

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Dermatoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr.Mehmet DERİCİ

DIABETES MELLİTUSDA DERİ BELİRTİLERİ VE HASTALIKLARI

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Filiz KAMSIZ

DIYARBAKIR - 1992

T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	
Demirbaş No.	10
Tasnif No.	10

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0039716
Tasnif No.	616.5
	KAM
	1992



ÖNSÖZ

Diabetes mellitus,deri komplikasyonları ve çeşitli deri hastalıkları ile olan birlikteliğiyle dermatologları yakından ilgilendirmektedir.

Deri belirtilerinin latent veya başlangıç halindeki diabetin teşhisine yardımcı olması, deri enfeksiyonlarının hastalığın kontrolünü güçleştirmesi,bazen de amputasyona gidebilmesi,sakatlıklara yol açması,bu belirtilerin dermatologlar tarafından çok iyi bilinmesini gerektirmektedir.

Diabetes mellitusun sebep olduğu deri komplikasyonlarının ve diabetle birlikte görülebilen deri hastalıklarının sıklıklarını belirlemeyi amaçladığım bu çalışmamda olduğu kadar,asistanlık eğitimim sırasında da tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım; Sayın Bölüm Başkanımız Prof.Dr.Mehmet DERİCİ,Doç.Dr.İnci MEVLİTOĞLU ve Yrd.Doç.Dr.Neslihan ŞENDUR'a şükranlarımı sunarım.

Her konuda olduğu gibi bu çalışmamda da yakın ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli eşim Mly.Ütgm. Nazmi KAMSIZ'a,beni yetiştiren,bugünlere getiren,desteklerini her an yanımda hissettiğim ,sevgili babam Tahir ULUTEKİN'e, canım annem Emine ULUTEKİN'e sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren Dr.Selim BANAK ve emeği geçen diğer klinik arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr.Filiz KAMSIZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR	31
TARTIŞMA	48
SONUÇ	61
ÖZET	62
KAYNAKLAR	64

GİRİŞ

Sistemik hastalıkların birçoğunda, çeşitli organ tutulmaları ile birlikte deri belirtileri de görülür. Diabetes mellitusta da hem akut metabolik bozuklukların, hem de kronik dejeneratif değişikliklerin neden olduğu bazı deri belirtilerine rastlanmaktadır (22). Bu belirtilerden yararlanarak hastada varolan veya daha sonra ortaya çıkabilecek diabeti teşhis edebilmek oldukça önemlidir.

Biz, bu çalışmamızda diabetin sebep olduğu deri belirtilerinin ve diabetle birlikte görülebilen deri hastalıklarının sıklığını araştırdık. Bunu araştırırken, yöremizin bazı özelliklerinin bu sıklıklar üzerine etkisini irdelemeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus (DM),genetik ve çevre faktörlerinin etkisi altında hiperglisemiyle kendini gösteren,glikozu ayarlayan insülin eksikliği veya insüline karşı etki gösteren faktörlerin fazlalığıyla ortaya çıkan,tüm vücudu etkileyen ve toplumda oldukça sık görülen bir hastalıktır (4).

Yakıt trafiğindeki bozukluklarla karakterize olan bu metabolik hastalık başlıca iki gruba ayrılır (51):

1-Tip I (insüline bağımlı diabetes mellitus) (IDDM)

2-Tip II (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM)

Tip I diabet (IDDM), (Juvenil diabet), sıklıkla çocukluk çağında başlar.Pankreatik ve dolaşan insülinin tam yokluğu söz konusudur.Ketoasidoza eğilimlidir (22).

Tip II diabet (NIDDM), (Erişkin diabet), daha yaşlı popülasyonda görülür.Pankreatik ve dolaşan insülin mevcuttur,fakat periferik gereksinimler için uygun değildir (relatif insülin yetmezliği).Daha kuvvetli bir ailevi sıklık vardır (22).

Yüksek kan şekeriyle sonlanan akut gross metabolik bozukluk,hipertrigliseridemi,ketoasidoz ve klasik semptomatoloji genellikle uygun tedaviyle düzelir.Bununla beraber diabetin tüm formlarında uzun dönemde,kardiyovasküler sistem,sinir sistemi,göz,böbrekler ve deriyi tutan multisistem dejeneratif bozukluklar oluşur.Bu geç değişiklikler kronik metabolik bozukluklara bağlıdır ve son zamanlara kadar,uygun terapötik stratejilerle düzeltilememişlerdir.

Gliseminin sıkı kontrolünün, bu komplikasyonları tamamen önleyip önleyemeyeceği henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ancak son zamanlarda kapiller bazal membran kalınlaşmasının, hipergliseminin uzun süreli kontrolüyle gerilediği bildirilmiştir (14,58).

Epidermal hücrelere glikozun girişinde insüline gereksinim duyulmamaktadır. Ancak, insülin tüm deride glikoz utilizasyonunu etkiler. Diabetik derideki glikoz miktarı, kandaki glikoza oranla artmıştır. Bu da insülinin deride glikozun hücre içi düzenini regüle ettiğini destekler (22).

Insülin, derinin çeşitli komponentlerini tümüyle etkiler. Kültür sistemlerinde keratinositlerin gelişimi ve farklılaşması için gerekli görülmüştür. Hem dermal, hem de epidermal elemanları ilgilendiren deneysel yara iyileşmesi, diabetik hayvanlarda insülinle tedavi edilene kadar gecikmiştir. En belirgin etki dermal fibroblastlar üzerinedir (22).

Diabetiklerde asitte çözünen dermal kollajende bir azalma ve değişik yaştaki kontrol grubuna göre daha fazla glikozilasyon vardır (61).

Diabette non-enzimatik glikozilasyona uğrayan serum proteinleri ve hemoglobin gibi proteinler arasında kollajen ilk sırayı alır. Fakat, derideki glikozilasyon yakın zamandaki diabet kontrolünü yansıtır, konnektif doku bozukluklarına yol açan uzun süreli değişiklikleri yansıtmaz. Diabetik sekellerin patogenezinde non-enzimatik glikozilasyon ve bunun son ürünleri önemli rol oynar (17,54,59).

Diabetin seyrinde görülen deri belirtileri multipl faktörlerin bir görüntüsüdür. Anormal karbonhidrat metabolizması, diğer değişken metabolik yollar, ateroskleroz, mikroanjiopati, nöron dejenerasyonu ve konağın bozulmuş immun cevabı bunlar arasında sayılabilir (64).

Farklı yayınlardaki sınıflamalar dikkate alınarak oluşturulmuş deri bulguları klasifikasyonu liste halinde verilmiştir. Deri belirtileri bu sınıflama esas alınarak incelenecektir.

1-ENFEKSİYONLAR VE İMMÜNİTE:

- Bakteriyel enfeksiyonlar
- Dermatofit enfeksiyonları
- Kandidal enfeksiyonlar
- Viral enfeksiyonlar

2-NEKROBİYOTİK BOZUKLUKLAR:

- Nekrobiyozis Lipoidika Diabetikorum
- Dissemine Granüloma Annulare

3-VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER:

- Diabetik dermopati
- Rubeozis fasiei
- Ateroskleroz-Parmakların gangreni, ayak ve bacak ülserleri

4-DİSMETABOLİK DERİ HASTALIKLARI:

- Ksantoma diabetikorum
- Karotenodermi

5-NÖROPATİ:

-Nöro-Vejetatif bozukluklar

-Trofik bozukluklar

6-DİABETLE BİRLİKTE OLAN ÇEŞİTLİ ASOSİYASYONLAR:

-Diabetik büller

-Vitiligo

-Pruritus

7-AKANTOZİS NİGRİKANS VE İNSÜLİN REZİSTANSI:

-Kahn Tip A

-Kahn Tip B

8-KOLLAJEN VE DERİ İÇERİĞİNDE DEĞİŞİKLİKLER:

-Artmış deri kalınlığı

-Sklerodaktili (Dijital sklerozis)

-Sklerödem

1-ENFEKSİYONLAR VE IMMUNİTE:

İyi kontrol edilmeyen diabetiklerde enfeksiyonlara eğilim artmıştır (8). Lökosit fonksiyonlarında, kemotaksisde azalma, fagositoz ve mikroorganizmaları öldürmede bozukluklar gibi bazı anormallikler saptanmış ve bunun hipergliseminin derecesiyle ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (45,60,72). Bu etki hiperglisemik serumun hiperosmolaritesine bağlı olabilir (22). Diabetik hastaların non-diabetik 1. derece akrabalarında, kemotaktik fonksiyonun anormal bulunabilmesi de, bu hücrelerdeki defektin herediter olduğunu düşündürmektedir (26). Azalmış lökosit cevabı, lökositlerin kalınlaşmış kapiller duvarlarından migrasyonunun güç olmasına bağlı olabileceği gibi, insülinin ve ekstrasvasküler lökositleri besleyen bazı substratların difüzyonunun azalmasına da bağlı olabilir (5,22).

Diabetikler için mukokutanöz bariyerin sağlam olması önemlidir. Derinin kuruluğu ve çatlakların oluşumu enfeksiyon için giriş deliği oluşturabilir. İyi kontrol edilen diabetiklerde enfeksiyonlara yatkınlığın normal popülasyondan daha fazla olmadığı da savunulmaktadır. Yara iyileşmesinin bozulması da enfeksiyonun kontrolünü güçleştirebilir (28).

Diabetiklerde polimorf nükleer lökositlerin fagositozundaki defektin (60) yanı sıra T-lenfositlerinin sayısı ve transformasyonunda da azalma mevcuttur (73).

Bakteriyel enfeksiyonlar:

Diabetiklerde en sık görülen bakteriyel enfeksiyon-

lar, stafilokoksik piyodermilerdir. Bunlar arasında da fronk loz başta gelir. Sık görüldükleri gibi seyirleri de ağır-
dır. Enfeksiyonların seyrinde insülin ihtiya ı da artmakta-
dır (4,45).

Antibiyotiklerin gelişmesi ve diabetin sıkı kontro-
l  bu enfeksiyonların insidans ve morbiditesini azaltmış-
tır. Diabetli hastalar için alt ekstremitelerin enfeksi-
yonları tehlike arz eder. Ateroskleroz ve periferik nöro-
pati, yara iyileşmesini geciktirdiği gibi ülserasyon ve
gangrenlere de yol açar. N ropatiyle hassasiyetini yitirmiş,
iskemiyle de hayatiyetini kaybetmiş bir ayağa enfeksiyonun
eklenmesi diabetik gangren oluşumuna yol açar (15,22).

Diabetlilerde streptokoklara bağlı enfeksiyonlar,
Özellikle bacaklara yerleşmiş dermo-epidermitler şeklinde
görülür. Kronik seyirli ve tekrarlayıcıdır. Nükseden erizi-
pel de sık olarak karşımıza çıkar (4).

Aşırı eritrazma obez diabetiklerde sık görülür. Ge-
nellikle tanı atlanır. Eritrazmanın varlığı diabetik kont-
rolü etkilemez (47).

Somerville ve Lancaster-Smith'in çalışmalarında da
diabetiklerin eritrazmaya hassasiyetleri olduğu saptanmış-
tır (65).

Dermatofit enfeksiyonları:

Yüzeyel mantar enfeksiyonları diabetlilerde artan
bir insidans gösterebilir. Trichophyton rubrum, epidermophy-
ton floccosum ve trichophyton mentagraphytes en yaygın
yüzeyel mikoz etkenleri olarak karşımıza çıkar (64).

Çatlaklardan kaşıntı sonucu girebilecek bir mikro-organizma ağır bir enfeksiyon başlatabilir. Bu yüzden diabetlilerde ayak bakımının çok büyük önemi vardır (62).

Kandidal enfeksiyonlar:

Lokalize Candida Albicans enfeksiyonu genellikle kadın genital organlarında meydana gelir. Eğer gebelik, oral kontraseptif veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, topikal steroid tedavisi gibi bir sebep yoksa, pruritus vulva ve vajinal kandidiyazis mevcudiyetinde mutlaka diabet araştırılmalıdır (4,22,64). Diabetik kadınların yaklaşık %50'sinde kandidal vulvovajinit görülür. Bu da kaşıntının başlıca nedenini oluşturur. Vulvovajinit oluşumunda glikozürinin rolü büyüktür (64).

Ağız köşelerinde perleş, aksiller, inguinal bölge ve meme altları gibi intertrijinöz bölgelerde intertrigo şeklinde kandidal enfeksiyonlar görülebilir (64).

Kandidiyaziste diabetik lenfositlerin immun cevabı normaldir (64). Bununla beraber sekresyonlarda glikoz içeriğinin artmış olması maya gelişimini hızlandırabilir (38, 73).

Kandidal enfeksiyonlar yeterli diabetik kontrolün sağlanması, topikal imidazol ya da nistatin preparatlarının uygulanması ile tedavi edilebilirler (64).

Viral Enfeksiyonlar:

Diabetes mellitusun patogenezinde viral potansiyelin rol oynadığını düşündüren, su çiçeği formunda geçirilen varisella enfeksiyonlarını takiben pankreas lezyonlarının

ortaya çıkabilmesidir (57).Viral enfeksiyonlar ile juvenil diabetin başlangıcı arasındaki bağlantı iyi bilinir ve diabetin viral patogenezi bu birlikteliği destekler (53).

