDL düzeylerinin artırılmasının ülser iyileşmesinde olumlu etkileri olabileceğini düşünmekteyiz ve buna yönelik tedavilerin verilmesini öneriyoruz ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

DAÜ'nin çoğundan polimikrobiyal enfeksiyonlar söz konusudur (214). Yüzeyel diyabetik ayak enfeksiyonları ve önceden antibiyoterapi kullamayan hastalarda etken çoğunlukla aerobik gram-pozitif koklardır. Derin, kronik olarak enfekte olmuş ve/veya önceden antibiyotiklerle tedavi edilmiş ülserlerin polimikrobiyal olma olasılığı daha yüksektir. Nekroze, kötü kokulu drenaj veya sistemik toksisite belirtileri olan kangren bulunan yara varlığında özellikle anaerobik organizmalar akıldan çıkmamalıdır (215). Özellikle dirençli MRSA*, Psödomonans spp, Acinetobacter spp* ve ESBL pozitif enfeksiyonlar için uygun şekilde yara kültürleri alınıp uygun antibiyoterapi verilmelidir. Mutonga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %94 hastada yara kültürlerinde üreme vardı %65 oranında gram (-) ler baskındı ve en sık karşılaşılan etken E.coli idi (216). Macdonald ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise en sık tanımlanan organizma *S. aureus* idi bununda %18'i MRSA idi (217).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada 2005 ile 2010 yılları arasında ayak enfeksiyonu olan diyabetik hastalardan alınan yara kültürlerinin kayıtları retrospektif olarak incelenmiş; tüm alınan kültürler arasında %83,5'i monomikrobiyal ve %16,4'ü

polimikrobiyaldi. Gram negatif bakteri izolatları (%61,3) gram pozitif izolatlardan (%38,7) önemli ölçüde daha fazlaydı. En sık izole edilen bakteriler *Pseudomonas spp.* (%29,8), *S. aureus* (%16,7), *Enterococcus spp.* (%11,5), *E.coli* (%7,1) ve *Enterobacter spp.* (%7,1) idi. Gram negatif izolatların %13,2'si indüklenebilir beta-laktamaz pozitif iken, *S. aureus* izolatlarının %44,2'si metisiline dirençli idi (218).

Türkiye de yapılan başka bir çalışmada *Pseudomonas spp.* bakteriler %4-20 oranlarında etken olarak bildirilmiştir. Daha önce *P. aeruginosa'ya* maruz kalınması, MRSA*'da* olduğu gibi riski artırmaz. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (DAİÇG) tarafından yakınlarda yapılan çok merkezli çalışmada DAÜ'li hastalardan izole edilen *E .coli* suşlarında ESBL pozitifliği %33 olarak belirlenmiştir (83).

Bizim çalışmamızda hastalardan alınan yara kültürü sonuçlarında en sık etken %40 gram (-)'ler idi. Yara kültür sonuçlarına baktığımızda gram (-) üreme istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,025). Diğer üremelerde istatistiksel anlamlı fark yoktu. Gram (-) etkenler içinde en sık karşılaştığımız *E. coli* idi gram (+) etkenlerden en sık karşılaştığımız ise KNS'lerdi. Çalışmamızda anaerob etkenler için kültürler alınmaması nedeniyle etken izolasyonu yapılamamış olup, aynı zamanda alınan kültürlerin hepsinin uygun debridman sonrası derin doku kültürü olmaması çoğunluğunun yüzeyel sürüntü kültürü olması sebebiyle doğru etken izolasyonunun sağlanamamış olması ve öncesinde antibiyotik kullanımına bağlı üremenin baskılanması gibi eksiklikler olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca dirençli gram negatiflerin sıklığının artmasında bu hastaların hastaneye giriş çıkışlarının fazla olması, önceden antibiyotik kullanım öyküsünün olmasının da etkili olabileceğini düşündük. Bu hastalarda kültür alırken mutlaka antibiyoterapi öncesi, uygun debridman yapıldıktan sonra derin doku kültürü alınmasının kültürlerin hem aerop hem anaerop olarak alınmasını önermekteyiz.

Diyabetik ayak enfeksiyonları hem tanımlanması hemde uygun tedavi verilmesi açısından sınıflandırılarak incelenmektedir. Biz çalışmamızda kullanımı klinik pratikte daha kolay olduğu ve çalışmalarda sık kullanılan bir sınıflandırma yöntemi olduğu için Wagner yara sınıflamasını kullandık. Hastaları 3 grup şeklinde

topladık Wagner evre 2, 3 ve 4 çalışmamıza dahil edildi. Her birinin oranı %33,3 idi. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık olması açısından özellikle her evreden eşit sayıda hasta aldık. Evre 1 sıklıkla polikliniğe başvurması ve yüzeyel ülserasyonlardan dolayı ayaktan tedavi edilmesi, evre 5 tamamen nekroz olması sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların diyabet süreleri ile wagner evrelerini karşılaştırdığımızda; diyabet süresi arttıkça diyabetik ayak gelişme ihtimalinin daha fazla olacağını düşündük ancak istatistiksel anlamlı fark bulamadık. Bu bizi şaşırtan bir sonuç idi; çünkü diyabet süresi uzadıkça hastaların maruz kaldığı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar artmakta ve buna bağlı olarak diyabetik yaraların daha fazla ve ilerlemiş olması beklenirdi bizim hastalarımızda bu ilişkinin olmamasını hastaların diyabet süresi arttıkça hastalığı daha iyi tanıma, ayak bakımını ve insülin tedavisinin önemini daha iyi biliyor olabileceklerine bağlı olduğunu düşündük, diğer bir düşüncemizde örneklem sayımızın kısıtlı olması idi. Yine Wagner evreleri ile HbA1c arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; bozulmuş şeker regülasyonun bir göstergesi olan yüksek HbA1c ile DAÜ'i gelişebilme ihtimalinin artacağını düşündük ancak istatistiksel anlamlı fark bulamadık. Burdan yola çıkarak HbA1c'nin direkt olarak periferik nöropati üzerine etkisi olmadığını ve DAÜ'i oluşumu için tek başına bir risk faktörü olmadığını düşünmekteyiz.

Ahmad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DAÜ'i olan hastalarda lezyonların %65,3'ü sağ ayakta idi, hastaların %46,3'ü Wagner evre 3 idi, hastaların %42,9'unda osteomyelit vardı, hastaların %85,7'sine cerrahi yapılmıştı (188). Bizim çalışmamızda hastaların %66'sında osteomyelit gelişmişti ve bunlar Wagner evre 3 ve 4 idi. DAÜ'i olan hastaların %20 sine amputasyon uygulanmıştı ve bunlar osteomyeliti olan hasta grubunda idi. Hastaların toplamda %76,7'sinde cerrahi işlem uygulanmıştı. Lezyonlar lokalizasyon olarak en fazla sağ ayakta idi ve en sık ayak baş parmağı etkilenmekte idi. Anyim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadada sağ alt ekstremite tutulması %50 idi, tüm hastalar Wagner evre 3-5 arasında idi, %21'inde osteomyelit vardı (219). Gürlek ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmadada amputasyon oranı %36,7 idi ampütasyonu belirleyen en öneml iki risk faktörü periferik vasküler bozukluk ve osteomyelit idi (220). Özellikle alt ekstremitede ayaklarda, başparmakta görülme sebebini uygun olmayan ayakkabılar, ayakların sürekli açıkta olmaması ve en sık

görülen çorap tarzı nöropatiye bağlı travmaların hissedilmemesi ve vasküler bozukluklara bağlı oksijenlenmenin bozuk olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Ayrıca çalışmamızın osteomyelit oranı yüksek iken amputasyon oranı literatür ile kıyaslandığında daha düşüktü bu durum bizi osteomyelit için her zaman cerrahi tedavi gerekmediğini bazen iyi bir debridman ve yeterli inravenöz tedavi ile düzelebileceği sonucuna ulaştırmıştır.

Catrina ve Zheng'in yaptığı çalışmada HIF'in diyabette pankreastaki beta hücrelerinde ve diyabet komplikasyonları sonucu etkilenen dokularda işlevsizliği söz konusuydu. Özellikle HIF-1 işlevsizliği diyabetik yaralarda tespit edilmişti (129). Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik hastalarda gecikmiş yara iyileşmesinin başlıca nedeni olarak hipoksiye karşı oluşan bozuk anjiogenez sorumlu tutulmuş bunun sebebi olarak da hipoksi ile indüklenebilir faktör-la/vasküler endotel büyüme faktörü (HIF-la/VEGF) ilişkisinin bozulması gösterilmiştir (221). Botusan ve arkadaşlarının diyabetik farelerde yara iyileşmesi üzerine yaptığı çalışmada hiperglisemi sonucu HIF-1α disfonksiyonu olduğu ve yara iyileşmesini bozduğu gösterilmiş ve HIF-1α stabilizasyonun sağlanması ile bozulmuş yara iyileşmesnin düzelebileceği bulunmuştur. Fareler üzerinde yapılan çalışmada diyabetik farelerdeki yaralar normoglisemik kontrol farelerindekinden daha fazla hipoksikti ve diyabetik farelerdeki HIF düzeyi daha düşüktü (132).

HIF-1α'nın diyabetli hastalarda hipoksiye karşılık bozulmuş yanıtının diğer bir örneği de Dodd ve arkadaşlarının çalışmasında vardı. Diyabetes mellituslu hastalarda myokard enfarktüsünün prognozunun daha kötü olmasının sebebi olarak myokard dokusunda meydana gelen hipoksiye karşılık HIF-1α yanıtının yetersiz olması bunun sebebininde diyabetteki yüksek yağ asidi metabolizması olduğuydu (222).

Gunton diyabet ve HIF arasındaki ilişkiyi incelemişti. Yaptığı çalışmada HIF'in aynı zamanda diyabetteki bozulmuş beta hücre disfonksiyonuna sebep olduğunu ve diyabet patogenezinde yeri olduğunu bulmuştur. Aynı zamanda HIF'in hem mikrovasküler hemde makrovasküker komplikasyonlarda yeri olduğunu hipoksi sonucu HIF'in kompanse etmek yerine düzensiz salınımdan ötürü komplikasyonları daha da ilerlettiği sonucuna varılmıştır (134).

Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik ülseri olan, diyabeti olup ayak ülseri olmayan ve sağlıklı kontrol olmak üzere üç grup üzerinde inceleme yapılmıştır. HIF-1α düzeyi diyabeti olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre yükselmiş ancak diyabetik ayak ülseri olan grupta sağlıklı kontrol grubundanda aşağı seviyede gelmişti. Hastaların Wagner evrelerine göre HIF-1α düzeyinin değerlendirilmesi sonucundada Wagner evresi arttıkça HIF-1α düzeyinin düştüğü sonucuna ulaşılmış idi. Buldukları sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi ($p<0,05$) (223). Bizim çalışmamızdada bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiş idi. Wagner evreleri ile HIF-1α seviyelerini karşılaştırdığımızda evre arttıkça HIF-1α düzeyi düşmekte idi ve istatistiksel anlamlı fark mevcut idi. Ancak çalışmamızın farklı olduğu bir nokta mevcut idi. DAÜ'i olan grubumuzdaki HIF-1α düzeyi diğer iki gruba göre daha yüksek seviyelerde idi ve grup 1 ile 3 ve grup 1 ile 2 arasında istatistiksel anlamlı fark varken grup 2 ile 3 arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda bu sonucun çıkmasının sebebi olarak biz DAÜ'i olan gruptaki düşük dereceli Wagner evre 2'ninde dahil edilmesinin ve en kötü evre olan Wagner evre 5'in dahil edilmemesinin sebep olabileceğini düşündük. Aynı zamanda diyabette başlangıçta HIF-1α düzeylerinin arttığı; sonrasında meydana gelen komplikasyonlar ve bozulmuş HIF-1α salınımı sonucu komplikasyonlar ilerledikçe nekrozun artması ile HIF-1α seviyesinin azaldığını düşünmekteyiz.

Pichu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yine HIF-1α'nın hipoksi ile ilişkili hücresel mekanizmalarda yer alan kritik genlerden birisi olduğunu; anjiyogenez ve yara iyileşme mekanizmasında çok önemli bir rol aldığını savunmuşlardır. Çalışmalarında HIF-1α diyabetik ayak grubunda ve diyabeti olup ayak ülseri olmayanlarda sağlıklı kontrole göre düşük seviyelerde idi (224).

Şimşir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda amputasyon ile ilişkili olabilecek parametreler incelenmiş olup bunlardan biriside HIF-1α idi. Yaptıkları çalışmada Wagner evresi arttıkça HIF-1α düzeyinin düştüğünü saptamışlardı ancak istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p>0,05$). Amputasyon uygulanan hastaların HIF-1α ile ilişkisine baktıklarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştı (225). Bizim çalışmamızda Wagner evre 5 hastalar dahil edilmediğinden amputasyon oranımız düşüktü ve buna bağlı olarak da HIF-1α

ile amputasyon arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı farkı değerlendiremedik.

Thangarajah ve arkadaşlarının diyabetik yara iyileşmesi üzerine yaptığı çalışmada bozulmuş yara iyileşmesinden hiperglisemi nedeniyle uygun anjiogenezisin yapılamamış olması ve bundan da VEGF salınımını düzenleyen HIF-1α sorumlu tutulmuştur; artması gerekirken düzensiz HIF sinyali mevcuttur (226).

Bizimde çalışmamızda DAÜ'i olan grupta HIF-1α düzeyleri incelenmiş olup ortalaması 754,58±114,48 pg/ml idi, kontrol grubuna göre yüksekti ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlıydı. DAÜ'i olan gruptaki HIF-1α düzeyi ayak ülseri olmayıp diyabetes mellitusu olan hastalardanda yüksekti ve onlar arasındada istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Literatür tarandığında beklediğimiz diyabet komplikasyonları ortaya çıktıkça bozulmuş ve azalan HIF-1α düzeyi idi. Çalışmamızı kısıtlayan örneklem sayımızın yeterli olmaması idi. HIF-1α'nın wagner evrelerine göre düzeyine baktığımızda wagner evresi arttıkça HIF-1α değeri azalmakta idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,054). Diyabette bozulmuş yara iyileşmesinin ana sebebinin hipoksi olduğu bununda HIF-1α'nın bozulmuş yanıtı sonucu ortaya çıktığını söylemiştik DAÜ' olan hastalarda HIF-1α öncelikle hipoksiden ötürü artmaya başlar ancak yara evresi arttıkça bozulmuş hipoksik yanıttan ötürü artması gereken HIF-1α düzeyi artmak yerine azalmaktadır çalışmamız bu açıdan literatürü desteklemekteydi. DAÜ'i olan grupta birbiri ile korele olabilecek parametreler baktığımızda HIF-1α ile CRP, PRC, lökosit sayısı ve HbA1c arasında korelasyon saptanmamıştı. Diğer çalıştığımız bir parametre olan MMP-9 ile negatif yönde orta düzeyde korelasyon mevcut idi (p= 0,038 r=0,380). MMP-9 hiperglisemi ile indüklenen yara iyileşmesinin her aşamasında yeri olan lökosit ve keratinosit hücreleri tarafından üretilen bir biyobelirteçtir ve diyabetik yaralarda seviyesi yükselmektedir ve aynı zamanda diyabetik yaralarda özellikle düşük evre Wagner yaralarda seviyesi artan HIF-1α ile korelasyon olmaması her ikisinin farklı mekanizmalar ile ilgili olduğunu düşündürmekte idi. Yine HIF-1α ile ESH arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon mevcut idi (p=0,018 r=0,429). ESH diyabetik ayak ülserlerinde artan inflamasyon gösteren parametredir ve HIF-1α ile birisi artarken diğeri azalacak şekilde koreledir burdanda diyabetik ayak ilerledikçe özellikle osteomyelitin hatta nekrozun

geliştiği ileri evrelerde HIF-1α düzeyinin düştüğünü anlamaktayız. Diyabeti olan grupta HIF-1α ile korelasyon bulunan parametremiz yoktu. DAÜ'i olan grupta diğer çalıştığımız parametrelerden olan IL8'in HIF-1α ile korelasyonu yoktu ancak literatür incelendiğinde birçok çalışmada IL8'in HIF-1α'yı artırdığı ve anjiogenez için etkili iki biyobelirteç olduğunu bilmekteyiz burdada yine korelasyon olmamasının sebebi olarak diyabete bağlı bu mekanizmaların bozulmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışma için en ilgi çekici sonucumuz; HIF-1α'nın Wagner evre 2, 3, 4 için cut-off değerin üstüne çıkarak DAÜ'i tanısı koymada pozitif bir biyobelirteç olabilecekken, ilerlemiş DAÜ'i olan Wagner evre 5 için azalmış HIF-1α nedeniyle artık cut-off değerin üstündeki değerlerin aksine pozitif değil negatif bir biyobelirteç olabileceğini genel literatür kanısını dikkate alarak düşündük. Özetle bizim düşüncemiz HIF-1α için DAÜ'i hastalarında evreleme yapmadan pozitif ya da negatif bir biyobelirteç olduğunu söyleyemeyiz. Bundan sonraki çalışmalarda HIF-1α'nın Wagner evresi ve ilerlemiş nekroz durumuna göre daha detaylı ileri incelemeler yapılması gerektiğini önermekteyiz.

Kupczyk ve arkadaşlarının diyabetik ülseri olan hastalarda MMP seviyelerinin incelendiği çalışmada; ülserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış olup MMP-2 ve MMP-3 düzeyleri yüksek olup MMP-9 ve MMP-13 seviyesinde değişiklik yoktu (152). Gharagozlian ve arkadaşlarının T1 DM'ye sahip hastalardaki diyabetin mikrovaksüler komplikasyonlarından olan nefropatideki MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin incelendiği çalışmada MMP-2 ve MMP-9 seviyesi kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti (227).

Müller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; diyabetik yaralarda iyileşme evresinin uzun olması uzamış inflamasyona bağlanmış ve bundan da MMP'ler sorumlu tutulmuştur. MMP-9 iyileşmeyen ülserlerde yüksek seviyede saptanmıştı (228). Uzun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yara iyileşmesinin gecikmesindeki sebebin; düşük TGF-β ve yükselmiş MMP-9 seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Nükleer faktör-E2 (NRF2)'nin oksidatif stresi hafifleterek, proliferasyonu ve migrasyonu artırıp, apoptozu azaltarak TGF-β1 seviyesini yükseltip, MMP-9'u düşürerek yara iyileşmesine katkıda bulunduğunu savunmuşlardı (229).

Zhang ve arkadaşlarının diyabetik yaralarda yara iyileşmesindeki aksamadan sorumlu tutulun MMP-9 seviyesinin FOXO1'den kaynaklandığı savunulmuştur. Diyabetik yara iyileşme sürecinin aksamasına sebep olarak; bozulmuş keratinosit migrasyonu ve proliferasyonu, kronik inflamasyon, kusurlu bariyer fonksiyonu ile ilişkili kronik enfeksiyonlar, bozulmuş anjiyogenez, artmış oksidatif stres ve MMP'ler gösterilmiştir. Normal dokuda, MMP-9 bazal seviyelerdedir yaralanmanın ardından hızla artar. Yara iyileştikçe, MMP-9 azalır. Kronik yaralarda ısrarla fazla miktarda MMP-9 olması durumunda yara iyileşmesi bozulur bunun sebebi olarak da FOXO1 düşünülmüş FOXO1 delesyonu ile bunun önüne geçilebileceği savunulmuştu (157).

Lang ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada; diyabetik yaralarda bozulmuş yara iyileşmesinin sebebi artan MMP-9 seviyesi idi (230). Yine zhu ve arkadaşlarının diyabetik fareler üzerinde yaptığı çalışmada bozulmuş yara iyileşmesinden artmış MMP-9 seviyeleri sorumlu tutulmuş idi. MMP-9 seviyesinin artışından sorumlu olan Notch1 sinyali idi (231).

Chang'ın yaptığı çalışmada; MMP-9'un yara iyileşmesinin fizyolojik sürecinde rolü olmasına karşın, artan MMP-9 seviyelerinin diyabetik ayak ülserlerinde zayıf yara iyileşmesinin sebebi olduğu savunulmuştur. 39 DAÜ'si olan hasta üzerinden yapılan çalışmada artmış MMP-9 seviyelerine rastlanmıştır. Çalışmada Western blot ile ölçülen MMP-9 seviyeleri, ayak ülseri geliştirme riski yüksek olan hastalarda düşük riskli hastalara göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (232).

