



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK AYAK ÜLSERİ OLAN HASTALARDA
OSTEOPROTEGERİN DÜZEYLERİ, VASKÜLER
KALSİFİKASYON VE HASTALIĞIN ŞİDDETİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. İrfan ALİŞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. B. Tamer TETİKER

ADANA- 2019



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK AYAK ÜLSERİ OLAN HASTALARDA
OSTEOPROTEGERİN DÜZEYLERİ, VASKÜLER
KALSİFİKASYON VE HASTALIĞIN ŞİDDETİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. İrfan ALIŞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. B. Tamer TETİKER

**Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından
TTU-2018-10426 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar LİSTESİ.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	V
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Sınıflandırma	4
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Tanı	5
2.1.6. Komplikasyonlar.....	6
2.1.6.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	6
2.1.6.1.1. Diyabetik Retinopati	6
2.1.6.1.2. Diyabetik Nefropati	7
2.1.6.1.3. Diyabetik Nöropati	8
2.1.6.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	10
2.1.6.2.1. Kardiovasküler Hastalıklar	10
2.1.6.2.2. Serebrovasküler Hastalıklar	11
2.1.6.2.3. Periferik Damar Hastalığı	11
2.2. Diyabetik Ayak Ülseri	12
2.2.1. Tanım	12
2.2.2. Epidemiyoloji.....	12
2.2.3. Etiyoloji	13
2.2.3.1. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu	14
2.2.4. Sınıflandırma	15

2.2.5. Tedavi	16
2.3. Diyabetik Ayak Amputasyonları	17
2.4. Osteoprotegerin.....	18
2.5. Kalsiyum Skoru	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR	43
EKLER.....	52
Ek- 1. Etik Kurul Kararı	52
ÖZGEÇMİŞ	53

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1.	Katılımcıların demografik özellikleri 23
Tablo 2.	Diyabetik ayak yarası grubundaki ek hastalık oranları 24
Tablo 3.	Kontrol grubunda Osteoprotegerin korelasyonu 24
Tablo 4.	Hasta ve kontrol gruplarında çalışma parametrelerinin karşılaştırılması..... 26
Tablo 5.	Diyabetik ayak yarası ile cinsiyet, komorbideteler, komplikasyonlar arasındaki ilişki 27
Tablo 6.	Alt ekstremitte arteriel Ca skorunun ayak yarası olan ve olmayan diyabetiklerde kronik komplikasyonla ilişkisi 29
Tablo 7.	Diyabetik ayak yarası varlığına göre, Osteoprotegerin düzeyi karşılaştırmaları 31
Tablo 8.	Ayak yarası olanlarda alt ekstremitte arteriel Ca skoru, Osteoprotegerin düzeyi korelasyonları 32
Tablo 9.	Ayak yarası olmayanlarda alt ekstremitte arteriel Ca skoru, Osteoprotegerin korelasyonları 33
Tablo 10.	Diyabetik ayak yarası olan hastaların Wagner klasifikasyonuna göre Osteoprotegerin değerleri..... 34
Tablo 11.	Diyabetik ayak yarası olan hastaların Wagner klasifikasyonuna göre alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sağ) değerleri 34
Tablo 12.	Diyabetik ayak yarası olan hastaların Wagner klasifikasyonuna göre alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sol) değerleri 34
Tablo 13.	Minör ve majör amputasyon arasında serum Osteoprotegerin düzeyi karşılaştırması 36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Çalışma grupları arasında Osteroprotegerin dağılımı	25
Şekil 2. Çalışma grupları arasındaki alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sağ) düzeyleri dağılımı..	28
Şekil 3. Çalışma grupları arasındaki alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sol) düzeyleri dağılımı..	28
Şekil 4. Diyabetik ayak yarası olanlarda cinsiyete göre alt ekstremitte arteriel Ca skorları (sağ).....	30
Şekil 5. Diyabetik ayak yarası olanlarda cinsiyete göre alt ekstremitte arteriel Ca skorları (sol).....	30
Şekil 6. Diyabetik ayak yarası olan hastalarda Osteoprotegerin ile alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sağ) arasındaki korelasyon grafiği	35
Şekil 7. Diyabetik ayak yarası olan hastalarda Osteoprotegerin ile alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sol) arasındaki korelasyon grafiği	35