Diabetes mellitusun herpes zoster için predispoze faktör olabileceğine daha fazla dikkat çekilmiştir.Herpes zosterli hastalar arasında DM'lu hastalar fazla miktarda rapor edilmiştir (57).Herpes zosterin ciddi formlarının diabetle ilişkili olduğu da ima edilmiştir (13).Herpes zoster ve DM toplumda sık görülen hastalıklar olduğundan bazı birliktelikler şans eseri de olabilir (57).

Virütik enfeksiyonlardan herpes simpleks ve herpes zosterin sık görüldüğü ve daha çok nekrotik tipte seyrettiğine dair görüşler de mevcuttur (4).

2-NEKROBİYOTİK BOZUKLUKLAR:

Nekrobiyozis Lipoidika Diabetikorum (NLD):

Bu asemptomatik dermatoz ilk defa Oppenheim tarafından 1929'da tarif edilmiş, 1932'de de Urbach tarafından NLD olarak adlandırılmıştır (64).

Diabetiklerin %0.3'de ortaya çıkar.NLD'ü olan hastalar incelendiğinde %65'inde diabet varlığı saptanabilir. Diğerlerinde de diabet daha sonra gelişir ya da pozitif aile hikayesi mevcuttur (2,7,8,45,48,64).Kadınlarda erkeklerle oranla 3 kat daha fazla görülür.En çok 30-40 yaşlarında görülmekle beraber,hastalık yaşlılarda ve çocuklarda da tespit edilmiştir (2,4,48,64).

Lezyonlar karakteristik olarak bacakların ön ve yan yüzlerine yerleşirler (2,8,26,45,48,64). %15 vakada ise

yüzde, ön kolda, gövdede, ellerde, ayaklarda ve saçlı deride yerleşir (2,8,45,64).

Elemanlar başlangıçta sınırları iyice belirgin, yaklaşık 2 mm. çaplı papüller şeklindedir. Daha sonra düzensiz, yuvarlak veya oval, sklerodermi benzeri lezyonlar meydana gelir. Merkezi çökük, sülfür sarısı renk alır. Kenarları mor renkli ve hafifçe kalkık olabilir. Plakların ortasında atrofi gelişirken telenjektaziler de ortaya çıkar. Lezyon çapı 0.5 cm. den 3-5 cm. ye kadar değişebilir (2,8,45,64).

NLD'un patogenezi spekülasyona açıktır (26,45,64). Konnektif dokudaki yapısal defektler, diabet etkisiyle olan kollajen yaşlanması, diabetik mikroanjiopati ve immün değişiklikler etyolojiden sorumlu tutulmuşlardır (64).

Histokimyasal boyamalarda, nekrobiyotik bölgelerin sellüler yıkıntı gösterdiğine dair kanıtlar vardır. Bu, infiltrate edici hücrelerin yaptığı hasara sekonder olabilir ya da bağ dokusunun primer yapısal defektidir (64). Wilson-Jones, hasarlanmış kollajen fibrilleri arasında triptofan aminoasidinin varlığını göstermiştir (71). Triptofan, onun görüşüne göre, dejenere olmuş histiyositlerden açığa çıkmaktadır. Çünkü normal kollajen bu aminoasidi içermemektedir. Nükleer kırıntılarının ve glikoprotein yapılarının varlığı bu hipotezi daha makul yapmaktadır (64).

Diabetik fibroblast prematür yaşlanma gösterebilir (25). Pima yerlileri genetik olarak diğer toplumlara göre diabete daha yatkındırlar. Pima yerlilerinin diabetik olan ve olmayanlarında fibroblastlar in vivo üretildiklerinde

kontrol grubuna göre daha erken yaşlanma gösterirler (33). Kollajen yaşlandıkça daha fazla çapraz bağ oluşturmaktadır. Bu da onu kollajenaza karşı daha az dirençli hale getirmektedir (39). Diabetik hastaların kollajenleri daha genç yaşlarda çapraz bağlanma göstermektedir. Fibroblastlardaki değişiklikler, kollajen ve elastinde henüz tanımlanmamış faktörler nekrobiyoziste başlatıcı rol oynayabilir (64).

Pretibial lezyonlardan alınan biyopsilerde damar duvarında PAS (+) glikoprotein birikimine bağlı kalınlaşmalar görülür (45,64). Bu değişikliklerin karbonhidrat metabolizmasındaki değişikliklerden önce mi, yoksa sonra mı ortaya çıktığı konusu tartışmalıdır. Pretibial lezyonların biyopsilerinden elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi de zordur. Çünkü bu bölgedeki bazal membran kalınlığı, vücudun diğer bölgelerine göre daha fazladır (64). Ayrıca bazal membran kalınlığı yaş ilerledikçe de artar ve diabet de yaşlı popülasyonda daha sıktır (37).

Eğer mikroanjiopati nekrobiyozisten sorumlu ise; bu değişikliğin retinopati, nöropati ve nefropatiyle korele gitmesi beklenirdi. Oysa böyle bir korelasyon belirlenememiştir (64).

Bu vakalarda immün cevabın rolü de çalışılmaktadır. NLD'da inflamatuvar infiltratta nadiren nötrofiller bulunur. İn vivo olarak polimorf nükleer lökositlerin kemotaksisinde azalma gösterilmiştir (23). Bu bulguların birbiriyle ve nekrobiyotik süreçle ilişkisi daha ileri araştırma-

lara muhtaçtır. Nekrobiyotik lezyonlardaki damarların duvarlarında C3 ve/veya IgM birikimi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (2,22,69). Kronik bir inflamasyonun varlığını gösteren bu durum patogeneizde önemli ise de, henüz açıklığı bariz değildir (64).

NLD ile diabetik kontrol arasında da belirgin bir bağımlılık gösterilememiştir (22,45,64). Hastaların %20'sinde spontan remisyon görülür. Spontan remisyon gösteren vakaların bazıları da iyi kontrollü olmayan diabetiklerdir (45,64). NLD için spesifik bir tedavi yoktur (2,22,26,45,48,64).

Dissemine Granüloma Annulare (DGA):

DGA'nin diabetle ilişkisi açık değildir (7,26,45,64). Dissemine papüler granüloma annularesi olan orta yaştaki hastaların büyük çoğunluğunda diabet insidansının yüksek olduğu ileri sürülmüştür (31). Fakat daha geniş çalışmalar bu ilişkiyi desteklememektedir (64).

Granüloma annularede tipik lezyon, deri renginde veya eritematöz papüllerin oval veya dairesel biçimde dizilmesinden oluşmuştur. Lezyonlar yüksek kenarlı olup minimal merkezi hipo veya hiperpigmentasyon gösterir. Büyük-
lükleri birkaç mm. - birkaç cm. arasında değişir (8,26,45,64).

Geniş bir seride vakaların %63'ünde lezyonların el sırtı ve kollarda yerleştiği saptanmıştır. Ayaklar, bacaklar ve gövde daha az sıklıkta tutulur (64).

DGA'nin patogenezini açıklayan çeşitli teoriler

mevcuttur. Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonundan şüphelenilmektedir. Çünkü bu vakalarda migrasyon inhibisyon faktör (MIF) düzeyinde yükselme söz konusudur (70). Lenfositler dermiste kollajen fibrilleri arasına serpildiği zaman kollajenaz, elastaz gibi toksik lizozomal enzimleri salgılayabilmektedir. Deneysel gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunda olduğu gibi DGA'de de fibrin gösterilmiştir (64).

Lezyonlu bölgedeki yüzeysel damarlarda immunfloresan teknikle C3, IgM ve fibrinojenin varlığı gösterilebilmektedir. Bu da nekrotizan vaskülitin kanıtıdır (18).

Human lökosit antijenlerinin (HLA) kesin hastalık durumlarında insidans artışı belirtilmiştir. Anderson ve Verdich lokalize granüloma annularesi olan 38 hastalık bir seride %39 oranında HLA-B8 doku grubu saptamışlardır. Danimarka popülasyonunda normal kontrollerde bu HLA insidansı %23,7 olarak bulunmuştur. HLA-B8 ve IDDM arasındaki birlikteliği gösteren birçok çalışma mevcuttur. Daha geniş çalışmalarda benzer HLA paterni gösterilememiştir (64).

Nüksler sık görülmekle beraber lokal lezyonlar genellikle spontan rezolüsyona uğrar (45,64). Lokal biyopsilerin de sıklıkla remisyona neden olduğu saptanmıştır. Dirençli vakalarda intralezyoner veya oklüzyon altında topikal steroid kullanımı faydalıdır (8,64).

3-VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER:

Diabetik dermopati (Pigmente pretibial lekeler, diabetik dermanjiopati, shin spots, kutanöz atrofi, benekli ba-

cak sendromu,diabetik bacak lekeleri) (DDP):

İlk defa 1964'de Melin tarafından tanımlanmış,1965'te de Bindley tarafından diabetik dermopati olarak isimlendirilmiştir (4,45,64).

Bu deri belirtisinin diabetlilerde en sık görülen kutanöz lezyonlardan olduğu kabul edilir (56,64).

Lezyonlar daha çok 30 yaşın üstündeki hastalarda görülür.Erkek/Kadın oranı 2/1 şeklindedir (2,22,45,56,64). Melin DDP'nin 50 yaşın üzerindeki erkek diabetiklerde %65, kadın diabetiklerde ise %29 oranında görüldüğünü bildirmiştir (64).

DDP'nin gelişmiş şekli genellikle alt ekstremitelerde, pretibial bölgede, 5-12 mm.çaplı atrofik,hiperpigmente lekeler şeklindedir.Daha düşük oranlarda ön kolda, kalçalarda ve ayak sırtında görülür.Sıklıkla kemik çıkıntılar üzerindedir (2,22,45,56,64).

Primer bir lezyonun varlığı,varsa da ne olduğu tartışmalıdır.Lezyonların küçük kırmızı papüller, bazen de veziküller şeklinde başladığı, 1-2 hafta içinde de atrofik değişikliklerin olduğu ileri sürülmüştür.Nadiren büllöz görünümünden bahsedilmiştir(64).Hiperpigmentasyonun nedeni, damarların çevresindeki histiyositlerden açığa çıkan hemosiderin pigmentidir (48,56,64).

DDP'nin patogenezi bilinmemektedir(45,64).Melin,Bindley ve Danowski bu lezyonların mikroanjiopatiye bağlı olduğunu savunurlar. Vasküler teoriyi destekleyen,benzer lezyonların amiloidozis gibi damar değişikliği olan diğer

hastalıkların seyrinde de görülebilmektedir. Skar dokusunda benzer damarlarla karşılaştırıldığında I 131 ile işaretlenmiş albüminin kaybolmasında artış, permeabilitedeki artış destekler. Melin, kör travmayla pretibial lezyonları oluşturabilmeyi gösterememiştir. Ancak Lithner, sıcak ve soğuk zedelenmeyle bu tür lezyonları oluşturabilmiştir (64).

Melin ve Bindley, dermopati insidansının retinopati, nöropati ve nefropatiyle korele olduğunu göstermiştir. Bu yüzden de patogeneizde mikroanjiopatinin rol oynadığını savunmuşlardır (8,64). Danowski ve arkadaşları dermopatiyi uzun süreli diabetlilerde daha sık bulmuşlar, fakat diğer komplikasyonlarla arasında açık bir ilişki gösterememişlerdir (64).

DDP, diabetlilerde sık görülen bir kutanöz lezyon olmasına rağmen diabet için spesifik değildir (56,64).

Herhangi bir tedavi önerilmez (45,64). Lezyonlar hipergliseminin kontrol altına alınmasına da cevap vermez (45).

Rubeozis fasiei (Diabetik rubeozis):

Diabetiklerde yüz, boyun, bazen de el ve ayaklarda görülen kalıcı eritemdir (22,48,64). Eritemin sebebinin fizyolojik durumlarda, duvarları kalınlaşmış damarların vazokonstriksiyona yanıtında azalma olduğu düşünülmektedir (64). Eritem açık tenlilerde daha belirgindir. Esmerlerde melanin tarafından örtülür (4). Diabetik kontrolün iyi olmasıyla düzelebilir. Tedavi destekleyicidir. Kafein, alkol gibi vazodilatatörlerden sakınılmalı, güneşten koruyucular

kullanılmalıdır (64).

Parmakların gangreni, ayak ve bacak ülserleri:

Diabetli hastalarda ayak, fonksiyonlarını azaltan birçok bozukluğun primer hedefidir ve ciddi hasarların olduğu yerdir. Non-travmatik amputasyonların %50'si diabetlilerde gerçekleştirilir. Diabetli hastaların %5-15'inin yaşamları boyunca bir ekstremité (parmak, ayak v.b) amputasyonuna gerek duyabileceği bildirilmiştir. Diabette ayak hastalıklarına yol açan komplikasyonlar; periferik nöropati, oklüziv vasküler hastalık, azalmış bakteriyel defans ve mikroanjiopatidir (16).

Bir çalışmada renal fonksiyon bozukluğunun diabetlilerde ülser oluşumunu etkilediği ve kreatinin klirensinin azalmasıyla ülser gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Renal fonksiyonlar yara iyileşmesinde başlangıç yanıtı üzerine etkilidir, fakat epitelizasyon ve yara kontraksiyonu gibi geç safhalara etkisi yoktur (30).

Diabetlilerde uzun süreli hiperglisemi periartiküler bağ dokusunda diffüz bir non-enzimatik glikozilasyona, bunun sonucunda da eklem mobilitesinde sınırlanmaya yol açar. Bu da ülser oluşumunda etkili bir faktördür. Ayak ve bilekte fleksibilitenin azalması, duyarsız ayak üzerindeki lokal basıncı artırır (49).