Bizim çalışmamızda DAÜ'i olan grupta MMP-9 ortalaması; 14,99±3,71 pg/ml MMP-9 median değer; 15,25 pg/ml idi. Kontrol grubuna göre ve diyabeti olup ayak ülseri olmayan gruba göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Çalışmamız bu yönüyle literatürdeki birçok çalışma ile benzer özellik taşımaktaydı. MMP-9 seviyelerinin yüksek olmasının bozulmuş yara iyileşmesi ile ilgili olduğunu düşündük. Wagner evresi ile MMP-9 seviyeleri median değerler ile karşılaştırdığımızda; MMP-9 seviyelerinin Wagner evresi arttıkça arttığını tespit ettik ancak bu artış örneklem sayımızın yetersiz olmasından ötürü istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,105). Çalışmamızdan yola çıkarak DAÜ'i olan hastalarda yara

iyileşmesini düzeltmek için MMP-9 seviyelerinin düşürülmesi gerektiğini savunmaktayız. Bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması ayrıca MMP-9 inhibisyonu için sistemik bir tedavinin mi yoksa yara üzerindeki eksudada artmış olan MMP-9 seviyesini baskılayacı lokal inhibitör tedavilerin mi etkili olacağının araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

DAÜ'i olan grupta MMP-9 ile diğer parametrelerimiz arasında korelasyon var mı diye baktığımızda; MMP-9 ile HIF-1α arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon mevcut idi (p=0,038 r=0,380). MMP-9 ve ESH arasında pozitif yönde anlamlı orta düzeyde korelasyon mevcut idi (p=0,044 r=0,371). MMP-9 ile diğer diyabetik ayağa gidişte bize yardımcı olabilecek akut faz reaktanları arasında korelasyon bulamadık. MMP-9 ile ESH arasında korelasyon mevcutken CRP ile korelasyon yoktu. Bunun sebebi olarak düşündüğümüz, ESH'ın kronik yaralarda özellikle osteomyelit gibi kronik enfeksiyon durumunda arttığını CRP'nin ise akut faz reaktanı olduğu için kronik yaralarda fazla yükselmeyebileceğini bu sebeplede MMP-9'un da kronik yara iyileşmesi ile ilişkili olmasından dolayı MMP-9 ile ESH arasında olan korelasyon CRP ile yoktu. Diyabet grubunda MMP-9 ile korelasyon olan HbA1c idi, negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu (p=0,038 r=0,381). Genel literatür bilgisine göre T2 DM hastalarında hiperglisemi ile MMP-9 seviyeleri indüklenip vaskülopatiye neden olmaktadır ancak bizim sonuçlarımıza göre HbA1c ile MMP-9 arasında ki negatif korelasyon gösteren istatistiksel sonucumuz genel literatür bilgisi ile çelişmekte idi (233). Bizim sonucumuzu destekleyen yayınlarda olmakla beraber bu konunun daha detaylı incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Diyabetik yaralarda bozulmuş yara iyileşmesinin ana sebeplerinden birisi devam eden yoğun inflamasyon idi. Bu inflamatuar yanıtı başlatan ve sürdüren faktörlerden biri nötrofil kemotaksisini sağlayan kemokin IL8'dir (183). Literatürde IL8 ve yara iyileşmesi, diyabet ilişkisi ile ilgili çalışmalar çok değildir. IL8'in HIF-1α ve MMP ler üzerindeki etkisi ile ilgilide çalışmalar mevcuttur. Bizde çalışmamızla DAÜ'inde bozulmuş olan yara iyileşmesi üzerine IL8'in etkisini ve DAÜ'ine gidişte kullanılabilir biyobelirteç olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Asten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik ayak ülseri olan hastalardaki osteomyelit için biyobelirteç olarak kullanılabilecek parametreler incelenmişti bu parametreler ESH, CRP, PCT, IL-6, IL8, TNFa, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve makrofaj inflamatuar protein-1 alfa (MIP1a) idi. Çalışmada osteomyeliti olan grupta olmayan gruba kıyasla IL-8 seviyeleri daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. En anlamlı parametre PCT idi (229). Bizim çalışmamızda osteomyeliti destekleyen en önemli laboratuar bulgumuz ESH idi.

Feng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatosellüler kanserli hastalarda HIF-1α'nın seviyesinin yükseldiğinin ve bunun IL8 ile korelasyonu olduğu gösterilmeye çalışılmıştır. Hastalarda HIF-1α seviyeleri yüksek idi. Bilinen en iyi kemokinlerden olan IL8 metastatik ve ilerlemiş kanserlerin düzenleyicisiydi. Son çalışmalar IL8'in, HIF-lα ile birlikte eksprese edildiğinde, HCC'de metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Hipoksik koşullar altında yükselen HIF-1α IL8 ile korele olarak artmakta idi (177). Bizimde çalışmamızda DAÜ'i olan hastalarda hem HIF-1α hem de IL8 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksekti ancak ikisi arasında ne diyabet grubunda ne de diyabetik ayak enfeksiyonu olan grupta korelasyon tespit edemedik. Sadece IL8 ile HbA1c arasında grup 2 de pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcut idi (p=0,048 r=0,363). DAÜ'i olan grupta IL8 ile herhangi bir parametre arasında korelasyon tespit edilemedi. Ancak proinflamatuar bir sitokin olan IL-8'in CRP ve ESH ile korelasyonunun olmaması dikkat çekici bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

IL8'in inflamasyon, tümör invazyonu veya anjiyogenezde birçok işlevi vardır. İnsan odontojenik kistik lezyonları kroniktir ve sıklıkla iltihaplıdır. Sağlıklı diş pulpaları ile karşılaştırıldığında, IL8 düzeyi iltihaplı pulpalarda daha yüksek idi. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; odontojenik keratokisti olan hastalar incelenmiş olup IL8 seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. İnflamasyon durumunda inflamatuar hücrelerin artışını sağlayan kemokin IL8'dir (234).

Rai ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu makalede; kalıcı inflamasyonun sorumlusu sitokinler idi. DAÜ'i de kronik bir inflamasyon idi ve sitokinlerin neden olduğu kronik inflamasyon sonucu bozulmuş yara iyileşmesi mevcut idi. Lokal ve

sistemik kronik düşük dereceli inflamasyon ile karakterize olan DAÜ'leri enflamatuvar fazda kalır. Bu kronik inflamasyonda sorumlu olan en önemli sitokin IL8 idi. IL8, nötrofilleri ve makrofaj infiltrasyonunu artırarak enflamatuar kaskadı sürdürmede çok önemli bir rol oynamıştı ve DAÜ'i olan hastalarda IL8 düzeyleri yüksek idi (235).

Bizim çalışmamızda DAÜ'i olan grupta IL8 ortalaması 31,73±10,50 pg/ml ve median değer 32,90 pg/ml idi kontrol grubuna ve diyabeti olup ayak ülseri olmayan gruba göre IL8 seviyeleri yüksekti ve aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p=0,001). Wagner evresi ile IL8 düzeyleri karşılaştırıldığında Wagner evresinin ilerlemesi ile IL8 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,093). Bu bilgiler ışığında IL8 DAÜ'ine giden yolda anlamlı bir biyobelirteç iken DAÜ'i geliştikten sonra yüksek olmasına rağmen prognozu değerlendirmede kullanılabilecek bir parametre değildir. IL8'in MMP-9 ile korelasyonunun olmaması ve Wagner evreleri ile IL8 düzeyi arasında ilişkinin olmaması IL8'in ülser geliştikten sonra prognozda ve yara iyileşmesinde anlamlı bir biyobelirteç olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızı yapma amacımız DAÜ'i oluşumunu önceden tespit edebilecek yeni biyobelirteçler bularak literatüre katkı sağlayabilmekti. Bu amaçla DAÜ'i patofizyolojisi için önemli olan hipoksi ve inflamasyonda önemi olan, uygun yara iyileşmesi için gerekli olabilecek parametrelerden HIF-1α, MMP-9, IL8 seviyelerini inceledik. Ülseri olan hastalar ile kontrol gruplarını karşılaştırarak istatistiksel ROC analiz çalışmasını yaptık. İncelediğimiz tüm parametreler ROC eğrisinin üstünde kalmıştı. Diyabetten diyabetik ayağa gidişte kullandığımız akut faz reaktanlardan CRP, ESH, WBC ve PCT istatistiksel olarak anlamlı idi. CRP için cut-off değerimiz 35,5 mg/ml olarak geldi sensitivitesi ve spesifitesi %86,7 idi. PCT için cut-off değerimiz 0,066 µg/L sensitivite ve spesifitemiz %83,3 idi. ESH için cut-off değerimiz 49 mm/h sensitivite %76,7 spesifitemiz %96,7 idi. WBC için cut-off değerimiz 9855 /mm^3 sensitivitesi %70 ve spesifitesi %86,7 idi. HbA1c'nin diyabetik ayağa gidişteki cut-off değeri %8,35 idi sensitivitesi %76,7 ve spesifitesi %70 idi.

Çalışmamızda kullandığımız kitlerden; HIF-1α için eğri altında kalan alan 0,99±0,01 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,001). HIF-1α için

cutt-off değeri 580,29 olarak hesaplandı. HIF-1α için cut-off değerinin üstündeki her değer için %93,3 gibi sensitivite oranı ile bu hasta için DAÜ'i gelişecektir altındaki her değer içinde %96,7 spesifite oranı ile bu hastada DAÜ'i gelişme ihtimali yoktur. MMP-9 için eğri altında kalan alan 0,83±0,059 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,001). MMP-9 için cut-off değeri 11,971 olarak hesaplandı. MMP-9 için cut-off değerinin üstündeki her değer için %73,3 DAÜ'i gelişecektir cut-off değerinin altındaki her değer içinde %93,3 spesifite ile DAÜ'ni gelişmeyecektir. IL8 için eğri altında kalan alan 0,87 ± 0,045 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0,001). IL8 için cut-off değeri 27,450 olarak hesaplandı.IL8 için cut-off değerinin üstündeki her değer için %70 oranında DAÜ'i gelişecektir cut-off değerinin altındaki her değer için %93,3 spesifite ile DAÜ'i gelişmeyecektir.

Sonuçlarımıza göre HIF-1a'nın CRP, PCT, WBC ve ESH'dan daha anlamlı olmasının sebebi olarak bu akut faz reaktanlarının özellikle CRP ve PCT'nin enfeksiyon dışı birçok nedenden etkilenebileceğini ve DAÜ'ne spesifik olmamasına bağlı olabileceğini düşündük. Çalışmamıza göre HIF-1α DAÜ'i için daha anlamlı ve özgül idi.

Aynı zamanda DAÜ'ine gidişte erken biyobelirteç olarak kullanabilirlik açısından HIF-1α'nın en kıymetli parametre olmasının sebebi olarak daha ülser gelişmeden inflamasyon oluşmadan altta yatan ana mekanizma olan hipoksi varlığında diğerlerinden önce artmaya başlayan ve bizi erken uyarıcı bir biyobelirteç olabileceğini düşündük.