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABI	: Bilek- Önkol İndeksi
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ATP	: Adenozin Trifosfat
AVR	: Aort Kapak Replasmanı
BUN	: Kan Üre Azotu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C- Reaktif Protein
DG	: Direk Grafi
DM	: Diabetes Mellitus
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLUT- 4	: Glukoz taşıyıcısı- 4
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin (%)
HG	: Hemoglobin
HTC	: Hematokrit
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HPL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
HU	: Haunsfield Ünite
İAA	: İnsülin Otoantikor
ICA	: Adacık hücre otoantikoru
IDF	: Uluslararası Diyabet Cemiyeti
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KTS	: Karpal Tünel Sendromu
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MODY	: Gençlerdeki Erişkin Tip Diyabet
NO	: Nitrik Oksit
NPDR	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
OAD	: Oral Antidiyabetik
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
ON	: Otonom Nöropati
OPG	: Osteoprotegerin
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PTH	: Paratiroid Hormon
ROM	: Reaktif Oksijen Metabolitleri
SVO	: Serebrovasküler Olay
Tc PO2	: Transkutanöz Parsiyel Oksijen Basıncı
TG	: Trigliserid
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TNFR	: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
USG	: Ultrasonografi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

ÖZET

Diyabetik Ayak Ülseri Olan Hastalarda Osteoprotegerin düzeyleri, Vasküler Kalsifikasyon ve Hastalığın Şiddeti Üzerine Etkisi

Amaç: Diyabetik ayak ülseri, hastanede kalış süresi uzunluğu, maliyeti, mortalite ve morbiditenin yüksekliği gibi nedenlerden dolayı en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Kemik başta olmak üzere endotel ve düz kas hücreleri de dahil birçok dokudan salgılanan Osteoprotegerin (OPG), tümör nekroz faktörü reseptör süper ailesine ait bir glikoproteindir. Bu çalışma, diyabetik ayak yarası olanlarda OPG'nin arteriel kalsifikasyon ve hastalığın şiddeti üzerine olan etkisini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Hastanemiz Endokrin kliniğine başvuran 30 diyabetik ayak yarası olan, 27 diyabeti olup ayak yarası olmayan ve 28 kontrol grubu erişkin hasta dahil edilmiştir. Hastalardan alınan serum OPG düzeyi ELİSA kitleri ile çalışılmış ve hastalardan eşzamanlı olarak HbA1c, lipid paneli, CRP, hemogram, BUN, kreatinin, ALT, 25-OH-VİTD3, ca, inorganik fosfor ve idrar örneklerinden spot idrardan protein/kreatin bakılmıştır. Bunların yanında, hastaların Anamnezle demografik bilgileri, kilo, ek hastalık varlığı, DM tipi ve süresi, kullandığı ilaçlar, sigara/alkol kullanım durumu, mikrovasküler/makrovasküler komplikasyon varlığı bilgileri kayıt altına alınmıştır. Arteriel kalsifikasyonunu değerlendirmek amacıyla, ayak/ayakbileği çok kesitli BT ile Ca skorları da hesaplanmıştır.

Bulgular: Diyabetik ayak yarası olanlarda mikrovasküler/makrovasküler komplikasyonlar daha yüksek saptanmıştır. Diyabetik ayak yarası olanlarda koroner arter hastalığının (KAH) varlığı, ilaç kullanımı ve CRP ile OPG arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Diyabetik ayak yarası olanlarda OPG ve alt ekstremitte Ca skoru ayak yarası olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Ancak hastalığın şiddetini değerlendirmede kullandığımız Wagner klasifikasyonu ile OPG düzeyi ve Ca skoru arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar sözcükler: Diyabetik ayak, Osteoprotegerin, Vasküler kalsifikasyon

ABSTRACT

The Relationship Between Osteoprotegerin Levels Vascular Calcification and Severity of Disease in Patients with Diabetic Foot Ulcer

Aim: Diabetic foot ulcer is one of the most important public health problems due to reasons such as length of hospital stay, cost, mortality and high morbidity. Osteoprotegerin (OPG) is a glycoprotein of the tumor necrosis factor receptor superfamily that is secreted from many tissues, including bone and endothelial and smooth muscle cells. This study aims to investigate the effect of OPG on arterial calcification and severity of the disease in patients with diabetic foot injury.

Material and Method: In this study, 30 patients with diabetic foot ulcer, 27 diabetic patients with no diabetic foot ulcer and 28 control group adults admitted to our hospital Endocrine Clinic were included. The OPG gene was measured in the serum samples taken from the patients using ELISA kits and at the same time, patients' HbA1c, lipid panel, CRP(c-reactive protein), hemogram, BUN(Blood Urea Nitrogen), creatinine, ALT(alanineaminotransferase), 25-OH-VITD3, calcium, inorganic phosphorus and the ratio of protein to creatinine were measured in spot urine, simultaneously. Additionally, the patients' anemnesis demographic information, weight, back ground information, presence of additional disease, type and duration of DM, drugs used, smoking/alcohol use status, microvascular/macrovascular complications were recorded. Ca score (Calcium score) was also calculated by foot/ankle multislice CT to assess arterial calcification.