Diabetik ayak oluşumunda en etkili olan iskemi, nöropati ve enfeksiyon ayrı ayrı gözden geçirilecektir;

İskemi:

İskemi, geniş ve orta boy damarların aterosklerozuna ve mikroanjiopatiye sekonder olarak gelişen prematüre vasküler yetersizliğin sonucudur (45).

Ateroskleroz, diabetlilerde en yaygın morbidite ve mortalite nedenidir. Hipergliseminin nedensel rolü açığa çıkmamakla birlikte, hiperglisemiyle beraber görülen birçok metabolik bozukluk yüksek aterojenik potansiyel taşır. Bunlar arasında yapısal ve sirküle eden proteinlerin glikozilasyonu, trombosit agregasyonu, Tromboxan-Prostosiklin aktivitesinde dengesizlik, lipid profil anormallikleri, hipoksi sonucu endotelial hücre hasarı, düşük dansiteli lipoproteinlerin artışı, ozmotik değişiklikler yer alır (42).

Ateromatöz oluşum, diabetik ve non-diabetiklerde iliak ve femoral arterleri tutar. Fakat diabetiklerde popliteal arterde de okluziv hastalık sıklığı artmıştır. Orta büyüklükteki arterler de etkilenebilir, ayak ve bileğe kadar okluziv hastalık görülebilir (42).

Diabetlilerde alt ekstremiteleri tutan vasküler lezyonlar daha çok multisegmental ve diffüz dağılımlıdır. Tedricen oluşan lümen daralması kollaterallerin gelişmesine olanak tanır. Bu da iskemik hasarı geciktirir. Fakat, periferik vasküler mikroanjiopati doku perfüzyonunu tehlikeye sokar (42).

İskemi, proksimalde claudicatio intermitans'a, distalde ise ayakların nokturnal yanmasına yol açar (48).

Klinik olarak, deri soğuk, cilt parlaktır. Tırnaklarda

distrofik değişiklikler,bacakta tüylenme kaybı görülür.Bu durum ülserasyon ve gangrene ilerleyebilir (45,48).

Nöropati:

Periferik nöropatinin,intranöral kan damarlarını etkileyen mikroanjiopatiye bağlı olduğu düşünölmektedir (45,48).

Nöropati,genellikle ağrısız travma sonucu basınç gören yerlerde kallus ve ülserler oluşmasıyla sonuçlanmaktadır.Karakteristik lezyon perfore olan plantar ülser veya "malum perforans" tır.Küçük bir ülser önemli derecede derin doku destrüksiyonuna hatta osteomiyelite bile yol açabilir (45).

Enfeksiyon:

Diabetiklerde alt ekstremitelerde yumuşak doku enfeksiyonlarının sıklığının artmış olduğu kabul edilir (45).

Lökosit fonksiyonlarında,kemotakside azalma,fagositöz ve mikroorganizmaları öldürmede bozukluklar enfeksiyonlara direncin azalmasına yol açar.Bu bozukluklar hipergliseminin derecesiyle ilgilidir (45,60,72).

Nöropatiyle hassasiyetini yitirmiş,iskemiyle hayatietini kaybetmiş bir ayağa enfeksiyonun eklenmesi diabetik gangrenlerin major sorumlusudur (15).

Diabetlilerde ayak lezyonlarının sıklıkla retinopatiyle beraber görülmesi nedeniyle "göz-ayak sendromu" tanımlanmıştır.Bu nedenle ayak lezyonu olan diabetliler retinopati yönünden mutlaka gözden geçirilmelidir (24).

Bu patolojiler göz önüne alındığında diabetik ayağın ne kadar özel dikkat ve bakım gerektirdiği aşikardır. Hastalara uygun ayak bakımı önerilmeli, travmadan kaçınılması gerektiği öğretilmelidir. Uygun ayakkabı kullanımı ile basınç ülserasyonları minime indirilmeye çalışılmalıdır. Ayaklardaki mevcut sıyrık ve çatlaklar tedavi edilmeli, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar için uygun tedavi ajanları kullanılmalıdır (45,64).

4-DİSMETABOLİK DERİ HASTALIKLARI:

Ksantoma diabetikorum:

Eruptif ksantomalar, diabetiklerin %0.1'den daha azında görülen, soluk ve sarı renkli, eritematöz bir hale ile çevrili papüllerdir (64). Genellikle kontrol edilmeyen diabetiklerde aşırı miktarda yükselmiş trigliserid seviyeleriyle birlikte (45,64).

Tendon ksantomaları ise daha çok hiperkolesterolemile birlikte (22,64).

Kronik biliyer siroz, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, miksödem, kronik pankreatit ve glikojen depo hastalığı gibi kronik hastalıkların seyrinde de eruptif ksantomalar görülebilir (64).

Tedavi, diabetin kontrol altına alınması, gerekliyse kilo verdirilmesi ve karbonhidrat kısıtlaması şeklindedir. Klofibrat kullanımı gerekebilir. Lezyonlar sıklıkla geçicidir. Minimal sikatriks ve rezidüel hiperpigmentasyon bırakarak iyileşirler (64).

Karotenodermi:

Diabetik hastaların %10 kadarında deride sarımsı renk değişikliği görülebilir. Ancak serum karoten düzeyleri yüksek olanların sayısı daha fazladır (64).

Diabetlilerin karaciğerinde karotenin vitamin A'ya dönüşümünde defekt olabilir ve sonuçta serum karoteni yükselebilir (2,22,45,64). Bu durum hipertiroidizmde veya aşırı miktarda karoten alınımıyla da görülebilir (64).

Karotenodermi zararsız olduğu için tedavi gerektirmez. Karotenli yiyeceklerin kısıtlanması, diabetik kontrolün sağlanması faydalıdır (64).

5-NÖROPATİ:

Nörolojik bozukluklar, intranöral damarların anjiopatisine bağlıdır (45,48). Çocuklarda diabetin süresiyle artış gösterirler, fakat yaşlılarda yavaş ve sinsi gelişirler (48). Sıklıkla motor ve duysal sinirlerin mikst tutulumu söz konusudur. Distal ve simetrik bir polinöropati vardır (48,56). Hipoestezi, parestezi, ağrı, pozisyon ve vibrasyon duyusunun azalması, derin tendon reflekslerinin azalması veya kaybolması söz konusudur. Ayakta gece yanmaları çok tipiktir (48).

Otonom sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak, postural ya da ortostatik hipotansiyon, impotans, nokturnal diya-re, anhidrozis görülebilir. Bu hastalarda sıcağa tahammülsüzlük, vücudun üst kısmında özellikle yüz, ense ve ellerde hiperhidroz vardır. Buna karşılık alt ekstremitelerde "Diabetik anhidroz" denilen terleme yokluğu görülür (4,48).

Nöropatiye bağlı diğer bir tablo trofik bozukluklardır. Bununla ilişkili olarak kuru ve çatlak deri (Kserozis), ülserasyonlar ve osteoartropatiler (Charcot eklemi) görülür (4,45,48).

Sensorimotor denervasyon meydana gelince, hasta ağrıyı hissedemez, kalluslar oluşur ve doku yıkılarak karakteristik MAL-PERFORANT'lar meydana gelir (45).

Kemik demineralizasyonu nedeniyle aşırı yürüme sonucu stres fraktürleri ya da kemik seperasyonu oluşabilir (4,42,45).

6-DİABETLE BİRLİKTE OLAN ÇEŞİTLİ ASOSİYASYONLAR:

Diabetik bülleler:

İlk kez 1963'de Rocca ve Pereyra adlı araştırmacılar tarafından tariflenmiştir (4,26,64). Vakaların çoğu periferik nöropatinin gelişmiş olduğu uzun süreli diabetlilerdir (48,64).

Etyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir (8,22,45,64). Periferik nöropati, minör travmalar, mikroanjiopatiye sekonder kutanöz iskemi, UV-radyasyon, değişen karbonhidrat metabolizması ya da renal yetmezliğe bağlı katyon dengesizlikleri etyolojik faktörler olarak suçlanmışlardır (26,64).

Bazı diabetliler bül oluşumuna daha fazla eğilimlidir. Bunlarda sempatik otonomik denervasyonla birlikte kardiyak ve vasküler hastalıklar mikrovasküler kan akımında azalmaya yol açar. Bunun sonucunda, kollajen ve elastik dokuda, diabetlilerde iyi tanımlanan prematür yaşlanma ve

anchoring-fibrillerin kaybı meydana gelir.Kollajen değişiklikleri dermal infleksibilitateye yol açar,anchoring-fibrillerin kaybı da hafif sürtünmeler,minör travmalar neticesinde bile epidermal ayrılmaya neden olur (22,27,42,64).

Büller,en sık ayaklarda,parmaklarda görülür (2,8,22,26,45,48,56,64).Birkaç mm.lik ufak bir vezikülden 3-5 cm.çapında bir büle kadar değişen boyutlarda olabilir (64).Lezyonlar yüzeysel ve ağrısız olup enfekte olmadıkça sikatriks bırakmadan birkaç haftada iyileşir (2,8,22,45,56,64).Tedavi semptomatik ve konservatiftir (22).

Vitiligo:

Vitiligo,hem juvenil hem de erişkin diabette görülebilmektedir (45,64).Erişkin tip diabetlilerin %4.8'inde vitiligo saptanmıştır (20,22,56).Toplumda vitiligo'nun insidansı ise %0.7-1 olarak bulunmuştur (64).Otoimmün kökenli endokrinopatilerle vitiligo arasında artan bir birlik-telik görülmektedir (45,64).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada juvenil diabetlilerin %1.6'sında vitiligo bulunmuştur.Diabeti olmayan çocuklarda ise vitiligo insidansı %0.35-0.5 bulunmuştur (44).

Bir diğer çalışmada vitiligo ve diabeti olan 5 çocuğun 4'ünde tiroid,adrenal ve gastrik parietal hücrelere karşı otoantikörler tespit edilmiştir.Bu çalışmada 5 çocuktan 3'ünde HLA-A8 doku tipi saptanmıştır.Diabeti olmayan vitiligo'lu hastaları kapsayan daha büyük çalışmalarda bu tür bir HLA bağlantısı bulunamamıştır (64).

Vitiligo'nun tedavisi genelde tatmin edici değildir.Eşlik eden diabetin iyi kontrol edilmesi vitiligo'nun klasik seyrini değiştirmemektedir (64).

Pruritus:

Bazı standart textbooklarda yer almasına rağmen jeneralize kaşıntı diabet için spesifik değildir.Diabetli hastada kaşıntı varsa,genellikle bu lokalize kaşıntıdır. Pruritus vulva/ani diabetin öncül semptomlarından olabilir.Sıklıkla moniliyal intertrigo da vardır (45,64).

Derideki glikoz seviyesinin yüksekliği,ilaçlar,derinin kuruluşu,üremi ve sabunların aşırı kullanımı pruritus nedeni olabilir (4).Glikozüri azaldığında kaşıntı düzeldiği için hipergliseminin,derideki glikozun yüksekliğinin,pruritusun ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir (9).Pruritus vulva,kadın diabetiklerin %50'si gibi büyük bir oranında gözlenmektedir (4).

Aktif likenli hastalarda semptomatik ve kimyasal diabet insidansı %42 bulunmuş ve benzeri çalışmalarda arada bir ilişkinin varlığı ileri sürülmüştür (43).Likende birkaç HLA antijeninin artan insidansı ortaya çıkmış,fakat liken ve glukoz tolerans bozukluğu birlikteliğinde ortak bir HLA tipi saptanmamıştır (32,43).

7-AKANTOZİS NİGRİKANS VE İNSÜLİN REZİSTANSI:

Akantozis Nigrikans'ta (AN),aksilla,meme altı ve kasıklar gibi kıvrım yerlerinde kahverengi,hiperpigmente kadifemsi plaklar görülür (22,26,64).Bazı hastalarda boyun, el sırtı,dizler,dirsekler ve karnın alt bölgesini tutan

şiddetli lezyonlar görülebilir (64).

AN, genellikle insüline rezistans gösteren ve artmış insülin seviyeleri olan diabetiklerde görülür. Kahn ve arkadaşları insülin rezistansı ve AN gösteren iki ayrı sendrom tanımlamışlardır (26,64);

Tip A: Genetik geçişli reseptör fonksiyon bozukluğu söz konusudur (26). Hastaların çoğu kadın olup hiperandrojenizm gösterebilir. Polikistik over mevcudiyeti, virilizasyon ve hirsutizm tablosu söz konusudur. Bazı hastalarda jigantizm ya da akral hipertrofiye benzer şekilde kaba görünümlü hızlanmış büyüme mevcuttur. İnsülin rezistansı, insülin sekresyonunun artması ile yeterince kompanse edildiğinden diabetleri klinik olarak maskelenebilir. Dışardan östrojen verilmesi AN'ta iyileşmeye sebep olmaktadır (64).

Tip B: İnsülin reseptörlerine karşı sirkulatuvar antikorlar mevcuttur (26). Hastaların çoğu kadındır. Daha yaşlılarda görülür. Klinik olarak alopesi, artralji ve tükürük bezlerinde büyüme görülebilir. Hastalar otoimmün bir hastalığın birçok bulgularına sahiptir. Laboratuvar bulgusu olarak gama globulinlerde diffüz bir artış, lökopeni, ANA ve anti-DNA antikorlarının varlığı görülebilir. Yayınlanan vakaların hiçbirinde LE hücresi görülmemiştir (64).