IL8 ve MMP-9'un CRP, ESH ve PCT'ye göre daha az anlamlı olmasının sebebi olarak; bu iki parametrenin inflamasyon dışında vücuttaki birden çok farklı fizyolojik olayda yer almasına bağlı olabileceğini düşündük.

Genel anlamda baktığımızda çalışmamızda hedeflediğimiz şey diyabetik ayağa gidişin erken tespit edilmesi ve önlenmeye çalışılması için yeni biyobelirteçlerin kullanılabilirliğinin araştırılması idi. Sonuçlarımız diyabetik ayağa gidişte HIF-1α, MMP-9, IL8'in üçününde anlamlı olduğunu ve kullanılabilir biyobelirteç olduğunu gösterdi. Çalışmamızı kısıtlayan faktörler; hastalarımızın önceden antibiyoterapi

kullanarak yaradaki inflamasyonu baskılamış olmaları ve yara kültür sonuçlarının etkilenmesi, örneklem sayımızın düşük olması, hipoksiyi etkileyebilecek bir faktör olan sigara kullanımının sorgulanmaması, ek hastalıkların kullandığımız parametreleri etkileyebileceği ve Wagner evre 5 hastaların dahil edilmemesi gibi nedenler sayılabilir. Çalışmamızla literatüre katkıda bulunduğumuzu düşünmekteyiz ancak bu konuda daha fazla hasta sayısı ile daha büyük boyutlu çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

DAÜ'i diyabet hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli komplikasyonlardan birisi olmaya devam etmektedir.

DAÜ'nin sonrasında açtığı morbidite ve mortaliteyi düşününce DAÜ'lerının erken tanınması ve önlenmesi maliyet açısından da büyük önem arz etmektedir.

DAÜ'i gelişiminde; hastaların meslekleri ve sosyokültürel seviyeleri arasında oransal olarak farklılık vardı. DAÜ'i gelişiminde hasta eğitimi en düşük maliyetle en güçlü koruyucu yöntemdi.

Yaptığımız çalışma ve çalıştığımız parametreler literatür ile de karşılaştırılınca DAÜ'ini belirlemede ve bozulmuş yara iyileşmesinde yol göstermede kullanılabilir parametrelerdir. Yaygın klinik kullanımda DAÜ olan hastalarda CRP ve ESH parametreleri en sık tercih edilen iki parametredir. Ancak bizim sonuçlarımıza göre HİF-1a' nın her iki markerdan da daha spesifik ve daha sensitif olduğunu gördük. HİF-1a'nın klinik kullanımının artırılması ülser ve enfeksiyon açısından daha değerli bir marker olması ve daha erken bir belirteç olması; enfeksiyon ve ülser gelişmesi ile oluşabilecek hasta mortalite ve morbiditesinin artması, hastane yatış süresinin uzaması, daha uzun antibiyotik kullanımı ve de geç tanı ve tedaviye bağlı ampütasyonların önüne geçilmesinde hekimler için daha kuvvetli bir marker olduğunu göstermektedir. Ancak MMP-9 ve IL8 in DAÜ gelişme yolunda CRP ve ESH'a göre daha zayıf kaldığı görüldü. Bunun için bu parametrelerin rutin kullanımı DAÜ'ler için düşünülebilir ancak bunun için literatürde çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamız için bizi diyabetik ayak enfeksiyonuna yönlendirecek en kıymetli biyobelirteç olarak HIF-1α'yı düşündük eğri altında kalan alanın fazla olması bize bunu düşündürdü. HIF-1α literatürdeki yayınlar incelendiğinde hipoksi için en önemli uyarıcı etken ve DAÜ'nün oluşumunda altta yatan en önemli sebep de hipoksi olarak düşünülünce HIF-1α'nın biyobelirteç olarak kullanımını daha da desteklemektedir.

Sonuçlarımız arasında en ilgi çekici olanı diyabetten diyabetik ayağa gidişte HIF-1α düzeylerinin yükselirken Wagner evresi içinde evre ilerledikçe seviyesinin düşmesi idi. Burdan çıkardığımız sonuç HIF-1α Wagner evre 2, 3, 4'de hastalığı tahmin etmede pozitif akut faz reaktanı olarak kullanılabilirken; evre 5 hastalar için literatür ışığında negatif akut faz reaktanı olabileceğini ve seviyesinin azalacağını düşünmekteyiz.

DAÜ'de yüksek MMP-9 seviyesi bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkiliydi. Çalışmamızdaki sonuçlarda literatür ile uyumlu idi. Kronik ülserlerde MMP-9 inhibisyonu yapacak tedavilerin yara iyileşmesine pozitif etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

IL8'in DAÜ'nün de kronik inflamasyondan sorumlu en önemli proinflamatuar sitokin olduğunu düşünmekteyiz. Ancak özellikle literatürde incelendiğinde IL8 ile DAÜ'ni inceleyen az çalışma mevcuttur daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Düşüncemiz ilerde yapılacak daha fazla hasta sayılı ve detaylı laboratuvar incelemeleri ile diyabet hastalarında DAÜ'yi gelişimini erken tespit edebilecek birçok biyobelirteç literatüre kazandırılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 01 Mayıs 2019;131(1):6-15.

2. TÜRKİYE DİYABET VAKFI. DİYABET TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2021. 7. BASKI İSTANBUL.

3. Evaluation of the diabetic foot - UpToDate [İnternet]. [a.yer 06 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-diabetic-foot?search=diabetic%20foot&source=search_result&selectedTitle=2~67&usage_type=default&display_rank=2

4. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer—A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 01 Temmuz 2015;9(3):192-9.

5. Malkov MI, Lee CT, Taylor CT. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. Cells. Eylül 2021;10(9):2340.

6. Jones JI, Nguyen TT, Peng Z, Chang M. Targeting MMP-9 in Diabetic Foot Ulcers. Pharmaceuticals. Haziran 2019;12(2):79.

7. Meng L, Guo X, Yang X, Liu H, Yu M, Wu Y, vd. Human α defensins promote the expression of the inflammatory cytokine interleukin-8 under high-glucose conditions: Novel insights into the poor healing of diabetic foot ulcers. J Biochem Mol Toxicol. 2019;33(8):e22351.

8. DİYABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI TEDAVİ VE İZLEM KLAVUZU 2022. TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ; 2022.

9. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. Saudi Med J. Nisan 2002;23(4):373-8.

10. Galiyeva D, Gusmanov A, Sakko Y, Issanov A, Atageldiyeva K, Kadyrzhanuly K, vd. Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus in Kazakhstan: data from unified National Electronic Health System 2014–2019. BMC Endocr Disord. 11 Kasım 2022;22:275.

11. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. Diabetes Metab J. Mart 2021;45(2):146.

12. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, vd. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. Nisan 2020;162:108072.

13. Medline ® Abstract for Reference 3 of “Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults” - UpToDate [İnternet]. [a.yer 07 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults/abstract/3

14. Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. Wien Klin Wochenschr. 01 Nisan 2016;128(2):37-40.

15. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus - UpToDate [İnternet]. [a.yer 07 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?search=diabetes%20mellitus%20PATOGENEZ&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

16. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES: PERSPECTIVES ON THE PAST, PRESENT AND FUTURE. Lancet. 22 Mart 2014;383(9922):1068-83.

17. Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Physiol Bethesda Md. 01 Mart 2018;33(2):138-50.

18. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segrè AV, Steinthorsdottir V, vd. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. Nat Genet. Eylül 2012;44(9):981-90.

19. Complications and screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - UpToDate [İnternet]. [a.yer 08 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/complications-and-screening-in-children-and-adolescents-with-type-1-diabetes-mellitus?search=diabetes%20mellitus%20complication&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4

20. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. Physiol Rev. Ocak 2013;93(1):137-88.

21. Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. Adv Sci. 28 Temmuz 2021;8(18):2100275.

22. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw Hill; 2018. Accessed April 19, 2020.

23. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble JM. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. BMC Infect Dis. 05 Şubat 2018;18(1):67.

24. Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. Clin Lab Med. Aralık 2019;39(4):579-90.

25. de Lourdes Ochoa-González F, González-Curiel IE, Cervantes-Villagrana AR, Fernández-Ruiz JC, Castañeda-Delgado JE. Innate Immunity Alterations in Type 2 Diabetes Mellitus: Understanding Infection Susceptibility. Curr Mol Med. 2021;21(4):318-31.

26. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab. Mart 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27-36.

27. Llorente L, De La Fuente H, Richaud-Patin Y, Alvarado-De La Barrera C, Diaz-Borjón A, López-Ponce A, vd. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytoenzymology. Immunol Lett. 01 Kasım 2000;74(3):239-44.

28. Ahmed A s., Antonsen E l. Immune and vascular dysfunction in diabetic wound healing. J Wound Care. Temmuz 2016;25(Sup7):S35-46.

29. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. Am J Clin Dermatol. Ağustos 2017;18(4):541-53.

30. Kamei J, Yamamoto S. Complicated urinary tract infections with diabetes mellitus. J Infect Chemother. 01 Ağustos 2021;27(8):1131-6.

31. Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F, Sabir S, Khurshid M. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. Arch Microbiol. 2020;202(5):953-65.

32. Ray D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Goswami D, Mandal P, vd. Prevalence of Candida glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. Diabetes Care. Şubat 2007;30(2):312-7.

33. Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. Otolaryngol Clin North Am. Nisan 2000;33(2):349-65.

34. Hodgson KA, Morris JL, Feterl ML, Govan BL, Ketheesan N. Altered macrophage function is associated with severe Burkholderia pseudomallei infection in a murine model of type 2 diabetes. Microbes Infect. Aralık 2011;13(14-15):1177-84.

35. Ozer A, Altuntas CZ, Izgi K, Bicer F, Hultgren SJ, Liu G, vd. Advanced glycation end products facilitate bacterial adherence in urinary tract infection in diabetic mice. Pathog Dis. Temmuz 2015;73(5):ftu004.

36. Türkiye EKMUD - Erişkin Bağışıklama Rehberi - EKMUD [İnternet]. [a.yer 09 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.ekmud.org.tr/haber/264-turkiye-ekmud-eriskin-bagisiklama-rehberi

37. Bingöl D, Özkaya Ö, Tasasız K, Akçay A, Öztürk İA. Diyabetik Ayak Ülserlerinin Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Plastik Cerrahi Yaklaşımı. 31(Supp:1):72-81.

38. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 15 Haziran 2017;376(24):2367-75.