Results: Microvascular/macrovascular complications were revealed higher in patients with diabetic foot ulcer compared to the controls. There was a significant relationship between OPG levels and the presence of coronary artery disease, drug use and CRP levels of patients with diabetic foot ulcer.

Conclusion: The relationship between OPG level and lower extremity Ca score was determined significantly higher in patients with diabetic foot ulcer compared to the controls without foot ulcer. However, the relationship between the Wagner classification used for evaluating the severity of the disease and the OPG level and Ca score was not found statistically significant.

Keywords: Diabeticfoot, Osteoprotegerin, Vascular calcification

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) tüm dünyada sık görülen, insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin etkisindeki bozukluk ve buna bağlı organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren arter sklerozu ile seyreden kronik bir metabolizma hastalığıdır. Oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin keşfiyle diyabetli bireylerin yaşam süreleri belirgin olarak uzamıştır. Bu sebeple, diyabetli bireylerin yaşam süresinin artmasına bağlı gelişen kronik komplikasyonların görülme sıklığı da artmıştır.¹

Diyabetik Ayak Ülseri, diyabetik nöropati ve vasküler yetersizliğe enfeksiyonun da eşlik etmesi sonucu ortaya çıkan ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir kronik komplikasyondur. Tüm diyabet hastalarının % 10-% 25'inde diyabetik ayak ülseri gelişme riski vardır. Travmatik olmayan ayak amputasyonlarının % 60'ını diyabetik ayak ülseri oluşturmaktadır.^{2,3} Diyabetik ayaklı olgularda amputasyon kararı ve seviyesi hastanın komorbiditeleri, performansı, doppler ultrasonografi bulguları ve klinik muayene sonuçlarıyla alınmakta olup halen objektif amputasyon kriterleri geliştirilememiştir.⁴ Amputasyonların % 24'ü topuk, % 6'sı ayak ortası, % 39'u diz altı, % 21'i diz üstü amputasyon şeklindedir.⁵ Diyabetik ayak lezyonlarının ABD'de yıllık maliyeti yaklaşık 200-500 milyon dolar olarak hesaplanmıştır. ABD'de yılda yaklaşık 50.000'den fazla amputasyon yapılmakta ve bunun maliyeti de yaklaşık 1 milyar dolar olarak bildirilmektedir.^{6,7,8} Tüm dünyada diyabetik ayak hastaları hastanede yatış süreleri, uzunluğu ve maliyeti ile morbidite ve mortalite açısından önemli bir sağlık sorunudur.

Periferik arter hastalığı ve nöropati diyabetik ayak yarasında ve buna bağlı amputasyonların gelişmesinde önemli bir komorbidite nedenidir. Bulgular başlıca sensöriyel olup ağrı hissi, vibrasyon hissi ve pozisyon duygusunda azalmaya neden olan bunun yanında diyabetik otonom nöropatiden dolayı terleme hissi bozukluğu, cilt kuruluğu, yüzeysel inflamasyon ve kronik dermatite neden olan diyabetik nöropati de diyabetik ayak gelişiminde çok önemlidir. Yani nöropati ve hipoksi diyabetik ayak oluşumunda önemli risk faktörleridir.

OPG, tümör nekroz faktörü reseptör süper ailesine ait bir glikoproteindir. OPG, nükleer faktör κ B ligandının reseptör aktivatörünün bir reseptörü olarak davranır ve böylece osteoklastogenezi inhibe eder.⁹⁻¹¹ OPG esas olarak kemik tarafından salgılanır, ama aynı zamanda endotel hücreleri ve düz kas hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli farklı dokular tarafından salgılanır.^{12,13} Son çalışmalar, OPG' nin vasküler hastalıkta önemli bir düzenleyici molekül olarak işlev gördüğünü ve göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalar OPG düzeyi ile koroner aterosklerozun şiddeti arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.^{14,15} Bu verilere dayanarak, OPG' nin aterosklerozda önemli bir rol oynadığı ve aterosklerozun bir belirteci olabileceği düşünülmektedir.