Hastaların remisyona girme eğilimi dolaşan anti-insülin reseptör antikorlarının azalmasıyla birlikte görülür. İnsülin rezistansının şiddeti, antikor titresi ve AN arasında bir korelasyon yoktur (64).

Nedeni açıklanamamış tüm AN'lı hastalarda insülin

rezistansı araştırılmalıdır (64).

AN'da epidermal proliferasyonun nedeni bilinmemektedir. Potent bir büyüme faktörü olan insülinin yüksek düzeylerinin proliferasyonu uyardığına dikkat çekilmektedir (21,36). Bu büyümenin özellikle insülinin çok affinite gösterdiği insülin-benzeri büyüme faktörü aracılığıyla, reseptörlerin aktivasyonu ile olduğu ileri sürülmüştür (21). Mümkün olabilecek bir diğer faktör de androjenlerdir. Androjenlerin replasman tedavileri sırasında AN oluşumu görülebilir (11,63).

Yumuşak fibromların bir türü olan akrokordon (skin tags), obezlerde çok sık görülür (1,26,35). Bu lezyonlar küçük, yumuşak, genellikle saplı ve hiperpigmente olup göz kapakları, boyun ve aksillada görülür. Özellikle orta yaş ve üzeri kadınlarda görülür (1,35).

Sadece kozmetik önemi olan bu lezyonların her bir vakada farklı olabilen bir büyüme faktörünün fazlalığıyla ilişkili olabilmesi enteresandır (26).

B-KOLLAJEN VE DERİ İÇERİĞİNDE DEĞİŞİKLİKLER:

Scleredema (Sklerödem):

İlk kez 1900'da Buschke tarafından tariflenmiştir. Uzun süreli diabeti olanlarla ilişkisi yakın zamanda farkedilmiştir (64).

Sklerödem, sıklıkla daha önce geçirilmiş bir streptokoksik enfeksiyonu takiben gelişir. Klinik olarak deride, ense ve sırttan başlayarak nadiren yüze, göğüse ve kollara yayılan sıkı, gergin bir endurasyon görülür. Godet bırakmaz.

Dil ve larinks tutulabilir (26,45,56,64).

Sklerödemde kollajen ve ana maddenin artış sebebi bilinmemektedir.Diabetik kontrolün sağlanmasına yanıt vermez.Hastaların %85'inde spontan iyileşme görülür.Diabetli hastalarda iyileşme oranı bu kadar yüksek değildir.Bir çalışmada diabetli 13 hastanın 8'inde tablonun 20 yıl kadar devam ettiği rapor edilmiştir.Spesifik bir tedavisi yoktur (64).

Deri kalınlığında artma:

Kontrol altında olmayan juvenil diabetiklerde bazen kontraktürlere yol açabilen deri kalınlığında artma ve eklem katılığı olabilir (12,59,64).

Diabetes mellitusta konnektif doku metabolizmasında geniş bir defekt vardır (12).Dermal kollajende non-enzimatik glikozilasyonda artmaya bağlı olarak çapraz bağların artması sonucu kalınlaşma meydana gelir (12,26,59,61,64). Kollajen glikozilasyonu HbA 1c düzeyinin yüksekliğiyle orantılıdır (59,64).Proteinlerin glikozilasyonu ile stabil hale gelen kahverengileşme süreci yaygın olarak bildirilmekte,bu da kollajen ve keratini etkilemektedir (26,59).

Genelde bu deri değişiklikleri,glisemik kontrolün kalitesiyle olduğu gibi,hastalığın süresiyle de ilgilidir.Deri kalınlaşmasının irreverzibl olduğu söylenirse de; spontan olarak ya da diabetik kontrolün iyi olmasıyla azaldığını bildiren raporlar bulunmaktadır (26).

Bu değişikliklerin,derinin relatif iskemisine bağlı olarak olduğu da düşünülür.Iskemi,mikroanjiopati,makro-

anjiopati veya otonom nöropatiye bağlı arterio-venöz şant-
larla ilişkili olabilir (12,26).

Tüm deri boyunca görülen vasküler değişiklikler
ultraviyole etkisi ve normal yaşlanma proçesindeki deği-
şikliklere benzer.Fakat diabetiklerde,kalçalar gibi ışıık
görmeyen yerlerde ve genç, komplikasyonsuz hastalarda
görölmesiyle onlardan ayrılır (10).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Fakültemizce takip edilen 120 diabetes mellituslu hasta ele alınarak deri bulguları yönünden araştırıldı. Hastaların 65'i kadın, 55'i erkekti.Yaşları 5-79 arasında değişmekteydi. Aynı yaş grubunda ve seks dağılımında diabetli olmayan 100 kişi de kontrol grubu olarak alındı.Muayene edilen hastalarla ilgili aşağıdaki bulgular kaydedildi.

-Adı,Soyadı

-Yaşı

-Mesleği

-Memleketi

-Diabetes mellitus tipi

-Hastalığın süresi

-Ailede diabet anamnezi

-Diabet tedavisinde kullandığı ilaçlar (Diyet,Oral antidiabetik,insülin)

-Dermatolojik bulgular

-Bakteriyel enfeksiyonlar

(Fronkül,Karbonkül,Erizipel,Sellülit,Eritrazma)

-Dermatofit enfeksiyonları

(Tinea pedis,Tinea manum,Tinea inguinalis,Tinea corporis,Tinea capitis,Tinea unguium)

-Kandidal enfeksiyonlar

(Vajinit,Balanit,Keilit,Intertrigo,Muguet)

-Viral enfeksiyonlar

(Herpes simpleks,Herpes zoster,verruka)

- Nekrobiyozis Lipoidika diabetikorum
- Dissemine granüloma annulare
- Diabetik dermati
- Ksantoma diabetikorum
- Karotenodermi
- Diabetik büller
- Vitiligo
- Pruritus (sistemik, lokalize)
- Akantozis nigrikans
- Akrokordon
- Kserozis
- Sklerodaktili
- Alopesi (diffüz, lokal)
- ülserasyon/Mal perforan
- Amputasyon

Bakteriyel enfeksiyon saptanan vakalarda kültür-antibiyogram yapıldı.

Eritrazma şüpheli olgularda enfekte deriden preparat hazırlanıp Gram boyası ile boyandı. Direkt mikroskopide stratum korneum yığınlarını geçen iplik benzeri filamentlerin görülmesi ile eritrazma tanısı kondu.

Dermatofit enfeksiyonu düşünülen hastalardan deri ve tırnak kazıntısı örnekleri alındı. %15'lik KOH preparasyonu hazırlanarak mikroskopik olarak incelendi. Tüm alanlar spor ve miçel yönünden tarandı. Değişik oranlarda spor ve/veya miçel görülen preparatlar pozitif olarak değerlendirildi.

Kandidal enfeksiyondan şüphe edilen hastalardan çift ekivyonla materyal alındı. Ekivyonlardan biriyle Sabouroud besiyerine ekim yapıldı. Diğer ekivyonla alınan materyal Gram boyasıyla boyanarak direkt mikroskopide incelendi. Blastosporların ve psöдохifaların birlikte görülmesiyle kandidiyazis tanısı kondu.

Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum, granüloma annulare tanısı da lezyonlardan insizyonel biyopsi alınarak histopatolojik tetkik yapılması sonucu kondu.

120 kişilik hasta grubunda vakaların hepsi aşikar diabetik hastalardı.

Diabetli hasta grubu ve kontrol grubunda görülen deri belirtileri ve hastalıklarının sıklığı arasında önemli bir farklılığın olup olmadığını saptamak için Khi-kare ve düzeltilmiş Khi-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda diabetes mellitus (DM) tanısı kesin olan 120 hasta ele alındı. Bunlar arasında her cinsten, çeşitli yaş ve meslek gruplarına ait hastalar vardı. Hastaların yaşı 5-79 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 42.52 idi. Olguların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: DM'lu olguların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş grubu	Kadın (%)		Erkek (%)		Toplam (%)	
0-9	4	3.33	3	2.50	7	5.83
10-19	9	7.50	11	9.17	20	16.67
20-29	2	1.67	7	5.83	9	7.50
30-39	6	5.00	5	4.17	11	9.17
40-49	6	5.00	4	3.33	10	8.33
50-59	21	17.50	11	9.17	32	26.67
60-69	16	13.33	13	10.84	29	24.17
70-79	1	0.83	1	0.83	2	1.66
Toplam	65	54.16	55	45.84	120	100

Diabetli hastalarımızın %35'ini Tip I, %65'ini Tip II DM'lu hastalar oluşturmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2: DM'lu olguların diabet tiplerine göre dağılımı.

Diabetes Mellitus Tipi	Kadın	Erkek	Toplam	%
Tip I (IDDM)	16	26	42	35
Tip II (NIDDM)	49	29	78	65
Toplam	65	55	120	100

Dermatolojik muayeneden geçirilen diabetli hastalarda teşhis edilme esas alındığında diabetin süresi oldukça değişkendi. Yeni teşhis edilen vakaların yanında 20 yılı aşkın süredir diabetinin varlığı bilinen hastalar da vardı (Tablo 3).

Tablo 3: DM'lu hastalarda hastalığın süresi.

Hastalığın süresi (yıl)	Kadın (%)		Erkek (%)		Toplam (%)	
4 yıldan az	35	29.16	36	30.00	71	59.16
5-9	11	9.17	7	5.83	18	15.00
10-14	6	5.00	8	6.67	14	11.67
15-19	10	8.33	4	3.34	14	11.67
20-24	2	1.67	-	-	2	1.67
25 yıl ve üzeri	1	0.83	-	-	1	0.83
Toplam	65	54.16	55	45.84	120	100

Tablo 3'te hastaların %59.16'sında hastalığın süresinin 4 yıldan az olduğu görülmektedir. 20 yıl ve daha uzun süredir diabeti olan hastaların oranı ise %2.5'tür.

Yukarıda özellikleri belirtilen diabetli hasta

grubunda dermatolojik hastalıklar araştırılırken, istatistiksel açıdan uygun bir karşılaştırma yapabilmek için benzer cinsiyet ve yaş özellikleri gösteren, diabetes mellitusu olmayan 100 kişilik kontrol grubu belirlendi. Kontrol grubuna alınan hastaların 49'u (%49) kadın, 51'i (%51) erkek idi. Yaşları 5-81 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 41.25'di.

DM'lu 120 hastanın 111'inde (%92.5) çeşitli deri belirtileri ve hastalıkları saptandı. 9 (%7.5) hastada ise herhangi bir belirti mevcut değildi. Kadın hastalarda deri belirtisi olan 63 (%96.92), deri belirtisi olmayan 2 (%3.08) hasta vardı. Erkek hastalarda ise 48 (%87.27) vakada belirti varken 7 (%12.73) vakada deri belirtisi yoktu.

Tablo 4: DM'lu kadın ve erkek hastalar arasında deri belirtilerinin görülme sıklığının karşılaştırılması.

Cinsiyet	Deri belirtisi saptanan	Deri belirtisi saptanmayan	Toplam
Kadın	63	2	65
Erkek	48	7	55
Toplam	111	9	120

$$\chi^2 = 2.654, \quad P > 0.05, \quad Sd = 1$$

Düzeltilmiş Khi-kare testi ile karşılaştırıldığında, deri belirtilerinin görülme sıklığı açısından kadın ve erkek diabetliler arasında önemli bir farklılığın olmadığı görüldü ($P > 0.05$) (Tablo 4).

Kontrol grubunu oluşturan 100 hastanın 51'inde (%51) deri belirtisi saptandı. 49 (%49) hastada herhangi bir deri belirtisi ve hastalığı bulunamadı.

Her iki grupta da, tek bir klinik tablonun görüldüğü olguların yanısıra birden fazla klinik tablonun birarada görüldüğü olgular da vardı. Deri belirtilerinin görülme sıklığı ayrıntılı olarak Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda deri belirtilerinin görülme sıklığı.

Diabetes Mellituslu Grup						
Deri belirtisi varlığı	Kadın (%)		Erkek (%)		Toplam (%)	
Olan	63	96.92	48	87.27	111	92.50
Olmayan	2	3.08	7	12.73	9	7.50
Toplam	65	100	55	100	120	100
Kontrol Grubu						
Olan	26	53.06	25	49.02	51	51
Olmayan	23	46.94	26	50.98	49	49
Toplam	49	100	51	100	100	100

DM'lu grup ile kontrol grubunda saptanan deri belirtileri ve hastalıkları, bunların görülme sıklıkları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda saptanan deri belirtileri ve hastalıkları.

KLİNİK TABLO	DM'lu Grup		Kontrol Grubu	
	Olgu sayısı	Sıklık (%)	Olgu sayısı	Sıklık (%)
Bakteriyel enfeksiyonlar	30	25.00	10	10
Dermatofit enfeksiyonları	31	25.83	13	13
Kandidal enfeksiyonlar	63	52.50	10	10
Viral enfeksiyonlar	21	17.50	15	15
NLD	1	0.83	-	-
DGA	1	0.83	-	-
Diabetik dermopati	18	15.00	-	-
Ksantoma diabetikorum	4	3.33	1	1
Karotenodermi	4	3.33	3	3
Diabetik bül	2	1.67	-	-
Vitiligo	-	-	-	-
Sistemik pruritus	25	20.83	3	3
Lokelize pruritus	15	12.50	4	4
Akantozis nigrikans	-	-	-	-
Akrokordon	7	5.83	2	2
Kserozis	41	34.17	8	8
Sklerodaktili	3	2.50	-	-
Alopesi	43	35.83	35	35
Ülserasyon/Mal perforan	7	5.83	-	-
Amputasyon	1	0.83	-	-

Tablo 6'da ele alınan deri belirtileri ve hastalıkları tek tek gözden geçirilip, her iki grup arasında bunların görülme sıklığı yönünden önemli farklılıkların olup olmadığı araştırıldı.