39. Lin C, Liu J, Sun H. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. PLoS ONE. 16 Eylül 2020;15(9):e0239236.

40. Bowling FL, Rashid ST, Boulton AJM. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. Ekim 2015;11(10):606-16.

41. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, vd. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). Health Technol Assess Winch Engl. Temmuz 2015;19(57):1-210.

42. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, vd. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. Haziran 2012;54(12):e132-173.

43. Rubitschung K, Sherwood A, Crisologo AP, Bhavan K, Haley RW, Wukich DK, vd. Pathophysiology and Molecular Imaging of Diabetic Foot Infections. Int J Mol Sci. 26 Ekim 2021;22(21):11552.

44. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. Semin Vasc Surg. 01 Haziran 2018;31(2):43-8.

45. Oxidative stress and diabetic complications - PMC [İnternet]. [a.yer 10 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2996922/

46. Aktar Reyhanioğlu D, Kara B, Şengün İŞ, Yıldırım G. Biomechanical Changes Seen in Diabetic Neuropathy. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2018;32(2):167-72.

47. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. Semin Neurol. Ekim 2019;39(5):560-9.

48. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, vd. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. Nisan 2005;28(4):956-62.

49. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. Neuron. 22 Mart 2017;93(6):1296-313.

50. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, vd. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med. 27 Ocak 2005;352(4):341-50.

51. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. 07 Aralık 2018;42(Supplement_1):S124-38.

52. Kanatlı U. Diyabetik ayak enfeksiyonları. TOTBİD Derg. :10.

53. Patel K, Horak H, Tiryaki E. Diabetic neuropathies. Muscle Nerve. Ocak 2021;63(1):22-30.

54. Lechleitner M, Abrahamian H, Francesconi C, Kofler M, Sturm W, Köhler G. Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 01 Mayıs 2019;131(1):141-50.

55. Marmolejo VS, Arnold JF, Ponticello M, Andersen CA. Charcot Foot: Clinical Clues, Diagnostic Strategies, and Treatment Principles. Am Fam Physician. 01 Mayıs 2018;97(9):594-9.

56. Claw Toe - Foot & Ankle - Orthobullets [İnternet]. [a.yer 10 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.orthobullets.com/foot-and-ankle/7013/claw-toe

57. Hammer Toe - Foot & Ankle - Orthobullets [İnternet]. [a.yer 10 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.orthobullets.com/foot-and-ankle/7014/hammer-toe

58. Hallux Valgus - Foot & Ankle - Orthobullets [İnternet]. [a.yer 10 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.orthobullets.com/foot-and-ankle/7008/hallux-valgus

59. Overview of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus - UpToDate [İnternet]. [a.yer 12 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-peripheral-artery-disease-in-patients-with-diabetes-mellitus?search=diyabet%20ve%20periferik%20vask%C3%BCler&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

60. Zhao X, Guo J, Zhang F, Zhang J, Liu D, Hu W, vd. Therapeutic application of adipose-derived stromal vascular fraction in diabetic foot. Stem Cell Res Ther. 14 Eylül 2020;11:394.

61. Anthony ML, Cravey KS, Atway SA. Development of Charcot Neuroarthropathy in Diabetic Patients who Received Kidney or Kidney-Pancreas Transplants. J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg. Mayıs 2019;58(3):475-9.

62. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJM, Edmonds M, Van GH, vd. The Charcot foot in diabetes. Diabetes Care. Eylül 2011;34(9):2123-9.

63. Mautone M, Naidoo P. What the radiologist needs to know about Charcot foot. J Med Imaging Radiat Oncol. Ağustos 2015;59(4):395-402.

64. Basic principles of wound healing - UpToDate [İnternet]. [a.yer 13 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/basic-principles-of-wound-healing?search=yara%20iyile%C5%9Fmesi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

65. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol. 30 Eylül 2020;10(9):200223.

66. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. J Clin Invest. Mayıs 2007;117(5):1219-22.

67. Lan CCE, Liu IH, Fang AH, Wen CH, Wu CS. Hyperglycaemic conditions decrease cultured keratinocyte mobility: implications for impaired wound healing in patients with diabetes. Br J Dermatol. Kasım 2008;159(5):1103-15.

68. Soneja A, Drews M, Malinski T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. Pharmacol Rep PR. 2005;57 Suppl:108-19.

69. Nicolaas C. Schaper1, ,. Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF) Diyabetik Ayak Korunma ve Yönetimi Pratik Rehberi. 2019.

70. Abbas ZG, Lutale JK, Game FL, Jeffcoate WJ. Comparison of four systems of classification of diabetic foot ulcers in Tanzania. Diabet Med J Br Diabet Assoc. Şubat 2008;25(2):134-7.

71. Saltoglu N, Kilicoglu O, Baktiroglu S, Osar-Siva Z, Aktas S, Altindas M, vd. Diagnosis, Treatment and Prevention of Diabetic Foot Wounds and Infections: Turkish Consensus Report. Klimik DergisiKlimik J. 19 Şubat 2016;28(1):2-34.

72. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. Diabetes Care. Ocak 2001;24(1):84-8.

73. Toklu AS. Diyabetik ayak yaralarında ölçme, değerlendirme, sınıflama. TOTBID Derg [İnternet]. 2015 [a.yer 13 Aralık 2022];14(5). Erişim adresi: https://dergi.citius.technology/Journal/PView/7717/totbid-dergi

74. Superficial diabetic foot ulcer - UpToDate [İnternet]. [a.yer 14 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F70998&topicKey=SURG%2F8175&search=wagner%20s%C4%B1n%C4%B1fland%C4%B1rmas%C4%B1&rank=1~59&source=see_link

75. Full thickness diabetic foot ulcer - UpToDate [İnternet]. [a.yer 14 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F51991&topicKey=SURG%2F8175&search=wagner%20s%C4%B1n%C4%B1fland%C4%B1rmas%C4%B1&rank=1~59&source=see_link

76. Johani K, Fritz BG, Bjarnsholt T, Lipsky BA, Jensen SO, Yang M, vd. Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. Mart 2019;25(3):332-9.

77. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. Diabet Med J Br Diabet Assoc. Kasım 2000;17(11):814-5.

78. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, Karabacak E, Turhan V, Lipsky BA. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. Haziran 2014;33(6):871-8.

79. Ramakant P, Verma AK, Misra R, Prasad KN, Chand G, Mishra A, vd. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? Diabetologia. Ocak 2011;54(1):58-64.

80. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP):

prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. Lancet Lond Engl. 12 Kasım 2005;366(9498):1695-703.

81. Tascini C, Piaggesi A, Tagliaferri E, Iacopi E, Fondelli S, Tedeschi A, vd. Microbiology at first visit of moderate-to-severe diabetic foot infection with antimicrobial activity and a survey of quinolone monotherapy. Diabetes Res Clin Pract. Ekim 2011;94(1):133-9.

82. Song K, Chambers AR. Diabetic Foot Care [İnternet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 01 Mart 2023]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553110/

83. neşe saltoğlu. Diagnosis, Treatment and Prevention of Diabetic Foot Wounds and Infections: Turkish Consensus Report. 2015.

84. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. J Wound Care. 02 Temmuz 2018;27(7):434-41.

85. Matheson EM, Bragg SW, Blackwelder RS. Diabetes-Related Foot Infections: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 01 Ekim 2021;104(4):386-94.

86. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, vd. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. Mart 2020;36 Suppl 1:e3280.

87. Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. Endocrinol Diabetes Nutr. Şubat 2017;64(2):100-8.

88. Mandell JC, Khurana B, Smith JT, Czuczman GJ, Ghazikhanian V, Smith SE. Osteomyelitis of the lower extremity: pathophysiology, imaging, and classification, with an emphasis on diabetic foot infection. Emerg Radiol. 01 Nisan 2018;25(2):175-88.

89. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, vd. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. Diabet Med J Br Diabet Assoc. Haziran 2006;23(6):649-53.

90. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. Int J Surg Lond Engl. 2011;9(3):214-6.

91. Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, Hernández-Herrero MJ, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, vd. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. Diabetologia. Kasım 2008;51(11):1962-70.

92. Aragón-Sánchez J, Lipsky BA. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches. Expert Rev Anti Infect Ther. Ocak 2018;16(1):35-50.

93. Lipsky BA, Peters EJG, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, vd. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev. Şubat 2012;28 Suppl 1:163-78.

94. Berendt AR, Peters EJG, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, vd. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24 Suppl 1:S145-161.

95. Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. Vasc Health Risk Manag. Şubat 2007;3(1):65-76.

96. Lipsky BA. Diabetic foot infections: Current treatment and delaying the "post-antibiotic era". Diabetes Metab Res Rev. Ocak 2016;32 Suppl 1:246-53.

97. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. Endocrine. 01 Haziran 2012;41(3):384-97.

98. Maurer SM, Hepp ZS, McCallin S, Waibel FWA, Romero FC, Zorman Y, vd. Short and oral antimicrobial therapy for diabetic foot infection: a narrative review of current knowledge. J Bone Jt Infect. 25 Mart 2022;7(2):61-70.

99. Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. Eur J Med Res. 30 Kasım 2010;15(12):554-63.

100. Traunmüller F, Schintler MV, Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M, vd. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. J Antimicrob Chemother. 01 Haziran 2010;65(6):1252-7.

101. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, vd. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. Int J Antimicrob Agents. 01 Ağustos 2010;36(2):179-81.

102. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger Vancomycin Doses (at Least Four Grams per Day) Are Associated with an Increased Incidence of Nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother. Nisan 2008;52(4):1330-6.

103. Kosinski MA, Lipsky BA. Current medical management of diabetic foot infections. Expert Rev Anti Infect Ther. Kasım 2010;8(11):1293-305.

104. Martínez-Gómez D de A, Ramírez-Almagro C, Campillo-Soto A, Morales-Cuenca G, Pagán-Ortiz J, Aguayo-Albasini JL. [Diabetic foot infections. Prevalence and antibiotic sensitivity of the causative microorganisms]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 01 Haziran 2009;27(6):317-21.

105. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, vd. Executive Summary: 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infectionsa. Clin Infect Dis. 15 Haziran 2012;54(12):1679-84.

106. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. Int J Antimicrob Agents. 01 Mayıs 2011;37(5):415-9.

107. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. Int J Antimicrob Agents. 01 Aralık 2010;36:S50-4.

108. Clinical manifestations, diagnosis, and management of diabetic infections of the lower extremities - UpToDate [İnternet]. [a.yer 19 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-management-of-diabetic-infections-of-the-lower-extremities?search=diyabetik%20ayak%20%C3%BClseri%20antibiyotikler&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

109. Wang N, Zhang Y. Difficulties in the Treatment of Diabetic Foot and Research Progress of Combination of Traditional Chinese and Western Medicine. Comput Math Methods Med. 11 Ağustos 2022;2022:9449427.