Kontrastsız çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile elde edilen Ca (kalsiyum) skorlaması olumsuz kardiovasküler olayların en güçlü göstergelerinden birisidir. Agatston ve arkadaşlarının yöntemi ile puanlanır.¹⁶ Agatston skoru, kalsifiye iç lezyonların maksimum BT zayıflamasından türetilen bir ağırlık faktörü ile çarpılan kalsiyumun iç dilim alanının bir toplamı olarak hesaplanır. Çalışmalar kalsiyum miktarı ile koroner aterosklerotik plak toplam miktarı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir.^{17,18}

Biz bu çalışma ile hem DM'a bağlı olarak yaygın görülen bir klinik sorun olan diyabetik ayağın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen OPG düzeyleri ile damar duvarı kalsifikasyonları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

DM, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insüline karşı doku cevabının mutlak ve göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır.¹⁹ Bunun sonucu olarak kronik hiperglisemi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz oluşur. İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçların keşfiyle diyabetli bireylerin yaşam süreleri belirgin uzamıştır. Yaşam süresinin artmasına bağlı gelişen kronik komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Aralık 2015'te güncellenen IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) verilerine göre; an itibariyle DM tanısına sahip 415 milyon erişkin olduğu belirtilmekte (215,2 milyonu erkek, 199,5 milyonu kadın), 2040 yılı itibariyle bu sayının 642 milyona ulaşması (328,4 milyonu erkek, 313,3 milyonu kadın) beklenmektedir. Yaklaşık olarak 11 erişkinden 1'inin DM tanısına sahip olup 2040'ta ise 10 erişkinden 1'inin diyabetli olacağı düşünülmektedir. Küresel sağlık harcamalarının %12'si, diyabete harcanıyor. (673 milyar ABD Doları) Her 6 saniyede 1 kişi olmak üzere toplam 5 milyon ölümün DM nedeniyle olduğu belirtilmektedir.²⁰

Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması olup 1997-1998 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından 24.788 kişinin katılımıyla yapılan TURDEP- I çalışmasında erişkin yaş nüfusta (≥ 19 yıl) Tip 2 diyabetin prevalansının % 7,2 ve bozulmuş glukoz toleransının (BGT) prevalansı % 6,7 olarak bildirilmiştir.²¹ 2010 yılında yapılan TURDEP- II çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve Tip 2 diyabet sıklığının geçen yıllarda önemli derecede arttığı ve % 13,7'ye, BGT'nin ise % 7,9'a vardığı görülmüştür.

2.1.3. Sınıflandırma

- Tip 1 DM (Beta hücre yıkımına bağlı, insülinin azlığı veya tamamen yokluğu)
- Tip 2 DM (İnsülin rezistansı zemininde progresif insülin sekresyon azlığı)
- Diğer durumlara bağlı spesifik DM tipleri (Monogenik DM- Neonatal DM/MODY, Ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç-kimyasal maddelere bağlı durumlar vb.)
- Gestasyonel DM (2-3. Trimester).²²

2.1.4. Etiyoloji

Pankreastan salgılanan endojen insülinin yetmezliğine bağlı olarak gelişen Tip 1 DM sıklıkla pankreas beta hücrelerinin idiyopatik (% 10) ve otoimmün (% 90) yıkımı ile gelişmektedir. Hastalık ani başlangıçlı olup immünolojik olarak beta hücrelerinin % 80-90'ı harap olduktan sonra klinik tablo ani olarak oluşur. Polidipsi, poliüri, kilo kaybı yakınmaları veya ketoasidoz koması ilk bulgu olabilir.

Tip 1 DM poligenetik bir eğilim gösterir. Genetik yatkınlığı olan çocukta genelde 5-15 yaşları arasında tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık hızla gelişmektedir. Tetik çeken olay nonspesifik viral enfeksiyonlar (özellikle kabakulak, konjenital rubella ve koksaki B), diyet, toksinler ve strestir. Büyük çoğunlukta ise otoimmün mekanizmayı başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Tip 1 DM antikorlarından adacık hücre antikorları (ICA) tanı esnasında % 60-90 saptanır. Tanıdan 2 yıl sonra % 80-90 kaybolmaktadır. İnsülin otoantikorları (IAA) prediyabet safhasında saptanmaktadır. Glutamik asid dekarboksilaz antikorları (ANTI-GAD) ise DM gelişimi ile en fazla ilişkisi olandır.