Bakteriyel enfeksiyonlar:

DM'lu hastaların 30'unda (%25), kontrol grubundakilerin ise 10'unda (%10) bakteriyel orijinli enfeksiyon saptandı. Bu enfeksiyonların klinik görünüm tiplerine göre ayrımı yapıldı (Tablo 7).

Tablo 7: Bakteriyel enfeksiyon tiplerinin görülme sıklığı.

Bakteriyel enfeksiyon tipleri	Diabetli hasta grubu		Kontrol Grubu	
	Olgu sayısı	Sıklık (%)	Olgu sayısı	Sıklık (%)
Fronkül	22	18.33	9	9
Karbonkül	1	0.83	-	-
Erizipel	1	0.83	-	-
Sellülit	2	1.67	-	-
Eritrazma	2	1.67	1	1
Fronkül+karbonkül	2	1.67	-	-
Toplam	30	25.00	10	10

Khi-kare testi ile iki grup arasında bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı yönünden önemli bir farklılık olup olmadığı araştırıldı (Tablo 8).

Tablo 8: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Bakteriyel enfeksiyon saptanan	Bakteriyel enfeksiyon saptanmayan	Toplam
DM'lu hasta grubu	30	90	120
Kontrol grubu	10	90	100
Toplam	40	180	220

$$\chi^2 = 8.244, \quad P < 0.01, \quad Sd = 1$$

DM'lu hasta grubunda bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ($P < 0.01$).

Dermatofit enfeksiyonları:

Diabetli hasta grubunda 31 (%25.83) dermatofitozlu olgu saptandı. Kontrol grubunda ise 13 (%13) hastada dermatofitoz gözlemlendi. Dermatofitoz olgularının tiplere göre dağılımı ve görülme sıklıkları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Dermatofitozlu olguların klinik tiplerinin görülme sıklığı.

Dermatofitoz tipleri	Diabetli hasta grubu		Kontrol Grubu	
	Olgu sayısı	Sıklık (%)	Olgu sayısı	Sıklık (%)
T.pedis	19	15.83	8	8
T.manum	—	—	—	—
T.inguinalis	1	0.83	—	—
T.corporis	1	0.83	—	—
T.unguim	7	5.83	3	3
T.pedis+T.unguim	2	1.67	2	2
T.pedis+T.manum+T.unguim	1	0.83	—	—
Toplam	31	25.83	13	13

Her iki grupta dermatofit enfeksiyonlarının görülme sıklığı istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 10).

Tablo 10: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda dermatofit enfeksiyonlarının görülme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Dermatofitoz saptanan	Dermatofitoz saptanmayan	Toplam
DM'lu hasta grubu	31	89	120
Kontrol grubu	13	87	100
Toplam	44	176	220

$$\chi^2 = 10.572, P < 0.01, Sd = 1$$

Dermatofit enfeksiyonlarının diabetli hastalarda önemli ölçüde yüksek sıklıkta görüldüğü sonucuna varıldı ($P < 0.01$).

Kandidal enfeksiyonlar:

Diabetli hasta grubunda 63 (%52.50) kandidal enfeksiyon olgusu tespit edildi. Bunlar arasında hemen hemen her çeşit mukokutanöz kandidal enfeksiyon tipi mevcuttu. Kontrol grubunda ise 10 (%10) kandidal enfeksiyon olgusu bulunuyordu (Tablo 11).

Tabl 11:Kandidal enfeksiyonların klinik tiplerinin
görölme sıklığı.

Kandidiyazis tipleri	Diabetli hasta grubu		Kontrol Grubu	
	Olgu sayısı	Sıklık (%)	Olgu sayısı	Sıklık (%)
Intertrigo	15	12.50	4	4
Anguler keilitis (Perleş)	21	17.50	3	3
Vajinit	10	8.33	2	2
Balanit	-	-	-	-
Muguet (Pamukcuk)	1	0.83	-	-
Intertrigo+Perleş	6	5.00	1	1
Intertrigo+Vajinit	5	4.17	-	-
Perleş+Vajinit	2	1.67	-	-
Perleş+Intertrigo+Vajinit	3	2.50	-	-
Toplam	63	52.50	10	10

Tablodan anlaşılacağı üzere diabetli hasta grubunda kandidiyazis olgularının birkaç tipinin bir arada görüldüğü vakaların sayısı 16 idi.Bu da 63 kandidiyazis olgusunun %25.39'unu oluşturuyordu.Kontrol grubunda ise 1 (%1) olguda iki tip kandidal enfeksiyonun birlikteliği görüldü.

Kandidal enfeksiyonların görölme sıklığı karşılaştırıldı (Tablo 12).

Tablo 12: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda kandida enfeksiyon görülme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Kandidiyazis saptanan	Kandidiyazis saptanmayan	Toplam
DM'lu hasta grubu	63	57	120
Kontrol grubu	10	90	100
Toplam	73	147	220

$$\chi^2 = 44.428, \quad P < 0.001, \quad Sd = 1$$

Kandida enfeksiyon görülme sıklığı yönünden kontrol grubu ve diabetli grup arasında önemli bir farklılığın olduğu saptandı ($P < 0.001$).

Viral enfeksiyonlar:

Diabetli hastalardan 21 (%17.50) tanesinde viral enfeksiyon tespit edildi. Kontrol grubunda ise 15 (%15) viral enfeksiyon olgusu mevcuttu. Her iki grupta da rekürren herpes simpleks enfeksiyonları çoğunluğu oluşturmaktaydı (Tablo 13). Herpes zoster enfeksiyonuna da birer vakada rastlanıldı. DM'lu hastada hastalığın seyri bir özellik arz etmedi.

Tablo 13: Viral enfeksiyon tiplerinin görülme sıklığı.

Viral enfeksiyon tipleri	Diabetli hasta grubu		Kontrol Grubu	
	Olgu sayısı	Sıklık (%)	Olgu sayısı	Sıklık (%)
H. simpleks	16	13.33	13	13
H. zoster	1	0.83	1	1
Verruka	4	3.33	1	1
Toplam	21	17.50	15	15

İki grup arasında viral enfeksiyon görülme sıklığı açısından farkın önemi araştırıldı (Tablo 14).

Tablo 14: DM'li hastalarda ve kontrol grubunda viral enfeksiyon görülme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Viral enfeksiyon saptanan	Viral enfeksiyon saptanmayan	Toplam
DM'li hasta grubu	21	99	120
Kontrol grubu	15	85	100
Toplam	36	184	220

$$\chi^2 = 0.247, P > 0.05, Sd = 1$$

Viral enfeksiyon görülme sıklığı dikkate alındığında iki grup arasında önemli bir farklılık bulunmadı ($P > 0.05$).

Diabetli hasta grubunda nekrobiyotik bozuklukların hakim olduğu tablolardan NLD'a 1 (%0.83) hastada rastlandı. Hastamız 19 yaşında IDDM'li bir erkek hasta olup lezyonlar her iki ön kol ve sol tibia ön-yan yüzlere lokalizeydi. Diğer bir nekrobiyotik bozukluk olan DGA'ye de 1 (%0.83) vakada rastlandı. Hasta NIDDM'li 48 yaşında bir erkek hastaydı. Her iki elin dorsal yüzünde 0,3 cm-1.0 cm. arasında değişen boyutlarda, dairesel görünümde 5 adet granüloma anulare lezyonu mevcuttu. Kontrol grubunda bu tabloların ikisiyle de karşılaşılmadı.

120 DM'li hastanın 18'inde (%15) bacakların ön

yüzünde yer yer atrofi gösteren,hiperpigmente lekelerle seyreden diabetik dermopati tespit edildi.Bu deri belirtisine kontrol grubunda hiç rastlanmadı.Diabetik dermopati olgularının 8'i kadın, 10'u erkek hastalardı.Vakaların 15'i Tip II, 3'ü Tip I DM'luydu.

Düzeltilmiş Khi-kare testi ile yapılan karşılaştırma,iki grup arasında diabetik dermopati görülme sıklığı yönünden önemli bir farklılığın olduğunu gösterdi ($P<0.001$) (Tablo 15).

Tablo 15: Diabetik dermopati görülme sıklığı.

Çalışma grupları	DDP saptanan	DDP saptanmayan	Toplam
DM'lu hasta grubu	18	102	120
Kontrol grubu	0	100	100
Toplam	18	202	220

$$\chi^2 = 14.394, P < 0.001, Sd = 1$$

Ksantoma diabetikorum tespit edilen olguların sayısı diabetli hasta grubunda 4 (%3.33) kontrol grubunda ise 1 (%1) idi.Ksantoma bulunan diabetli hastaların hepsi de Tip II DM'luydu. Düzeltilmiş Khi-kare testi ile karşılaştırıldığında iki grup arasında ksantoma görülme sıklığı açısından önemli bir farklılık bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda ksantoma görölme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Ksantoma bulunan	Ksantoma bulunmayan	Toplam
DM'lu hasta grubu	4	116	120
Kontrol grubu	1	99	100
Toplam	5	215	220

$$\chi^2 = 0.489, \quad P > 0.05, \quad Sd = 1$$

Diabetli hasta grubunda 4 (%3.33) hastada kontrol grubunda da 3 (%3) hastada karotenodermi saptandı.Yapılan düzeltilmiş Khi-kare testi, karotenodermi görölme sıklığı yönünden önemli bir farklılık olmadığını ortaya koydu ($P > 0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda karotenodermi görölme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Karotenodermi saptanan	Karotenodermi saptanmayan	Toplam
DM'lu hasta grubu	4	116	120
Kontrol grubu	3	97	100
Toplam	7	213	220

$$\chi^2 = 0, \quad P > 0.05, \quad Sd = 1$$

Diabetik bül varlığına 120 kişilik grupta 2 (%1.67) hastada rastlandı.Bül lokalizasyonu her iki vakada da alt ekstremiteler olup,birinde 5.ayak parmağı dorsalinde,digerinde ayak bileği hizasındaydı.Bu bulguya kontrol grubunda rastlanmadı.

Gerek diabetli hasta grubunda,gerekse kontrol grubunda vitiligo'lu olgu tespit edilmedi.Aynı şekilde akantozis nigrikansa da rastlanmadı.

Diabetli hasta grubunda 25 (%20.83) hastada sistemik pruritus, 15 (%12.50) hastada da lokalize pruritus tespit edildi.Kontrol grubunda ise sistemik pruritusu olan 3 (%3), lokalize pruritusu olan 4 (%4) hasta mevcuttu.Diabetli hastalarda sistemik ve lokalize pruritus görülme sıklığı, istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubundan önemli derecede yüksek bulundu ($P<0.001$) ($P<0.05$) (Tablo 18,19).

Tablo 18: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda sistemik pruritus görülme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Sistemik pruritus bulunan	Sistemik pruritus bulunmayan	Toplam
DM'lu hasta grubu	25	95	120
Kontrol grubu	3	97	100
Toplam	28	192	220

$$\chi^2 = 14.060, \quad P < 0.001, \quad Sd = 1$$

Tablo 19: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda lokalize pruritus görölme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Lokalize pruritus olan	Lokalize pruritus olmayan	Toplam
DM'lu hasta grubu	15	105	120
Kontrol grubu	4	96	100
Toplam	19	201	220

$$\chi^2 = 3.982, \quad P < 0.05, \quad Sd = 1$$

Akrokordon (Skin tags) ise diabetli hastaların 7'sinde (%5.83), kontrol grubundakilerin 2'sinde (%2) gözlemlediğimiz bir deri bulgusuydu. Akrokordon tespit edilen diabetli hastaların tümü Tip II diabetli olup çoğu kadın hastalardı. Akrokordon görölme sıklığının iki grup arasında önemli bir farklılık göstermediği de düzeltilmiş Khi-kare testi ile saptandı ($P > 0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda akrokordon görölme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Akrokordon olan	Akrokordon olmayan	Toplam
DM'lu hasta grubu	7	113	120
Kontrol grubu	2	98	100
Toplam	9	211	220

$$\chi^2 = 1.181, \quad P > 0.05, \quad Sd = 1$$

Kuru ve çatlak deriyle karakterize olan kserozis tablosuna diabetli hastaların 41'inde (54.17) rastlandı. Kontrol grubunda kserozis saptananların sayısı 8'i (%8) geçmemekteydi.

Khi-kare testiyle karşılaştırıldığında kserozis görülme sıklığı, diabetli hasta grubuna önemli derecede yüksek bulundu ($P < 0.001$) (Tablo 21).

Tablo 21: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda kserozis görülme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Kserozis saptanan	Kserozis saptanan	Toplam
DM'lu hasta grubu	41	7	120
Kontrol grubu	8	9	100
Toplam	49	17	220

$$\chi^2 = 21.565, \quad P < 0.001, \quad Sd =$$

Diabetli hastalardan 3'ünde (50) sklerodaktili saptandı. Kontrol grubunda ise hiç rastlanmadı.