110. Ahmad J. The diabetic foot. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 01 Ocak 2016;10(1):48-60.

111. Dayya D, O'Neill OJ, Huedo-Medina TB, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. Adv Wound Care. 01 Aralık 2022;11(12):666-86.

112. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, vd. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. BMJ. 14 Haziran 2007;334(7606):1257.

113. Neville RF, Kayssi A, Buescher T, Stempel MS. The diabetic foot. Curr Probl Surg. 01 Eylül 2016;53(9):408-37.

114. Çakici N, Fakkel TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med J Br Diabet Assoc. Kasım 2016;33(11):1466-76.

115. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. Endocrinol Metab Clin North Am. Mart 2014;43(1):103-22.

116. Gupta R, Misra A. Hyperlipidemia management in diabetes: First line or supportive therapy? Diabetes Metab Syndr. Nisan 2022;16(4):102470.

117. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A multicenter randomized controlled trial. Diabetes Care. 01 Nisan 2008;31(4):631-6.

118. Sepúlveda G, Espíndola M, Maureira M, Sepúlveda E, Fernández JI, Oliva C, vd. Curación asistida por presión negativa comparada con curación convencional en el

tratamiento del pie diabético amputado. Ensayo clínico aleatorio. Cir Esp. 01 Eylül 2009;86(3):171-7.

119. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of Ozone–Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Technol Ther. Aralık 2011;13(12):1255-60.

120. Uzun G, Mutluoğlu M, Karagöz H, Memiş A, Karabacak E, Ay H. Pitfalls of Intralesional Ozone Injection in Diabetic Foot Ulcers: A Case Study. J Am Coll Clin Wound Spec. 01 Aralık 2012;4(4):81-3.

121. Armstrong DG, Salas P, Short B, Martin BR, Kimbriel HR, Nixon BP, vd. Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. J Am Podiatr Med Assoc. 2005;95(3):254-7.

122. Laderoute KR, Amin K, Calaoagan JM, Knapp M, Le T, Orduna J, vd. 5'-AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Is Induced by Low-Oxygen and Glucose Deprivation Conditions Found in Solid-Tumor Microenvironments. Mol Cell Biol. Temmuz 2006;26(14):5336-47.

123. Konisti S, Kiriakidis S, Paleolog EM. Hypoxia--a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 31 Ocak 2012;8(3):153-62.

124. Hofer T, Wenger H, Gassmann M. Oxygen sensing, HIF-1alpha stabilization and potential therapeutic strategies. Pflugers Arch. Şubat 2002;443(4):503-7.

125. Acker T, Acker H. Cellular oxygen sensing need in CNS function: physiological and pathological implications. J Exp Biol. 15 Ağustos 2004;207(18):3171-88.

126. Bailey CM, Liu Y, Liu M, Du X, Devenport M, Zheng P, vd. Targeting HIF-1α abrogates PD-L1-mediated immune evasion in tumor microenvironment but promotes tolerance in normal tissues. J Clin Invest. 02 Mayıs 2022;132(9):e150846.

127. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. Exp Mol Med. 29 Şubat 2004;36(1):1-12.

128. Semenza GL. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. Genes Dev. 15 Ağustos 2000;14(16):1983-91.

129. Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. Diabetologia. 2021;64(4):709-16.

130. Duscher D, Neofytou E, Wong VW, Maan ZN, Rennert RC, Inayathullah M, vd. Transdermal deferoxamine prevents pressure-induced diabetic ulcers. Proc Natl Acad Sci U S A. 06 Ocak 2015;112(1):94-9.

131. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. Adv Ther. Ağustos 2014;31(8):817-36.

132. Botusan IR, Sunkari VG, Savu O, Catrina AI, Grünler J, Lindberg S, vd. Stabilization of HIF-1alpha is critical to improve wound healing in diabetic mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 09 Aralık 2008;105(49):19426-31.

133. Pang L, Tian P, Cui X, Wu X, Zhao X, Wang H, vd. In Situ Photo-Cross-Linking Hydrogel Accelerates Diabetic Wound Healing through Restored Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha Pathway and Regulated Inflammation. ACS Appl Mater Interfaces. 30 Haziran 2021;13(25):29363-79.

134. Gunton JE. Hypoxia-inducible factors and diabetes. J Clin Invest. 09 Eylül 2020;130(10):5063.

135. Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, Kashif A, Liu ZJ, Ylä-Herttuala S, vd. Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice. Wound Repair Regen. 2015;23(1):98-103.

136. Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. Pathol Biol (Paris). Mayıs 2001;49(4):326-32.

137. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. Mol Cell Biochem. Kasım 2003;253(1-2):269-85.

138. Öztürk ÖG. Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 01 Haziran 2013;22(2):209-20.

139. Mandal M, Mandal A, Das S, Chakraborti T, Sajal C. Clinical implications of matrix metalloproteinases. Mol Cell Biochem. Ekim 2003;252(1-2):305-29.

140. Bourboulia D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. Semin Cancer Biol. Haziran 2010;20(3):161-8.

141. Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. Genes Dev. 01 Eylül 2000;14(17):2123-33.

142. Hidalgo M, Eckhardt SG. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. J Natl Cancer Inst. 07 Şubat 2001;93(3):178-93.

143. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, vd. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. Int J Mol Sci. 20 Aralık 2020;21(24):9739.

144. Opdenakker G, Van den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, Van Coillie E, Masure S, vd. Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology. J Leukoc Biol. 2001;69(6):851-9.

145. Gajewska B, Śliwińska-Mossoń M. Association of MMP-2 and MMP-9 Polymorphisms with Diabetes and Pathogenesis of Diabetic Complications. Int J Mol Sci. 12 Eylül 2022;23(18):10571.

146. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. A Functional Single Nucleotide Polymorphism -1562C>T in the Matrix Metalloproteinase-9 Promoter Is Associated With Type 2 Diabetes and Diabetic Foot Ulcers. Int J Low Extrem Wounds. 01 Eylül 2013;12(3):199-204.

147. Feng D, Zhou J, Liu H, Wu X, Li F, Zhao J, vd. Astrocytic NDRG2-PPM1A interaction exacerbates blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage. Sci Adv. 30 Eylül 2022;8(39):eabq2423.

148. LLabre JE, Sroga GE, Tice MJL, Vashishth D. Induction and rescue of skeletal fragility in a high-fat diet mouse model of type 2 diabetes: An in vivo and in vitro approach. Bone. Mart 2022;156:116302.

149. Luo S, Li W, Wu W, Shi Q. Elevated expression of MMP8 and MMP9 contributes to diabetic osteoarthritis progression in a rat model. J Orthop Surg. Aralık 2021;16(1):1-9.

150. Jiang H, Zhu H, Chen X, Peng Y, Wang J, Liu F, vd. TIMP-1 transgenic mice recover from diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin. Diabetes. Ocak 2007;56(1):49-56.

151. Horton WB, Barrett EJ. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. Endocr Rev. 28 Ocak 2021;42(1):29-55.

152. Kupczyk D, Bilski R, Studziñska R, Woźniak A. Assessment of the concentration of selected metalloproteinases (MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-13) in patients with ulcers as a complication of type 2 diabetes. Postepy Dermatol Alergol. Şubat 2022;39(1):59-65.

153. Tekin C, Aberson HL, Waasdorp C, Hooijer GKJ, de Boer OJ, Dijk F, vd. Macrophage-secreted MMP9 induces mesenchymal transition in pancreatic cancer cells via PAR1 activation. Cell Oncol Dordr. Aralık 2020;43(6):1161-74.

154. Ferianec V, Fülöp M, Ježovičová M, Radošinská J, Husseinová M, Feriancová M, vd. The Oak-wood Extract Robuvit® Improves Recovery and Oxidative Stress after Hysterectomy: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study. Nutrients. 27 Mart 2020;12(4):913.

155. Zhou P, Yang C, Zhang S, Ke ZX, Chen DX, Li YQ, vd. The Imbalance of MMP-2/TIMP-2 and MMP-9/TIMP-1 Contributes to Collagen Deposition Disorder in Diabetic Non-Injured Skin. Front Endocrinol. 2021;12:734485.

156. Rastgoo Haghi A, Khorami N, Fotoohi M, Moradi A. MIF and MMP-9 Serum Changes in Type II Diabetes and Non-Diabetic Subjects: A Short Communication. Iran J Pathol. 2021;16(4):444-7.

157. Zhang C, Lim J, Jeon HH, Xu F, Tian C, Miao F, vd. FOXO1 deletion in keratinocytes improves diabetic wound healing through MMP9 regulation. Sci Rep. 05 Eylül 2017;7(1):10565.

158. Caley MP, Martins VLC, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. Adv Wound Care. 01 Nisan 2015;4(4):225-34.

159. Widgerow AD. Chronic wound fluid--thinking outside the box. Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc. 2011;19(3):287-91.

160. Tsai SJ. Role of interleukin 8 in depression and other psychiatric disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 02 Mart 2021;106:110173.

161. Evans BR, Yerly A, van der Vorst EPC, Baumgartner I, Bernhard SM, Schindewolf M, vd. Inflammatory Mediators in Atherosclerotic Vascular Remodeling. Front Cardiovasc Med. 04 Mayıs 2022;9:868934.

162. Gonzalez-Aparicio M, Alfaro C. Significance of the IL-8 pathway for immunotherapy. Hum Vaccines Immunother. 16(10):2312-7.

163. Akdoğan M, Yöntem M. SİTOKİNLER. Online Türk Sağlık Bilim Derg [İnternet]. 31 Mart 2018 [a.yer 05 Ocak 2023]; Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.26453/otjhs.350321

164. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(5 Suppl 27):S1-13.

165. Dr Gene Mayer, Professor, Department of Pathology, Microbiology and Immunology, University of South Carolina School of Medicine. MİKROBİYOLOJİ VE İMMÜNOLOJİ- BÖLÜM ONÜÇ SİTOKİNLER VE İMMÜNOREGÜLASYON. 2016.

166. Meniailo ME, Malashchenko VV, Shmarov VA, Gazatova ND, Melashchenko OB, Goncharov AG, vd. Interleukin-8 favors pro-inflammatory activity of human monocytes/macrophages. Int Immunopharmacol. 01 Mart 2018;56:217-21.

167. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Interleukin-8 production in human adipose tissue. inhibitory effects of anti-diabetic compounds, the thiazolidinedione ciglitazone and the biguanide metformin. Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab. 2000;32(11-12):537-41.

168. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. Clin Exp Immunol. Ağustos 2007;149(2):217-25.

169. Chuang LP, Wu HP, Lee LA, Chiu LC, Lin SW, Hu HC, vd. Elevated Monocytic Interleukin-8 Expression under Intermittent Hypoxia Condition and in Obstructive Sleep Apnea Patients. Int J Mol Sci. 22 Ekim 2021;22(21):11396.

170. Ha H, Debnath B, Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in Cancer and Inflammatory Diseases. Theranostics. 07 Nisan 2017;7(6):1543-88.

171. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol. Mart 2013;13(3):159-75.

172. Shen XF, Cao K, Jiang JP, Guan WX, Du JF. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. J Cell Mol Med. Eylül 2017;21(9):1687-97.

173. Reis ST, Leite KRM, Piovesan LF, Pontes-Junior J, Viana NI, Abe DK, vd. Increased expression of MMP-9 and IL-8 are correlated with poor prognosis of Bladder Cancer. BMC Urol. 13 Haziran 2012;12(1):18.

174. Kobashi C, Asamizu S, Ishiki M, Iwata M, Usui I, Yamazaki K, vd. Inhibitory effect of IL-8 on insulin action in human adipocytes via MAP kinase pathway. J Inflamm. 27 Ağustos 2009;6(1):25.

175. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stêpieñ A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. J Clin Endocrinol Metab. Ekim 2002;87(10):4602-6.

176. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, vd. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. Int J Obes. Eylül 2006;30(9):1347-55.

177. Feng W, Xue T, Huang S, Shi Q, Tang C, Cui G, vd. HIF-1α promotes the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via the IL-8-NF-κB axis. Cell Mol Biol Lett. 2018;23:26.

178. Huber R, Attili/Abedalkhader R, Küper D, Hauke L, Lüns B, Brand K, vd. Cellular and Molecular Effects of High-Molecular-Weight Heparin on Matrix Metalloproteinase 9 Expression. Int J Mol Sci. 30 Mart 2019;20(7):1595.

179. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Cox RA, Song J, Jeschke MG. Predictive Value of IL-8 for Sepsis and Severe Infections After Burn Injury: A Clinical Study. Shock Augusta Ga. Mart 2015;43(3):222-7.

180. Shen WC, Liang CJ, Wu VC, Wang SH, Young GH, Lai IR, vd. Endothelial Progenitor Cells Derived from Wharton's Jelly of the Umbilical Cord Reduces Ischemia-Induced Hind Limb Injury in Diabetic Mice by Inducing HIF-1α/IL-8 Expression. Stem Cells Dev. 01 Mayıs 2013;22(9):1408-18.

181. Mussa BM, Srivastava A, Al-Habshi A, Mohammed AK, Halwani R, Abusnana S. Inflammatory Biomarkers Levels in T2DM Emirati Patients with Diabetic Neuropathy. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. 26 Temmuz 2021;14:3389-97.

182. Amini MR, Sheikh Hosseini M, Fatollah S, Mirpour S, Ghoranneviss M, Larijani B, vd. Beneficial effects of cold atmospheric plasma on inflammatory phase of diabetic foot ulcers; a randomized clinical trial. J Diabetes Metab Disord. 01 Aralık 2020;19(2):895-905.

183. Lan CCE, Wu CS, Huang SM, Wu IH, Chen GS. High-Glucose Environment Enhanced Oxidative Stress and Increased Interleukin-8 Secretion From Keratinocytes. Diabetes. Temmuz 2013;62(7):2530-8.

184. Terkeltaub R, Boisvert WA, Curtiss LK. Chemokines and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. Ekim 1998;9(5):397-405.

185. O'Neill S, Drobatz K, Satyaraj E, Hess R. Evaluation of cytokines and hormones in dogs before and after treatment of diabetic ketoacidosis and in uncomplicated diabetes mellitus. Vet Immunol Immunopathol. 15 Ağustos 2012;148(3-4):276-83.

186. Lin C, Liu J, Sun H. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. PLoS ONE [Internet]. 2020 [a.yer 09 Aralık 2022];15(9). Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7494323/

187. Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N, Yemisen M, Kadanali A, Karagoz G, vd. Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. Mayıs 2018;70:10-4.

188. Ahmad W, Khan IA, Ghaffar S, Al-Swailmi FK, Khan I. Risk factors for diabetic foot ulcer. J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC. 2013;25(1-2):16-8.

189. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. Ann Med. Mart 2017;49(2):106-16.

190. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. Am J Med. Ekim 2019;132(10):1133-41.

191. Boulton AJM, Whitehouse RW. The Diabetic Foot. Içinde: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, vd., editörler. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [a.yer 13 Mart 2023]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409609/

192. Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, Kadanali A, Karagoz G, Batirel A, vd. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. Temmuz 2015;21(7):659-64.

193. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Relationship of microalbuminuria with the diabetic foot ulcers in type II diabetes. J Diabetes Complications. 1998;12(4):193-6.

194. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. Am J Manag Care. Haziran 2016;22(7 Suppl):s176-185.

195. Jirkovská A, Fejfarová V, Hosová J, Stríz I, Kalanin J, Skibová J. [Analysis of the inflammation reaction and selected indicators of immunity in patients with an infected diabetic ulcer]. Cas Lek Cesk. 02 Ağustos 2002;141(15):483-6.

196. Navicharern R. Diabetes self-management, fasting blood sugar and quality of life among type 2 diabetic patients with foot ulcers. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet. Şubat 2012;95(2):156-62.

197. Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, Abdolrahim M, Rajab A, Jazayeri HE, vd. Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review. Crit Rev Clin Lab Sci. 19 Mayıs 2017;54(4):219-32.

198. Beaney AJ, Nunney I, Gooday C, Dhatariya K. Factors determining the risk of diabetes foot amputations--A retrospective analysis of a tertiary diabetes foot care service. Diabetes Res Clin Pract. Nisan 2016;114:69-74.

199. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, vd. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. PloS One. 2015;10(5):e0124446.

200. Lim JZM, Ng NSL, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. J R Soc Med. Mart 2017;110(3):104-9.

201. Gazzaruso C, Gallotti P, Pujia A, Montalcini T, Giustina A, Coppola A. Predictors of healing, ulcer recurrence and persistence, amputation and mortality in type 2 diabetic patients with diabetic foot: a 10-year retrospective cohort study. Endocrine. Ocak 2021;71(1):59-68.

202. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, Turhan V, Ardic N, Top C, vd. Procalcitonin as a Diagnostic Aid in Diabetic Foot Infections. Tohoku J Exp Med. 2007;213(4):305-12.

203. Çürüksulu H. Diyabetik ayak komplikasyonu bulunan ve bulunmayan DM'li hastalarda serum prokalsitonin, interlökin-6 ve hs-CRP düzeyleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.

204. Upchurch GR, Keagy BA, Johnson G. An acute phase reaction in diabetic patients with foot ulcers. Cardiovasc Surg Lond Engl. Şubat 1997;5(1):32-6.

205. Wiessman MP, Liberty IF, Segev RW, Katz T, Abu Tailakh M, Novack V. Clinical characteristics and survival of patients with diabetes mellitus following non-traumatic lower extremity amputation. Isr Med Assoc J IMAJ. Mart 2015;17(3):145-9.

206. Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg. 1996;35(4):280-3.

207. Ertugrul BM, Savk O, Ozturk B, Cobanoglu M, Oncu S, Sakarya S. The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. Haziran 2009;15(6):CR307-312.

208. Gezawa ID, Ugwu ET, Ezeani I, Adeleye O, Okpe I, Enamino M. Anemia in patients with diabetic foot ulcer and its impact on disease outcome among Nigerians: Results from the MEDFUN study. PloS One. 2019;14(12):e0226226.

209. Akbari R, Javaniyan M, Fahimi A, Sadeghi M. Renal function in patients with diabetic foot infection; does antibiotherapy affect it? J Ren Inj Prev. 25 Kasım 2016;6(2):117-21.

210. Zubair M, Malik A, Ahmad J. The impact of creatinine clearance on the outcome of diabetic foot ulcers in north Indian tertiary care hospital. Diabetes Metab Syndr. 2011;5(3):120-5.

211. Balkan F. Metabolik Sendrom. Ankara Medical Journal. 2014; 13(2): 85-90.

212. Ikura K, Hanai K, Shinjyo T, Uchigata Y. HDL cholesterol as a predictor for the incidence of lower extremity amputation and wound-related death in patients with diabetic foot ulcers. Atherosclerosis. Nisan 2015;239(2):465-9.

213. Ahmadi SAY, Shirzadegan R, Mousavi N, Farokhi E, Soleimaninejad M, Jafarzadeh M. Designing a Logistic Regression Model for a Dataset to Predict Diabetic Foot Ulcer in Diabetic Patients: High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol Was the Negative Predictor. J Diabetes Res. 16 Mart 2021;2021:5521493.

214. K J, Bg F, T B, Ba L, So J, M Y, vd. Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. Mart 2019 [a.yer 15 Aralık 2022];25(3). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787888/

215. V UR, M G. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. Diabet Med J Br Diabet Assoc [Internet]. Kasım 2000 [a.yer 15 Aralık 2022];17(11). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11131109/

216. Mutonga DM, Mureithi MW, Ngugi NN, Otieno FCF. Bacterial isolation and antibiotic susceptibility from diabetic foot ulcers in Kenya using microbiological tests and comparison with RT-PCR in detection of S. aureus and MRSA. BMC Res Notes. 29 Nisan 2019;12(1):244.

217. Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 09 Ağustos 2021;21(1):770.

218. Turhan V, Mutluoglu M, Acar A, Hatipoglu M, Onem Y, Uzun G, vd. Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers. J Infect Dev Ctries. 15 Ekim 2013;7(10):707-12.

219. Anyim O, Okafor C, Young E, Obumneme-Anyim I, Nwatu C. Pattern and microbiological characteristics of diabetic foot ulcers in a Nigerian tertiary hospital. Afr Health Sci. Mart 2019;19(1):1617.

220. Gürlek A, Bayraktar M, Savaş C, Gedik O. Amputation rate in 147 Turkish patients with diabetic foot. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998;106(5):404-9.

221. Zhu Y, Wang Y, Jia Y, Xu J, Chai Y. Roxadustat promotes angiogenesis through HIF-1α/VEGF/VEGFR2 signaling and accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats. Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc. Temmuz 2019;27(4):324-34.