Tip 2 DM poligenik kalıtmı, başlamasında sıklıkla obezite ve sedanter yaşama ilişkin veya obezite olmadan da görülen insülin rezistansı bulunan, β hücresinin bu rezistansı kompanse etmek için rölatif olarak fazla insülin salgıladığı ve hastalık ilerledikçe insülin salgılama fonksiyonunda olası bir genetik defekt nedeniyle zaten bozukluk olan β hücresinin insülin salgılama kapasitesinin daha da azalır

hipergliseminin artarak muhtemelen beta hücre apoptozunu tetiklemek suretiyle kısır bir döngü yarattığı durumudur.²³

İnsülin dokuda spesifik reseptörüne bağlanır. Reseptörün intrasellüler parçası insülinin hücre içinde etkisini göstermesi için ilk basamak olan fosforilizasyon kaskadını başlatır. Bu fosforilizasyondan sonra insülin sinyalinin hücre içinde ulaşması gereken yerlere iletilmesinde belli bir düzeyde zayıflama hem obez hem de nonobez diyabetiklerde saptanmıştır. Bu durum diyabetik bireylerde insülin etkisinin postreseptör düzeyde bozukluk göstermesi olarak adlandırılır. Buna karşılık hücre içinde insülin sinyalinin tüm iletim mekanizmaları ve diyabette hangi düzeyde ne tür bir bozukluk olduğu tam olarak bilinmemektedir. İnsülinin kas hücresindeki en önemli görevi glukoz taşıyıcılarından biri olan ve iskelet kasında ve yağ dokusunda fazla miktarda bulunan GLUT-4 (Glukoz transporter-4) üzerinedir. GLUT-4 ortamdaki glukozu alıp hücre içine sokar. Hücre içine yeterli sinyali gönderemeyen insülin gerekli miktarda GLUT-4 translokasyonunu da sağlayamaz. Dolayısı ile kapillerlerdeki glukoz yeterli miktarda hücre içine giremez.

Beta hücresi normalde insülini bifazik olarak salgılar. Glukoz, aminoasit, serbest yağ asitleri ve gastrointestinal hormonların uyarısı sonucunda önce β hücresi içinde granüllerde bulunan insülin salgılanır, takiben uyarı yeni insülin sentezi ve salgılanmasına neden olur. Birinci faz insülin sekresyonu 10 dakika kadar sürer. Tip 2 DM'de insülin salınımının ilk fazı bozulur. Postprandiyal hipergliseminin nedeni de yetersiz olan erken faz insülin sekresyonudur. Hastalık ilerledikçe ikinci faz salınımında da yetersizlikler gelişir.²⁴

2.1.5. Tanı

Aşağıdaki kriterlerin en az 1'inin karşılanması DM tanısını koydurur;

- En az 2 ölçümde $AK\dot{S} \geq 126$ mg/ dl olması (En az 8 saat kalorili gıda alımı olmaksızın açlık olmalı)
- 75 gr. OGTT'de 2. saat $K\dot{S} \geq 200$ mg/ dl olması
- Klasik hiperglisemik semptomları olan bir kişide rastgele bakılan $K\dot{S} \geq 200$ mg/ dl olması
- $HbA1c \geq \% 6.5$ olması.²²

2.1.6. Komplikasyonlar

- **Akut (Metabolik) Komplikasyonlar:** (Hipoglisemi, Diyabetik Ketoasidoz, Hiperosmolar Non- Ketotik Koma)
- **Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar:** (Makrovasküler: Kardiyovasküler, Serebrovasküler, Periferik Damar Hastalıkları. Mikrovasküler: Retinopati, Nöropati, Nefropati, Diyabetik ayak)

2.1.6.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.1.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, tüm dünyada görme kaybının en büyük nedenlerinden biridir ve 25-74 yaş arasındaki hastalarda görme bozukluğunun başlıca sebebidir.²⁵ Diyabetik retinopatinin prevalansı diyabet süresi ile artmaktadır. Ek risk faktörleri arasında glisemik kontrol seviyesi, diyabetin tipi ve hipertansiyon (HT), sigara, dislipidemi gibi ilişkili durumların varlığı veya yokluğu yer alır.

Diabetik retinopati; Non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere iki grupta değerlendirilir. NPDR devresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, PDR devresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur.²⁶ NPDR'yi oluşturan lezyonlar: mikroanevrizmalar, mum alevi kanamaları, sert ve atılmış pamuk manzarası/yumuşak eksudalar, retinal ven dilatasyonu iken PDR'yi oluşturan lezyonlar: neovaskülarizasyon, fibröz doku oluşumu, vitreus içine kanama ve retina dekolmanıdır. Diyabetik hastaların herhangi bir evresinde görülen makula ödemi ise retinopatili hastalarda en önemli görme kaybı nedenidir.

Diyabetik retinopati yönetiminde, glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, yıllık göz muayenesi diyabet takibinde ihmal edilmemelidir. Önlenebilir bir komplikasyondur.