Çalışmaya alınan diabetli hasta grubu ile kontrol grubunda alopesi olguları da araştırıldı. Alopesi kapsamına alopesi areata, diffüz alopesi olguları alındı. Diabetli hasta grubunda 43 (%35.83), kontrol grubunda ise 35 (%35) vaka tespit edildi. İki grup arasında önemli bir farklılık bulunmadı ($P > 0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22: DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda alopesi görölme sıklığının karşılaştırılması.

Çalışma grupları	Alopesi görülen	Alopesi görölmeyen	Toplam
DM'lu hasta grubu	43	77	120
Kontrol grubu	35	65	100
Toplam	78	142	220

$$\chi^2 = 0.017, \quad P > 0.05, \quad Sd = 1$$

Diabetli hasta grubunda 7 (%5.83) hastada ülserasyon/mal perforan görüldü. Kontrol grubunda ise bu bulgulara rastlanmadı. Ülserasyon/mal perforan tespit edilen hastaların hepsi Tip II DM'luydu.

Diabetli hastalarımızdan 62 yaşında Tip II DM'u olan bir kadın hastada diabetik gangrene bağı amputasyon görüldü (%0.83).

TARTIŞMA

DM'la birlikte görülebilen çok sayıda dermatoz bildirilmişse de, bu hastalık için patognomonik olan herhangi bir deri bulgusu bulunmamaktadır. Diabetiklerde bildirilen deri belirtilerinin hepsi non-diabetiklerde de ortaya çıkabilmektedir. Diabetiklerde çoğu kez birden fazla deri belirtisinin birlikteliğine rastlanmaktadır (34).

Çalışmaya alınan 120 DM'lu hastanın 111'inde (%92.5) çeşitli deri belirtileri ve hastalıkları saptandı. Hastaların bazılarında tek bir klinik tablo gözlenirken, birden fazla klinik tablonun birarada görüldüğü vakalar çoğunlukta idi. Dr.S.Bariş'in 1984'te yaptığı 500 DM'lu hastayı içeren çalışmasında 336 (%67.2) dermatozlu olgu saptanmıştı (4). Onat ve Kutcan'ın 400 vakalık serisinde ise 37 (%9.25) hastada deri belirtisi saptanmıştı (55). Onat ve Kutcan'ın serisinde bizim çalışmamıza göre oldukça düşük oranda dermatoz saptanması, çalışma kapsamına alınan deri belirtileri ve hastalıklarının enfeksiyonlar, pruritus ve gangren vakalarıyla sınırlı tutulmasıyla açıklanabilir. Dr.S.Bariş'in çalışmasındaki oranın da bizim saptadığımız orandan daha düşük olması, hastalarının Türk Diabet Cemiyeti tarafından düzenli takip edilen hastalardan seçilmesi, yöremize kıyasla sosyo-ekonomik, çevresel ve hijyenik koşulların daha düzeyli olmasıyla ilişkili olabilir.

Diabetik dermatozların kadınlarda ya da erkeklerde daha sık görüldüğü fikrini ileri süren çalışmalar vardır (4,55).

Biz çalışmamızda kadın ve erkek hastalar arasında deri belirti/tilerinin görülme sıklığı açısından önemli bir farklılık tespit etmedik ($P>0.05$).

Çalışmamız sırasında diabetiklerde en sık rastlanan deri belirti ve hastalıkları sıklık sırasıyla, kandidal enfeksiyonlar (%52.50), alopesi (%35.83), kserozis (%34.17), dermatofit enfeksiyonları (%25.83), bakteriyel enfeksiyonlar (%25.00), sistemik pruritus (%20.83), viral enfeksiyonlar (%17.50), diabetik dermopati (%15.00), lokalize pruritus (%12.50) idi.

Diabetle ilişkili olduğu ileri sürülen deri hastalıklarından vitiligo, akantozis nigrikans, sklerödem gibi hastalıklara hiç rastlamadık.

Dawber ve arkadaşları 520 erişkin diabetli hastanın 25'inde (%4.8) vitiligo saptamışlardır (20). Aynı toplumun genelinde vitiligo insidansı ise %0.7-1 olarak verilmiştir (64).

Macaron ve arkadaşları 300 juvenil diabetli hastanın 5'inde (%1.6) vitiligo tespit etmişlerdir (44). Lerner'in klasik çalışmasıyla non-diabetik çocuklarda vitiligo insidansı %0.35-0.5 olarak saptanmıştır (64).

Dr.S.Barış, 500 diabetli hastayı içeren serisinde 3 (%0.6) vitiligo vakası tespit etmiştir (4). Dr.S.Küçükoglu 150 diabetli hastanın 1'inde (%0.66) vitiligo saptamıştır (42).

Akantozis nigrikansın genellikle insüline rezistans gösteren ve artmış insülin seviyeleri olan diabetiklerde

görüldüğü vurgulanmıştır (26,64).Çalışma grubumuzda bu koşula uyan herhangi bir vakaya rastlamadık.

Diabetlilerde seyrinin uzun olması nedeniyle rastlama şansı doğabilecek sklerödem tablosu da 120 kişilik diabetli hasta grubunda hiç rastlamadığımız bir hastalıktı.

Bu nadir birlikteliklerin gösterilmesi daha geniş sayıda olgu içeren çalışmalara ihtiyaç göstermektedir.

DM'lu hastalarda bakteriyel enfeksiyonların görülme sıklığı yüksek olarak bildirilmektedir (8,68).Çalışmamızda diabetli hasta grubumuzun %25'inde çeşitli bakteriyel enfeksiyon tipleri saptadık.Bu oran kontrol grubunda saptadığımız %10'luk oranla karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklılık gösteriyordu ($P<0.01$).Diabetli hasta içeren serilerinde Dr.S.Barış %12.8 (4),Dr.S.Küçükoglu %6.66 (42), Dr.A.Köşlü %3.8 (40), Dr.N.Atmanoğlu %18 (3),A.Montognani ve arkadaşları %9.6 (46) oranında bakteriyel enfeksiyon saptamışlardır.Bizim saptadığımız oran literatürde rastladığımız oranların hepsinden daha yüksekti.Bu farklılığın,yöremizin sosyo-ekonomik,çevresel ve hijyenik koşullar yönünden,diger çalışmaların yapıldığı yörelere göre daha düşük düzeyde olmasından,ayrıca diabetli hastaların düzenli bir endokrinolojik takibinin yapılamamasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

DM'lu hastalarda dermatofit enfeksiyonlarının görülme sıklığı (%25.83),kontrol grubundan (%13) önemli ölçüde farklılık gösteriyordu ($P<0.01$).Dr.S.Barış %22, Dr.S.Küçükoglu %20.66 oranında dermatofit enfeksiyonuna

rastlamıştır (4,42). 41 IDDM'lu çocuk hastayı içeren bir çalışmada da %5.8 oranında dermatofit enfeksiyonu saptanmıştır (46).Çalışmamızda bulduğumuz oran ilk iki orana yakın görülmektedir. DM'un varlığının dermatofit enfeksiyonlarına zemin hazırladığının bilinmesine karşılık kaynaklarda sıklığın rakamla ifadesine rastlanamamaktadır (64,68).Literatürde diabetin süresiyle mikotik organizmalardan etkilenme derecesi arasında pozitif bir korelasyonun varlığı da vurgulanmaktadır (29).

Kandida enfeksiyonlarına kontrol grubunda %10 oranında rastlarken diabetli hastalarda bundan önemli ölçüde farklılık gösteren bir oran bulduk (%52.50) ($P<0.001$).

Birden fazla kandidal enfeksiyon tipinin birarada görüldüğü hastaların,kandidal enfeksiyon bulunan hastalar içinde %25.39'luk bir oran oluşturduğunu gördük.

Literatürde diabetiklerde kandidal enfeksiyon görülme sıklığı sekresyonlarda artmış olan glikoz içeriğinin maya gelişimini hızlandırmasıyla açıklanmaktadır (38,73). Oral kandidiyazisle ilgili bazı çalışmalar dışında diğer kandidal enfeksiyonların sıklığının rakamsal ifadesine rastlamadık.

Tapper-Jones ve arkadaşlarının yaptığı 50 diabetli hastayı içeren seride 3 (%6) hastada kronik oral kandidiyazis saptanmıştır (66).Biz bir hastamızda (%0.83) oral kandidiyazis saptadık.Tapper-Jones ve arkadaşları çalışmalarında imprint kültür yöntemi kullanmışlar.Candida albicans yoğunluğunu ölçmek için ağız içinde 12 ayrı bölgeden

kültür almışlardır.Ayrıca lokal faktörlerden sigara içimi, ağız içi aperey (diş protezi) kullanımı da dikkate alınarak değerlendirme yapılmıştır.Bizim,klinik görünümünden şüpheye düşülen vakalardan ve sadece lezyonlu bölgeden materyal almamız muhtemelen düşük oranda oral kandidiyazis saptamamıza neden oldu.

Tapper-Jones ve arkadaşları,çalışmalarının sonucunda diabetiklerde candida albicans'ın ağız içinde daha fazla kolonizasyon gösterdiklerini,dişleri sağlam olan diabetiklerde candida sayısının normal sınırlarda olduğunu,bunun da çiğneme hareketleri,tükrük akımı,epitelyal deskuamasyonla sağlandığını belirtmişlerdir.Bir araya gelen lokal faktörlerin kümülatif etkileriyle diabetli hasta grubunda candida albicans popülasyonu oluştuğuna karar vermişlerdir (66).

Diğer bir çalışmada da,kandida enfeksiyonların hiperglisemiyle ilişkisi araştırılmış,kandida kolonizasyon oranıyla kan glikoz seviyeleri arasında ilişki kurulamamıştır.Diabetik ketoasidozla da bir bağlantı saptanamamıştır (5).

Çalışmamızda diabetli kadın hastalarımızın 20'sinde (%30.76) vajinal kandidiyazis saptadık.Pruritus vulva yakınması olan vakaların hemen hemen hepsinde kandidiyazis mevcuttu.Literatürde de pruritus vulva'nın büyük sıklıkta kandidal enfeksiyonla birlikte olduğu ifade edilmektedir (45).Diabetik kadınların yaklaşık %50'sinde kandidal vulvo-vajinit görülebildiği de bildirilmektedir (64).

Diabetiklerde virütik enfeksiyonlardan herpes zoster ve herpes simpleksin sık görüldüğü ve daha çok nekrotik tipte seyrettiğine dair görüşler mevcuttur (4,13). Herpes zosterli hastalar arasında DM'lu hastalar fazla miktarda rapor edilmiştir. Herpes zoster ve DM toplumda sık görülen hastalıklar olduğundan bazı birlikteliklerin şans eseri olabileceği de ifade edilmiştir (57).

Çalışmamızda diabetli hastalarımızın %17.50'sinde viral enfeksiyon saptadık. Kontrol grubunda bu oranı %15 olarak bulduk. İki grup arasında önemli bir farklılık yoktu ($P>0.05$). Viral enfeksiyon kapsamına herpes simpleks, herpes zoster enfeksiyonları ve verruka tipleri alınmıştı. Her iki grupta da en sık rekürren herpes simpleks enfeksiyonlarına rastladık. Diabetli grupta da, kontrol grubunda da bir herpes zoster vakası tespit ettik. Diabetli hastamızda herpes zosterin seyri bir özellik göstermedi.

İtalya'da Bologna Üniversitesinde yapılan, 1-12 yaş arası 41 IDDM'lu çocuk hastayı içeren bir çalışmada %43.90 oranında viral enfeksiyon saptanmıştır (46). Çalışma kapsamına herpes simpleks, herpes zoster enfeksiyonları, verrukalar ve molluskum contagiozum alınmıştır. Bu çalışmada da herpes simpleks enfeksiyonlarının insidansı yüksek bulunmuştur (46).

Diğer bir çalışmada da diabetli hastaların %2.77'sinde viral enfeksiyon görülmüş, kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermediği ortaya konmuştur (68).

Gerek diabetli hasta grubu, gerekse kontrol grubunda

viral enfeksiyon sıklığının yüksek bulunmasından, hastaların değerlendirilmeleri sırasında özellikle herpes simpleks enfeksiyonlarının retrograd oluşturulması ve çalışmaya bu şekilde dahil edilmesinin sorumlu olduğu inancındayız. Bu yola başvurmamızın nedeni de genellikle kısa süreli bir seyir gösteren bu tip enfeksiyonlarda kesin tanıya götürecek spesifik lezyonlu dönemin yakalanmasında güçlük olabileceği düşüncesiydi. Ayrıca viral enfeksiyon kapsamına verruka tiplerini de dahil etmemizin (ki diabetli hasta grubunda tüm viral enfeksiyonların %19.05'ni oluşturmaktaydı) bu oranı yüksettiği kanaatindeyiz. Yöremizde ateş, genel durum bozukluğuyla seyreden enfeksiyon hastalıklarının sıklığı da dikkate alındığında herpes simpleks enfeksiyonlarının yüksek sıklıkta görülmesi şaşırtıcı olmayacaktır.

Nekrobiyotik bozukluklardan NLD'un diabetlilerde görülme sıklığı klasik kitaplarda %0.3 olarak verilmiştir (2,45,64). Kadınlarda 3 kat daha fazla görüldüğü ifade edilen bu tablonun en sık 30-40 yaşları arasında görüldüğüne de dikkat çekilmektedir. Yaşlılarda ve çocuklarda da görülebileceği bildirilmiştir (2,4,48,64).