222. Dodd MS, Sousa Fialho M da L, Montes Aparicio CN, Kerr M, Timm KN, Griffin JL, vd. Fatty Acids Prevent Hypoxia-Inducible Factor-1α Signaling Through Decreased Succinate in Diabetes. JACC Basic Transl Sci. Ağustos 2018;3(4):485-98.

223. Lin CJ, Lan YM, Ou MQ, Ji LQ, Lin SD. Expression of miR-217 and HIF-1α/VEGF pathway in patients with diabetic foot ulcer and its effect on angiogenesis of diabetic foot ulcer rats. J Endocrinol Invest. Kasım 2019;42(11):1307-17.

224. Pichu S, Vimalraj S, Sathiyamoorthy J, Viswanathan V. Association of hypoxia inducible factor-1 alpha exon 12 mutation in diabetic patients with and without diabetic foot ulcer. Int J Biol Macromol. Kasım 2018;119:833-7.

225. Simsir IY, Sengoz Coskun NS, Akcay YY, Cetinkalp S. The Relationship Between Blood Hypoxia-Inducible Factor-1α, Fetuin-A, Fibrinogen, Homocysteine, and Amputation Level. Int J Low Extrem Wounds. Aralık 2022;21(4):405-13.

226. Thangarajah H, Vial IN, Grogan RH, Yao D, Shi Y, Januszyk M, vd. HIF-1alpha dysfunction in diabetes. Cell Cycle Georget Tex. 01 Ocak 2010;9(1):75-9.

227. Gharagozlian S, Svennevig K, Bangstad HJ, Winberg JO, Kolset SO. Matrix metalloproteinases in subjects with type 1 diabetes. BMC Clin Pathol. 2009;9:7.

228. Muller M, Trocme C, Morel F, Halimi S, Benhamou PY. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers: Response to Liu et al. Diabetes Care. Kasım 2009;32(11):e138.

229. Long M, Rojo de la Vega M, Wen Q, Bharara M, Jiang T, Zhang R, vd. An Essential Role of NRF2 in Diabetic Wound Healing. Diabetes. Mart 2016;65(3):780-93.

230. Lang J, Yang C, Liu L, Li L, Wu L, Liu Y, vd. High glucose activates ERK1/2 to stabilize AP1 and increase MMP9 expression in diabetic foot ulcers. Exp Cell Res. 01 Haziran 2021;403(1):112550.

231. Zhu P, Chen C, Wu D, Chen G, Tan R, Ran J. AGEs-induced MMP-9 activation mediated by Notch1 signaling is involved in impaired wound healing in diabetic rats. Diabetes Res Clin Pract. Nisan 2022;186:109831.

232. Chang M. Restructuring of the extracellular matrix in diabetic wounds and healing: A perspective. Pharmacol Res. 01 Mayıs 2016;107:243-8.

233. Kostov K, Blazhev A. Use of Glycated Hemoglobin (A1c) as a Biomarker for Vascular Risk in Type 2 Diabetes: Its Relationship with Matrix Metalloproteinases-2, -9 and the Metabolism of Collagen IV and Elastin. Med Kaunas Lith. 11 Mayıs 2020;56(5):231.

234. Liu JF, Zhang CX, Li RF, Man QW. IL-8 Is Upregulated in the Tissue-Derived EVs of Odontogenic Keratocysts. BioMed Res Int. 2022;2022:9453270.

235. Rai V, Moellmer R, Agrawal DK. The role of CXCL8 in chronic nonhealing diabetic foot ulcers and phenotypic changes in fibroblasts: a molecular perspective. Mol Biol Rep. 01 Şubat 2022;49(2):1565-72.

EKLER

EK 1. GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: "Diyabetes Mellituslu Hastalarda HIF1-alfa, MMP-9, IL-8 Seviyeleri ile Diyabetik Ayak Ülseri Gelişimi Arasındaki İlişki''
Sorumlu Araştırıcının Adı: Fatma KESMEZ CAN
Diğer Araştırıcıların Adı: Nurdan PÜR

Diyabetes Mellituslu Hastalarda HIF1-alfa, MMP-9, IL-8 Seviyeleri ile Diyabetik Ayak Ülseri Gelişimi Arasındaki İlişki" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde diyabetes mellitus hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, Dr. Fatma KESMEZ CAN sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?
Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- *Araştırmanın amacı;* Bu tez çalışmasında enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde takip edilen diyabetik ayak ülseri tanısı almış hastalarda, diyabetik ayak ülserinde yara iyileşmesiyle ilişkili 3 biyomarker; HIF1-alfa, MMP-9 ve IL-8'in diyabetik ayak ülseri hastalardaki düzeyi ve gelişimindeki rolü araştırılacaktır.
- Çalışmaya kaç kişinin alınmasının planlandığı; Bu tez çalışmasına 60 hasta 30 sağlıklı gönüllü dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?
Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışmanın hangi yöntemlerle gerçekleştirileceği,

Tüm gruplarda serumda HIF1-alfa, MMP-9 ve IL-8 düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışılacak ve gruplar arasındaki ilişki istatiktiksel olarak değerlendirilecektir. Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda, ülser derecelendirmesi Wagner sınıflamasına göre yapılıp, yara derecesindeki artış ile parametrelerin düzeyi arasındaki ilişki incelenecektir. Diyabet ve diyabetik ayak hastalarının rutin takibinde kullanılan diğer rutin parametrelerin (sedim, CRP, WBC, HB, platelet, procalsitonin, açlık kan şekeri, HBA1C,

kreatinin, bun, HDL, LDL, trigliserid, kolesterol, albümin) sonuçları hastane bilgi sisteminden elde edilecek ve HIF1-alfa, MMP-9 ve IL-8 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

- Araştırmanın süresi:
  1 yıl olarak belirlenmiştir.

- Hastaya ait biyolojik bir materyal ya da görüntü materyali üzerinde çalışılacaksa tam olarak ne bakılacağı,
  Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda (10 ml) HIF1-alfa, MMP-9 ve IL-8 *isimli biyomarkırların düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.*

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?
Örnek:
Bu çalışma hasta için herhangi bir risk içermemektedir.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?
Bu tez çalışmasıyla yara iyileşmesinde önemli olduğu bilinen hipoksi, inflamasyon, epitelizasyon ve restorasyon fazlarında rol alan 3 farklı biyobelirtecin diyabetik ayak ülseri hastalardaki düzeyi ve gelişimindeki rolü araştırılacaktır. Elde edilen veriler hastalığın anlaşılması ve yeni tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?
Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI :
GÖREVİ :
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)
Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalında, Dr. Nurdan Pür tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.
Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Nurdan Pür'ü 04423447212 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim
Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

EK-2. DİYABETİK AYAK FORM

**AD: SOYAD: DOSYA NO :

YAŞ: CİNSİYET : MESLEK :

ADRES: TELEFON:

BOY : KİLO : BMI :

DM SÜRESİ: DAE SÜRESİ:

OAD : İNSÜLİN:

Son 3 ay içerisinde AB kullanımı:

**EK HASTALIK : HT, KAH, KRY, HİPERLİPİDEMİ ve DİĞERLERİ

OSTEOMYELİT: POLİNÖROPATİ: PAH:

**ALDIĞI TEDAVİ DEBRİDMAN /YARA BAKIMI /İV TEDAVİ

**AMPUTASYON: Major amputasyon, Minör amputasyon, Geçirdiği operasyonlar:

**WAGNER EVRESİ: EVRE 2: EVRE 3: EVRE 4:

**Laboratuvar

ESH: CRP : PROC: TAM KAN SAYIMI:

AKŞ: HBA1C:

KRATİNİN: BUN:

HDL: LDL: TRİGLİSERİD: T.KOLESTEROL:

** Aldığı tedavi:

Antibiyotik ve süresi:

Oral tedavi: IV tedavi:

Yara Kültür Sonuçları:

Kullandığı AB:

EK-3. TEZ ORİJİNALLİK RAPORU

tez

ORİJİNALLİK RAPORU

%12	%11	%2	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	pdffox.com İnternet Kaynağı	%4
2	www.klimik.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
4	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
5	abis-files.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	www.tkdcd.org İnternet Kaynağı	<%1

10	www.tuseb.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
11	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
12	Submitted to Baskent University Öğrenci Ödevi	<%1
13	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<%1
14	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
15	EKİM, Meral and EKİM, Hasan. "Diyabetik Ayak Ülserlerinde Etiyoloji ve Tedavi", Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016. Yayın	<%1
16	TEPEBAŞI, Muhammet Yusuf and CALAPOĞLU, Nilüfer Şahin. "Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1?) C111A gen polimorfizmi ile hemoglobin konsantrasyonu arasındaki ilişkinin araştırılması", Süleyman Demirel Üniversitesi, 2016. Yayın	<%1
17	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<%1
18	www.ekmud.org.tr İnternet Kaynağı	<%1

19	Submitted to Istanbul Aydin University Öğrenci Ödevi	<%1
20	Submitted to Kastamonu University Öğrenci Ödevi	<%1
21	www2.mdpi.com İnternet Kaynağı	<%1
22	www.yenisafak.com İnternet Kaynağı	<%1
23	antalyahayat.com İnternet Kaynağı	<%1
24	Submitted to Ondokuz Mayıs Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
25	YARIM, Gül Fatma and KAZAK, Filiz. "Metabolik Sendrom ve Bileşenlerinde Sitokin Yanıtı", Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eyyübiye Kampüsü 63200 Şanlıurfa, 2016. Yayın	<%1
26	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
27	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
28	docz.io İnternet Kaynağı	<%1
29	DURSUN, Birgül, KEKLİKÇİ, Selahattin Uğur, DURSUN, Mehmet Emin, YILDIRIM, Mine and	<%1

ERDEM, Seyfettin. "Primer açık açılı glokom tanı ve takibinde bilgisayarlı görme alanı ile optikal koherens tomografinin karşılaştırılması", Dicle Üniversitesi, 2016.
Yayın

30	www.sbudiyabetveobezite.org İnternet Kaynağı	<%1
31	BAKINER, Okan, BOZKIRLI, Emre, SERİNSÖZ, Hülya, SARITÜRK, Çağla and ERTÖRER, Eda. "Gestasyonel Diyabeti Olan Gebelerin Prenatal ve Perinatal Özelliklerinin Postpartum Erken Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri", Çukurova Üniversitesi, 2013. Yayın	<%1
32	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<%1
33	jtsm.org İnternet Kaynağı	<%1
34	BOZKURT, Fatma, ALAN, Bircan, DAYAN, Saim, SELÇUK, Tayyar, ASLAN, Emel and DEVECİ, Özcan. "Alternative Yöntemler Eşliğinde Takip Ettiğimiz Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarımız", Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2017. Yayın	<%1