2.1.6.1.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetli bireylerde diyabetik nefropati önemli bir mortalite nedenidir. Ülkemizde kronik böbrek hastalığı (KBH) sıklığı % 15,7 olmakla birlikte KBH olgularında diyabet sıklığı % 32 olarak bulunmuştur.²⁷ Diyabetik böbrek hastalığı, karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile tanımlanır. Baskın yapısal değişiklikler arasında mezanjial genişleme, glomerüler bazal membran kalınlaşması, podosit yaralanması ve glomerüler skleroz yer almaktadır.²⁸⁻³⁰ Diyabetli bireylerde en sık diffüz glomeruloskleroz görülür ancak nodüler glomeruloskleroz (Kimmelstil-Wilson) daha karakteristiktir.

Diyabetik nefropati gelişim süreci Mogensen'in tanımladığı beş evreden geçer;

- Evre-1'de glomerüler hiperfiltrasyonda ılımlı artış ve böbreklerde hipertrofi mevcut olup, patolojik olarak glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik bulunmamaktadır.³¹
- Evre-2'de GFR normal aralığa iner, patolojik olarak glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezangiumda sınırlı ekspansiyondan ibaret morfolojik değişiklikler izlenir. Glisemik kontrollü çoğu hasta bu evreden 3. evreye geçmez, nefropati gelişimi geri döndürülebilir.³²
- Evre-3'te GFR normaldir. Mikroalbuminüriktir yani albümin atılımı 30-300 mg/24 saat arasındadır. Bu dönemde birçok hastada HT sınırına varmayan progresif kan basıncı artışı gözlenir. Protein kısıtlanmasının sağlandığı, iyi bir glisemik kontrol sağlanan ve ACE inhibitörleri verilen bireylerde mikroalbuminüri azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir.³¹⁻³³
- Evre-4'te proteinüri > 0,5 gr/ gün ile karakterizedir. Sıklıkla HT'da vardır. Sıkı kontrol sağlanamayan HT ile renal fonksiyon kaybı hızlanır. GFR'nin düşme hızı, ayda 1 ml/ dk'dır. Böbrekte morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır.^{19,31,32}
- Evre-5'te üremi gelişmesi ile birlikte sıvı retansiyonu gibi komplikasyonlar görülmeye başlar. Hemen hepsinde büyük damar kalsifikasyonları (Mönckeberg sklerozu) gelişir. GFR 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde renal replasman programına alınmalıdır.

2.1.6.1.3. Diyabetik Nöropati

Uluslararası verilerde diyabetik nöropati prevalansı % 10-90 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.³⁴ Diyabetik nöropati insidansının ise yılda yaklaşık % 2 olduğu bilinmektedir. Hipergliseminin derecesi ve süresi, nöropati gelişimi için bir risk faktörüdür, ciddi metabolik tedavi ile nöropati gelişimi önlenabilir veya geciktirilebilir. HbA1c değerlerinin her % 1'lik artışında nöropati gelişme riski yaklaşık % 10-15 oranında artış olmaktadır.^{35,36}

Genellikle nöropatiler simetrik olmasına rağmen fokal de olabilir ve beraberinde otonom sinir sistemini de etkileyebilir. En sık görülen nöropati formu distal duysal ve otonomik polinöropatidir. Mononöropatilerden ise en sık olarak karpal tünel sendromu (KTS) görülür.³⁷ Diyabetik nöropati patogenizinde genetik ve immunitenin yanında özellikle metabolik ve vasküler etkenler rol almaktadır.

Diyabetik nöropatinin tanımından beri çeşitli klasifikasyonlar öne sürülmüştür. En kabul gören ve pratik klasifikasyon Thomas tarafından ileri sürülen, nöropatilerin; simetrik polinöropati, fokal ve multipl fokal nöropatiler olarak ayrılmasıdır.³⁸

1) Kronik Progresif Distal Simetrik Polinöropati: Distal duysal ve sensorimotor polinöropati, diyabetik olgularda en sık ortaya çıkan sinsi başlangıçlı nöropati formudur. En erken duyu etkilenmesi ayak baş parmağında ortaya çıkar ve yukarı ilerler. Üst ekstremiteler daha nadir etkilenir.