Kontrol grubunda hiç rastlamadığımız bu tabloya 120 diabetli hasta grubunda 1 (%0.83) vakada rastladık. Vakamız, 19 yaşında IDDM'lu bir erkek hastaydı. 41 IDDM'lu çocuk hastayı içeren bir çalışmada 2 NLD olgusu saptanmış (%4.87) (46). Dr.S.Barış, 500 diabetli hastanın birinde (%0.2) NLD saptamıştır (4). Birinci çalışmadaki %4.87'lik oranla, bizim

%0.83'lük oranımızı literatürde belirtilen %0.3'lük oranla karşılaştırmak,sınırlı sayıda hasta içeren gruplarla çalışıldığı için hatalı olacaktır.

Nekrobiyozisle seyreden bir diğer tablo olan DGA'nin diabetle ilişkisi açık değildir (7,26,45,64).DGA'si olan orta yaştaki hastaların büyük çoğunluğunda diabet insidansının yüksek olduğu ileri sürülmüşse de (31),daha geniş çalışmalar bu ilişkiyi desteklememiştir (64).Biz diabetli hasta grubumuzda 48 yaşında NIDDM'u olan bir erkek hastada granüloma annulare tespit ettik (%0.83).

Nadir görülen bu iki tabloya 120 kişilik grupta rastlamış olmamız bizim için büyük bir şanstı.

Her iki vakada da lokalizasyonların klasik olması dışında hastaların yaşı,cinsiyeti gibi özellikler literatür bilgilerimizle çok uyumlu değildi.Geniş serilerde saptanan bu özellikleri birer vakayla değerlendirmek hatalı olacaktır.

Diabetik dermopati,diabetlilerde sık görülen,fakat diabet için spesifik olmadığı düşünülen bir dermatozudur (56,64).Diabetli hasta grubumuzda 18 (%15.00) diabetik dermopati olgusuna rastladık.Değişik çalışmalarda %45,72 (19), %33.65 (41), %13.51 (50), %17 (6), %25.20 (4), %25.33 (42) oranında diabetik dermopati sıklığı bildirilmiştir.

Kontrol grubumuzda hiçbir hastada bu dermatozu düşündürecek bir bulguya rastlamadık.İki grup arasındaki fark önemli bulundu ($P<0.001$).Bazı araştırmacılar kontrol

gruplarında %12 (4), %6 (42), %13 (41) oranında diabetik dermopati saptadıklarını bildirmişler.Murphy, 52 kişilik kontrol grubunda diabetik dermopati tespit etmemiştir (50).

DDP insidansının retinopati,nöropati ve nefropatiyle korele olduğu ileri sürülmüştür (8,64).Lezyonların uzun süreli diabetlilerde daha sık görüldüğüne dikkat çekilmiştir (64).

Çalışmamızda,literatürde saptanan oranların çoğundan daha düşük bir oran elde etmiş olmamız,hastalarımızın %59.16'sında diabet süresinin 4 yıldan az olmasıyla açıklanabilir.Bazı yazarların dermatozun görülme sıklığının diabetin süresiyle ilişkili olmadığını savunmalarına rağmen (6,41,50),dermopatinin nöropati,nefropati,retinopati gibi kronik dejeneratif komplikasyonlarla korele olması (8,64),bunların da kısmen hastalığın süresiyle paralellik göstermesi (22),bu ilişkinin varolabileceğini vurgulamaktadır.

DDP'nin kadınlarda daha sık görüldüğü ifade edilen (8) bir kaynak dışında genel kanı dermatozun erkeklerde daha sık olduğu şeklindedir (2,22,45,56,64).Çalışmamızda bu dermatozun görülme sıklığı cinsiyet yönünden bir özellik arzetmiyordu.

Ksantoma,diabetiklerin %0.1'den daha azında görülen bir deri bulgusudur.Genellikle kontrolü iyi olmayan diabetiklerde görülür (64).Biz diabetli hasta grubunda %3.33, kontrol grubunda %1 oranında ksantoma saptadık.Ara- da önemli bir farklılık yoktu ($P>0.05$).Bir çalışmada %0.6

oranında ksantoma vakası bildirilmiştir (4).Gerek diabetli hasta grubu,gerekse kontrol grubunda ksantoma görülme sıklığı literatürdeki orandan yüksekti.Bu yükseklik beslenme alışkanlıklarıyla ilgili olabilir.

Diabetlilerin %10 kadarında görülebildiği ifade edilen (64),karotenodermi olgusuna diabetli hasta grubunda 4 (%3.33),kontrol grubunda 3 (%3) vakada rastladık.Arada önemli bir fark yoktu ($P>0.05$). 180 diabetli hastayı kapsayan bir çalışmada %0.55 (68), 150 kişilik bir diğer çalışmada da %11.33 (42) oranında karotenodermiye rastlanmıştır.Bu oranlar arasındaki farklılıkları değerlendirirken hastaların düzenli takip ve tedavi altında olup olmadıklarının,beslenme alışkanlıklarının dikkate alınması gerektiği kanısındayız.

1985'te Johan Toonstra ve M.D. Utrecht'in yaptığı bir yayında büllöz erüpsiyonların diabetlilerde nadiren geliştiği ve o ana kadar dünya literatürüne geçmiş 44 adet büllozis diabetikorum vakası olduğu ifade edilmiştir (67). Biz diabetli hastalarımızın 2'sinde (%1.67) büllöz erüpsiyon saptadık.iki vakada da büller alt ekstremitelere lokalize olup,bu durum literatür bilgilerimize uymaktaydı (2,8,22,26,45,48,56,64).

Huntley,büllozis diabetikorumun diabetlilerin %1'-inden azında görülen bir bulgu olduğunu ifade ederken (34), bir çalışmada da %2 oranında büllöz erüpsiyon bildirilmiştir (42).Bizim elde ettiğimiz oran bu değerler arasında yer almaktaydı.

Sistemik pruritus saptadığımız diabetli hastalarımızın sayısı 25'di (%20.83). Kontrol grubundan (%3) önemli ölçüde farklılık gösteriyordu ($P<0.001$). Derideki glikoz seviyesinin yüksekliği, ilaçlar, derinin kuruluğu, üremi ve sabunların aşırı kullanımıyla ilişkili olabileceği düşünülen (4) bu semptom diabet için spesifik kabul edilmemektedir (45,64). Daha çok pruritus vulva/ani gibi lokalize pruritus olguları diabete özgü olarak nitelendirilmektedir (45,64). Çalışmamızda pruritus vulva dışındaki lokalize pruritus vakaları tüm diabetiklerin %12.50'sini oluştuyordu. Kontrol grubundan da (%4) önemli ölçüde farklılık göstermekteydi ($P<0.05$).

Sistemik pruritus sıklığı değişik çalışmalarda %12.77 (68), %6.2 (4), %2.7 (52) olarak bulunmuştur. Pruritus vulva dışındaki lokalize pruritus olgularına bir çalışmada %7.7 (52) oranında rastlanmıştır.

Sistemik pruritus sıklığını tüm çalışmalardan daha fazla bulmamızda; yöremizin sıcak ve kurak bir iklime sahip olması, bunun da deri kuruluğunu artırarak kaşıntı eşiğini düşürmesi etken olabilir.

Yumuşak fibromların bir türü olan akrokordona 120 diabetli hastanın 7'sinde (%5.83) rastladık. Kontrol grubunda da 2 (%2) akrokordonlu olgu mevcuttu. İki grup arasındaki fark önemli değildi ($P>0.05$). Diabetli hastalarda akrokordon görülme sıklığını belirten bir çalışmaya rastlamadık. Genellikle akrokordonlu hastalarda aşikar diabet ve oral glikoz tolerans testi bozukluğu

araştırılmıştır. Margolis ve arkadaşları akrokordonlu hastalarda %72.3 oranında aşikar diabet %12.7 oranında glikoz tolerans testi bozukluğu saptamışlardır (1,35).Sırasıyla aynı oranları Kahana ve arkadaşları %30.5, %10.1 olarak bulmuşlardır (1).

Akrokordon tespit ettiğimiz diabetli hastalarımızın tümü Tip II DM'lu olup çoğu kadın hastalardı. Literatürde de daha çok kadınlarda görüldüğü ifade edilmiştir (1,35).

Kserozis tablosuna diabetli hasta grubunda %34.17, kontrol grubunda %8 oranında rastladık.Aradaki fark önemliydi ($P<0.001$). 180 diabetli hastayı içeren bir çalışmada %12.77 oranında kserozis olgusu saptanmıştır (68).Daha çok nöropatiyle açıklanan bu tabloya yörenin sıcak ve kurak ikliminin de etkisiyle,yüksek oranda rastladığımız düşüncesindeyiz.

Diabetli hastalarımızdan 3'ünde (%2.50) sklerodaktili (dijital sklerozis) saptadık.Literatürde %17.77 (68), %8 (42) oranlarında sklerodaktili saptanan çalışmalar vardı.

Diffüz alopesi,alopesi areata şeklindeki kıl bozukluklarının görülme sıklığı diabetli hasta grubunda %35.83, kontrol grubunda %35'di.Arada önemli bir fark bulunmadı ($P>0.05$).

Diabetli hastalarımızdan 7'sinde (%5.83) ülserasyon/mal perforan görüldü.Kontrol grubunda bu bulguya rastlanmadı.Vakaların 5'i kadın 2'si erkekti.Hepsi Tip II DM'luydu. İki ayrı çalışmada diabetli hastalarda %6.66

(42), %2 (4) oranında ülserasyon görüldüğü bildirilmiştir.

62 yaşındaki Tip II DM'lu bir kadın hastamızda diabetik gangrene bağlı amputasyon saptadık (%0.83).

Sonuç olarak,kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek sıklıkta görüldüğünü tespit ettiğimiz dermatofit enfeksiyonları,kandidal enfeksiyonlar,bakteriyel enfeksiyonlar ve bunların özellikle tedaviye dirençli olan ve nüks gösteren tiplerinde diabetik dermopati,sistemik pruritus,pruritus vulva/ani,kserozis,NLD,DGA, bül varlığında DM'un düşünülmesi ve araştırılması gerektiğini savunmaktayız.

Diabetli olduğu kesinleşen vakaların da düzenli takip ve tedavi altına alınması,hastaların hastalıkları konusunda eğitilmesi,dejeneratif komplikasyonların gelişmesinin mümkün olduğunca geciktirilip engellenmesi ve sakatlıkların önlenmesi konusunda biz dermatologların Endokrinoloji,Ortopedi,Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon klinikleri ile iş birliği içinde olmamızın sağlanması gerektiği inancındayız.

Yöremizde sosyo-ekonomik,hijyenik koşulların iyileştirilmesi konusunda gösterilecek çabaların da diabetin seyrinde görülen diğer komplikasyonlar gibi dermatolojik komplikasyonları da azaltacağı düşüncesini taşımaktayız.

SONUÇ

Çalışmamızda kandida enfeksiyonları, dermatofit enfeksiyonları, bakteriyel enfeksiyonlar, kserozis, sistemik pruritus, lokalize pruritus, diabetik dermopati, diabetlilerde en sık görülen deri belirtileri ve hastalıkları olup kontrol grubunda önemli ölçüde farklılık gösteriyordu.

Yine diabetli hasta grubunda alopesi ve viral enfeksiyon olgularına oldukça sık rastlamamıza rağmen kontrol grubundan önemli derecede bir farklılık tespit edemedik.

Ksantoma diabetikorum, karotenodermi, akrokordon her iki grupta birbirine yakın sıklıkta görüldü. Arada önemli bir farklılık yoktu.

Diabetle ilişkili olduğu ileri sürülen deri hastalıklarından vitiligo, akantozis nigrikans, sklerödem gibi dermatozlara hiç rastlamadık.

120 DM'lu hastayı içeren çalışma grubumuzda 1 nekrobiyozis lipoidika diabetikorum, 1 granüloma annulare, 2 diabetik bül, 3 adet de sklerodaktili olgusu mevcuttu. Kontrol grubunda bu bulgulara rastlamadık.

Diabetli hastalarımızın 7'sinde ülserasyon/mal perforan mevcudiyeti görüldü. 1 hastamızda da diabetik gangrene bağlı amputasyon tespit ettik.

ÖZET

Bu çalışmada Fakültemizce takip edilen 120 DM'lu hasta deri bulguları yönünden araştırıldı. Benzer yaş ve cinsiyet dağılımı gösteren, diabeti olmayan 100 kişi de kontrol grubu olarak alındı.

Diabetli hastaların %92.5'inde, kontrol grubundaki vakaların da %51'inde çeşitli deri belirtileri ve hastalıkları saptandı.

DM'lu hastalarda kandidal enfeksiyonlar %52.50, alopesi %35.83, kserozis %34.17, dermatofit enfeksiyonları %25.83, bakteriyel enfeksiyonlar %25.00, sistemik pruritus %20.83, viral enfeksiyonlar %17.50, diabetik dermopati %15.00, lokalize pruritus %12.50, akrokordon %5.83, ülserasyon %5.83, ksantoma diabetikorum %3.33, karotenodermi %3.33, sklerodaktili %2.50, diabetik bül %1.67, NLD %0.83, DGA %0.83, amputasyon %0.83 oranında tespit edildi.