A) Miks sensori-otonomik motor polinöropati: Diyabette en sık görülen nöropatidir. Genellikle simetrik tutulum vardır. Klasik “eldiven-çorap” tarzı duysal azalma veya kayıp meydana gelir. Reflekslerde zaman içinde kaybolma gelişirken, ilk kaybolan refleks aşıl tendon refleksidir.³⁹

B) Miks polinöropati varyantları:

Otonomik polinöropati: Duysal nöropatinin otonomik anormalliklerle birlikte olması nadir değildir, fakat semptomatik otonom nöropati (ON) nadirdir. Somatik sinir içindeki otonomik lifler organlara giden liflerden daha kolay tutulur. ON semptomu olmayan hastalarda kardiovasküler reflekslerde anormallikler saptanabilir ve bu diyabet tanısından çok kısa bir süre sonra gözlenebilir. Bu klinik tablo subklinik ON olarak tanımlanır.⁴⁰

Küçük (İnce) Lif Tipi (Ağrılı) Duysal Polinöropati: Sıklıkla derin ağrı, acı duyusu, yanma, batma, burkulma, spontan şimşekvari ağrı ve ağrı duyarlılığında artış (allodini) ile birlikte. Ağrı özellikle akşamları şiddetlenir.³⁹ Bu nöropatide; otonom dokulara karşı otoantikörler ve aktive T lenfositlerin varlığı ile olguların 1/3'ünde iritis saptanması, etyolojide otoimmunitiyi düşündürmektedir.^{41,42}

Büyük Lif Tipi (Ataksik ve Akrodistrofik) Duysal Polinöropati: Büyük çaplı liflerin hasarı; basınç, dokunma, vibrasyon ve eklem pozisyon duyuları ile derin tendon reflekslerinin kaybına götürür. Olgularda Romberg testi pozitif olup, klinik oldukça sinsiy veya hızlı gelişebilir.³⁸

C) Asemptomatik polinöropati: Bulguların alt ekstremitenin distalinde izlendiği ani ve belirgin kilo kaybını izleyen ciddi, geri dönüşü olmayan yanıcı ağrı ile karakterizedir. Sinir biyopsisinde bütün lifleri etkileyen akut aksonal bozulma bulgusu vardır. Buna bağlı anormal uyarılara sekonder ağrı gelişir. Yeterli diyabetik kontrol ve kilo alımı ile nöropatik semptomlar azaltılabilir.

2) Akut aksonal polinöropati:

A) Ağrı, kilo kaybı, kötü kontrolle (kaşeksik nöropati)

B) Ağrı, kilo kaybı, başarılı kontrol (insülin nöriti-tedavinin yaptığı polinöropati): İnsülinin tedaviye girmesinden sonra, insüline bağlı duysal nöropatinin arttığı gösterilmiştir.⁴¹ Etkilenen hastalarda alt ekstremitelerde distal duysal semptomlar gelişir. Diyabetik bireylerde normogliseminin sağlanmasında aterojen ve direk nörotoksik etkisi bulunan hiperinsülinizmden kaçınmak gerekir.

3) Proksimal Simetrik Motor Nöropati : Kalça ve uyluğu etkileyen rölatif olarak simetrik, kuvvetsizlik ve ağrı vardır. Patella refleksi kayıptır. İyi bir glisemik kontrol ile iyileşme sağlanabilir. Olguların yarısında unilateral başlangıç olur, diğer taraf yaklaşık 8 hafta sonra kuvvetsiz ve ağrılı olur. Asimetrik tutulumlar mononöritis multipleks mi, yoksa daha sonra simetrik forma dönüşüm mü olmaktadır? sorusu, halen cevap bulamamıştır.³⁸

4- Mononöropatiler, radikülopatiler ve poliradikülopatiler:

A. Kranial nöropatiler: En sık tutulan 3. kafa çiftidir. Daha sonra sırasıyla 4, 5 ve 6. kafa çiftleri tutulmaktadır. 3. sinir tutulumunda pupil refleksi korunması ile kranial anevrizmadan ayrılır.

B.Multisegmental trunkal radikülopati: Diyabetik trunkal veya torakoabdominal nöropatili olgularda toraks, üst ve alt abdomende duysal hissizlik ve dizestezi olup, somatik sinir köklerinde geceleri artan belirgin ağrı vardır.³⁹ Bu patolojiye sahip hastalar genelde yaşlıdır ve prognoz iyidir. Belirti ve bulgular genellikle 6 ila 24 ay içinde kendiliğinden düzelir.

C) Ekstremité mononöropatiler

5)Fokal Kompresyon Mononöropatiler: Tuzak nöropatilerden KTS (karpal tünel sendromu) en sık görülür. Normal popülasyonda KTS sıklığı % 10 iken, diyabetiklerde % 23'dür.³⁸ En çok etkilenen sinirler; bilekte median sinir, dirsek seviyesinde ulnar sinir, üst kolda radial sinir ve ayak bileğinde tarsal tünel sendromunun gelişmesine neden olan posterior tibial sinirdir.