Kontrol grubunda ise kandidal enfeksiyonlar %10, alopesi %35, kserozis %8, dermatofit enfeksiyonları %13, bakteriyel enfeksiyonlar %10, sistemik pruritus %3, viral enfeksiyonlar %15, lokalize pruritus %4, akrokordon %2, ksantoma %1, karotenodermi %3 oranında görüldü. Diabetik dermopati, bül, sklerodaktili, NLD, DGA, ülserasyon ve amputasyon vakası tespit edilmedi.

Vitiligo, akantozis nigrikans ve sklerödem her iki grupta da hiç rastlamadığımız dermatozlardı.

Diabetli hastalarımızda dermatofit enfeksiyonları, kandidal enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, diabetik dermopati, sistemik ve lokalize pruritus, kserozis görölme sıklığı kontrol grubundan önemli derecede yüksekti. Bu yüksek sıklığa diabetli hastaların düzenli takip ve tedavilerinin yapılamamasının, sosyo-ekonomik, hijyenik koşulların yüksek düzeyde olmamasının, sıcak ve kurak bir iklimin hüküm sürmesinin yol açtığı inancındayız.

Viral enfeksiyonlar, ksantoma diabetikorum, karotenodermi, akrokordon, alopesi görölme sıklığı açısından iki grup arasında önemli bir farklılık saptanmadı.

Nadir birlikteliklerin gösterilmesinin de daha geniş sayıda hasta içeren çalışma grupları gerektirdiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1-Agarwal J.K.,Nigam P.K.:Acrochordon:A Cutaneous sign of carbohydrate intolerance.Australas J Dermatol 28:132-133, 1987.
- 2-Arnold H.L.,Odom R.,James W.D.:Andrew's Disease of the Skin. 8th Edition.Philadelphia,WB Saunders Company, 611-614, 1990.
- 3-Atmanoğlu N.,Erçay M.:Dermatozlu 100 diabetik olgumuzda görülen klinik bulgular.XI.Ulusal Dermatoloji Kongresi, Samsun,Tebliğler kitabı 247-251, 1986.
- 4-Bariş S.:Diabetik Dermopati,Uzmanlık tezi İstanbul,1984.
- 5-Bartholomew A.G.,Rodu B.,Bell D.S.:Oral Candidiasis in patients with diabetes mellitus: A thorough analysis. Diabetes Care 10 (5):607-612, 1987.
- 6-Bauer M.,Levan N.: Diabetic dermangiopathy.Br J Derm 83:528, 1970.
- 7-Binazzi M.,Simonetti V.:Granuloma Annulare,Necrobiosis Lipoidica and diabetic disease.International Journal of Dermatology 27:576-579, 1988.
- 8-Boyd S.G.,Innes S.M.,Campbell I.W.:Skin manifestations of diabetes mellitus.Practitioner 226:253-264, 1982.
- 9-Braverman I.M.: Cutaneous manifestations of diabetes mellitus.Med Clin North Am 55:1015, 1971.
- 10-Braverman I.M.,Yen A.K.: Ultrastructural abnormalities of the microvasculature and elastic fibres in the skin of juvenile diabetics.J Invest Dermatol 82:270-274,1984.

- 11-Burghen G.A.,Givens J.R.,Kitabchi A.E.:Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease.J Clin Endocrinol Metabol 50:113-116, 1980.
- 12-Burton J.L.:Thick skin and stiff joints in insulin dependent diabetes mellitus.Br J Dermatol 106 (3): 369-371, 1982.
- 13-Calandra P.,Lisi P.:Skin and diabetes-II.Incidence of diabetes in a group of patients with herpes zoster.Ital Gen Rev Dermatol 11:207-213, 1974.
- 14-Camerini Davlos R.A. et al.:Drug induced reversal of early diabetic microangiopathy.N Engl J Med 309:1551, 1983.
- 15-Catterall R.C.F.:The diabetic foot.Br J Hosp Med 7:224, 1972.
- 16-Charles R.,Schuman M.D.:Foot disorders in diabetics. Post Graduate Medicine 74:109-113, 1983.
- 17-Collier A.,Patrick A.W.: Relationship of skin thickness to duration of diabetes,glycemic control and diabetic complications in male IDDM patients.Diabetes Care 5: 309-312, 1989.
- 18-Dahl M.V.,Ullman S.,Goltz R.W.: Vasculitis in granuloma annulare:Histopathology and direct immunofluorescence. Arch Dermatol 113:463, 1977.
- 19-Danowski T.S.,Sabeh G.:Shin Spots and Diabetes Mellitus. Amer J Med Sci 251:570, 1966.

- 20-Dawber R.P., Bleeher S.S.,Vallane O.J.:Vitiligo and diabetes mellitus. Br J Dermatol 84:600, 1971.
- 21-Flier J.S.:Metabolic importance of acanthosis nigricans. Arch Dermatol 121:193-194, 1985.
- 22-Freinkel R.K.,Freinkel N.:Cutaneous Manifestations of Endocrine Disorders.Dermatology in General Medicine, 3th Edition.New York, McGraw-Hill Book Company, 2073-2081, 1987.
- 23-Gange R.W.,Black M.M.,Carrington P.:Defective neutrophil migration in granuloma annulare, necrobiosis lipoidica and sarcoidosis.Arch Dermatol 115:32, 1979.
- 24-Glynn R.J.,Carr E.K.:Foot ulcers in previously undiagnosed DM.Br Med J 300:1046-1047, 1990.
- 25-Goldstein S.,Moerman E.J.,Soeldner J.S.: Diabetes mellitus and genetic prediabetes: Decreased replicative capacity of culture skin fibroblasts.J Clin Invest 63:358, 1979.
- 26-Goodfield M.J.D.,Millard L.G.:The Skin in diabetes mellitus.Diabetologia 31 (8):565-575, 1988.
- 27-Goodfield M.J.D.,Millard L.G.: Bullosis Diabeticorum. J Am Acad Derm 6:1292-1294, 1986.
- 28-Goodson W.Y.,Hunt T.K.: Wound healing and the diabetic patient. Surg Gynecol Obstet 149:600, 1979.
- 29-Greene R.A.,Scher R.K.:Nail changes associated with diabetes mellitus.J Am Acad Dermatol 16:1015-1021, 1987.

- 30-Griffiths G.D., Wieman T.J.: The Influence of Renal function on diabetic foot ulceration. Arch Surg 125: 1567-1569, 1990.
- 31-Haim S., Friedman B.R., Haim N., Shatrir A.: Carbohydrate tolerance in patients with granuloma annulare. Br J Dermatol 88:447, 1973.
- 32-Halevy S., Zamir R., Gazit E., Feuerman E.J.: HLA system in relation to carbohydrate metabolism in lichen planus. Br J Dermatol 100:683, 1979.
- 33-Howard B.V., Fields R.M., Mott D.M.: Diabetes and Cell growth: Lack of differences in growth characteristics of fibroblasts from diabetic and non-diabetic Pima Indians. Diabetes 29:119, 1980.
- 34-Huntley A.C.: Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Ibid Unit 4-10, 1987.
- 35-Kahana M., Grossman E., Feinstein A., Ronnen M., Cohen M., Millet M.S.: Skin tags: A cutaneous marker for diabetes mellitus. Acta Derm Venereol 67:175-177, 1987.
- 36-Kahn C.R., Baird K.L., Flier J.S.: Insulin receptors, receptor antibodies and the mechanism of insulin action. Recent Prog Horm Res 37:477-538, 1981.
- 37-Kilo C., Volger N., Williamson J.R.: Muscle capillary basement membrane changes related to aging and to diabetes mellitus. Diabetes 21:881, 1972.
- 38-Knight L., Fletcher J.: Growth of candida albicans in saliva: Stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids and diabetes mellitus. J Infect

Dis 123:371, 1971.

- 39-Kohn R.R., Hamlin C.R.: Genetic effects on aging of collagen with special reference to diabetes mellitus. Birth Defects 14:387, 1978.
- 40-Köşlü A.: 100 Piyodermit Vakasında Karbonhidrat Tolerans Bozukluğunun İncelenmesi. Prediabet ve Latent Diabet Durumunun Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi İstanbul, 1973.
- 41-Kresbach H., Kerl H.: Pretibiale atrophische pigmentflecke. Der Hautarzt 23:59, 1972.
- 42-Küçüköğlu S.: Diabette Deri Bulguları, Uzmanlık Tezi İstanbul, 1991.
- 43-Lowe N.: Carbohydrate metabolism in lichen planus. Br J Dermatol 95:9, 1976.
- 44-Macaron C., Winter R.J., Traisman H.S.: Vitiligo and juvenile diabetes mellitus. Arch Dermatol 113:1515, 1977.
- 45-Mendelsohn S., Verbov J.: Diabetes and the Skin. The Br J Clin Practice 37:85-94, 1983.
- 46-Montagnani A., Tosti A., Patrizi A., Salardi S., Cacciari E.: Diabetes Mellitus and Skin Diseases in Childhood. Dermatologica 170:65-68, 1985.
- 47-Montes L.F., Dobson H., Dodge B.G.: Erythrasma and diabetes mellitus. Arch Dermatol 99:674, 1979.
- 48-Moschella S.L.: Disease of nutrition and metabolism. Dermatology, (Ed: Moschella SL, Pillsbury DM, Hurley HJ). Philadelphia, WB Saunders Company, 1297-1302, 1975.
- 49-Mueller M.J., Diamond J.E.: Insensitivity, Limited joint mobility and plantar ulcers in patients with DM.

- Physical Therapy 8:453-459, 1989.
- 50-Murphy R.A.: Skin lesions in diabetic patients: the "spotted leg" syndrome. *Lahey Clin Bull* 3:955, 1965.
- 51-National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039, 1979.
- 52-Neilly J.B., Martin A., Simpson N., Maccuish A.C.: Pruritus in Diabetes Mellitus: Investigation of prevalence and correlation with Diabetes Control. *Diabetes Care* 9 (3): 273-275, 1986.
- 53-Ochard T.J., Atchinson R.W., Becker D., Rabin D., Eberhardt M., Kuller L.H., La Porte R.E., Cavander D.: Coxsackie infection and diabetes. *Lancet* ii:63, 1983.
- 54-Odetti P.R., Borgoglio A.: Prevention of diabetes-increased aging effect on rat collagen-linked fluorescence by Aminoguanidine and Rutin. *Diabetes* 39:796-801, 1990.
- 55-Onat F., Kutcan A.: Diabetes mellitus ile ilgili dermatozlar üzerinde araştırmalar. II. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Ankara 337-343, 1968.
- 56-Pye R.J., Black M., Weismann K.: Metabolic and Nutritional disorders. *Textbook of Dermatology, Fourth Edition* (Ed. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJB, Champion RH, Burton JL). London, Blackwell Scientific Publications, 2339-2342, 1986.
- 57-Ragozzino M.W., Melton L.J., Kurland L.T.: Herpes Zoster and diabetes mellitus: An epidemiological investigation. *J Chron Dis* 36 (7):501-505, 1983.

- 58-Raskin P.R. et al.: The effect of diabetic control on the width of skeletal muscle capillary basement membrane in patients with type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 309:1546, 1983.
- 59-Rosenbloom A.L.: Diabetic thick skin and stiff joints. *Diabetologia* 32:74-76, 1989.
- 60-Sabin J.A.: Bacterial infections in diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 91:481, 1974.
- 61-Schnider S.L., Kohn R.R.: Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and nonenzymatic glucosylation of human skin collagen. *J Clin Invest* 67:1630, 1981.
- 62-Seyahi V.: Enfeksiyon ve diabetes. *Diabet* 5:112-129, 1973.
- 63-Shuttleworth D., Weawind G.P., Braham-Brown R.A.C.: Acanthosis nigricans and diabetes mellitus in a patient with Klinefelter's syndrome: a reaction to methyltestosterone. *Clin Exp Dermatol* 12:288-290, 1987.
- 64-Sibbald R.G., Schachter R.K.: The Skin and Diabetes Mellitus. *International Journal of Dermatology* 9:567-584, 1984.
- 65-Somerville D.S., Lancaster S.: The aerobic cutaneous microflora of diabetic subjects. *Br J Dermatol* 89:395, 1973.
- 66-Tapper Jones L.M., Aldred M.J., Walker D.M., Hayes T.M.: Candidal infections and populations of candida albicans in mouths of diabetics. *J Clin Pathol* 34:706-711, 1981.
- 67-Toonstra J.: Bullosis diabeticorum. *J Am Acad Dermatol* 13:799-805, 1985.

- 68-Tüzün B.,Tüzün Y.,Yılmaz M.T.,Büyükdevrim A.S.: Diabete Mellitusda Deri Bulguları.Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 24 (4):281-287, 1990.
- 69-Ullman S.,Dahl M.V.:Necrobiosis lipodica: An immunofluorescent study.Arch Dermatol 113:1671, 1979.
- 70-Umbert P.,Belcher R.W.,Winkelman R.K.:Lymphokines (MIF) patients with sarcoidosis and cutaneous granuloma.Br J Dermatol 95:481, 1976.
- 71-Wilson-Jones E.:Necrobiosis lipoidica presenting on the face and scalp. Trans St. John's Hosp Dermatol Soc 57: 202, 1971.
- 72-Wilson R.M.:Neutrophil function in diabetes.Diabetic Med 3:509-512, 1986.
- 73-Witkowski A.J.,Parish L.C.:Candidiasis:The Isomorphic response.Acta Derm Venereol 65 (4):355-358, 1985.