Subklinik Diyabetik Nöropati: (Anormal elektrodiagnostik testler/Anormal kantitatif duyu testi/Anormal otonomik fonksiyon testleri)

2.1.6.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.1. Kardiovasküler Hastalıklar

Tip 2 DM'li hastalar, aterosklerotik plak yüküne, daha yüksek aterom hacmine ve diyabetsiz kişilere göre daha küçük koroner arter lümen çapına sahiptir.⁴³ Kronik hiperglisemi ile seyreden diyabet kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bir risk faktörüdür. DM ile takipli bireyler içinde en yaygın ölüm nedenidir. Birçok çalışmada insanlarda insülin direnci ile ateroskleroz arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Diyabetlilerde aynı zamanda trombosit adhezyon ve agregasyonu artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmış ve kan viskozitesi artmıştır. Bütün bunlar ateromlu hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratması, yaygın aterosklerotik damar hastalığı ve inflamatuvar ortam oluşması bakıldığında gerçek bir vaskülopatidir.

UKPDS çalışması; miyokard enfarktüsü için en önemli risk faktörünün LDL düzeyi olduğunu ve bunu diyastolik kan basıncı, sigara içme, düşük HDL düzeyleri ve yüksek HbA1c düzeylerinin izlediğini göstermiştir.⁴⁴ Bu yüzden koagulopatilerle mücadele ederken kan basıncı, lipid ve glukoz kontrolüne en fazla öncelik verilmelidir.

2.1.6.2.2. Serebrovasküler Hastalıklar

İnme diyabetli olmayanlara kıyasla diyabetli hastalarda 2-6 kat daha sık görülmekte olup, diyabetik hastaların ölümlerinde yaklaşık % 25’inde rol oynamaktadır. Diyabetin metabolik anormallikleri var olan inmeyi de olumsuz yönde etkilemektedir. Diyabetli hastalarda iskemik inme hemorajik inmeden daha çok görülmektedir. Diyabette atriyal fibrilasyon riskinin % 40 arttığı da bildirilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁸ Diyabetik hastaların normoglisemik hastalarla karşılaştırılmalarında morbidite ve mortalite riski daha yüksek bulunmuştur.

Hiperglisemi ile reaktif oksijen metabolitleri (ROM) oluşumu ve insüline dirençli durum hücrelere toksiktir. Süperoksit anyonları gibi ROM’ler nitrik oksiti (NO) toksik peroksinitrit iyonları oluşturarak ve endotel kaynaklı NO’un kullanılabilirliğini azaltır. Bu şekilde endotel aracılı vazodilatasyonun azalmasına, trombosit aktivasyonunun artmasına ve vasküler düz kaslarının proliferasyon ve migrasyonuna neden olur. ROM’ler aynı zamanda oksidasyonu da arttırarak damar duvarında LDL birikimini kolaylaştırır. Fazla glukoz nedeniyle damar duvarında çeşitli protein ve lipoproteinlerin non enzimatik glikolizasyonu ile LDL’nin hücre içine alımını ve oksidasyonunu arttıran ateroskleroz sürecini hızlandırır ve köpük hücre oluşumuna neden olur.⁴⁶

2.1.6.2.3. Periferik Damar Hastalığı

Diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı riski 4 kat artmıştır. Diyabetin neden olduğu veya hızlandığı periferik arter hastalığının klinikte en sık karşımıza çıkan şekli diyabetik ayak olup non-travmatik alt ekstremité amputasyonlarının % 50’sinin nedenini oluşturmaktadır. Periferik damar hastalığı için değiştirilebilir risk faktörleri; dislipidemi, DM, HT, obezite, sigara içme ve artmış homosistein düzeyleridir.⁴⁹

Periferik arter hastalığı; embolizm ya da arter tıkanıklığı sonucunda oluşan parestezi, paralizi, soğukluk, ağrı ve soluklukla seyreden akut ciddi iskemi ile kendini gösteren akut damar sorunları gibi çeşitli damar komplikasyonlarıyla bir arada olabilmektedir. Periferik arter hastalığının yaygın görüldüğü bölgeler uyluk ve bacakta iskemi oluşturan femoral arter ya da dallarının tıkanıklığı ve ayak, ayak bileği ve bacakta kendini gösteren popliteal arter tıkanıklıklarıdır.⁵⁰

Tıkanmanın lokalizasyonuna bağılı olarak; femoral, popliteal, distal nabızlar alınamayabilir. Dorsalis pedis nabızı, dolaşımı normal insanların yaklaşık % 8'inde, tibialis posterior nabızı ise % 2'sinde alınmaz. Diyabetik hastalarda, tipik olarak distal nabızlar (trifurkasyon arterleri tutulduğu için) alınmaz. Şüpheli durumlarda, el doppleri ile nabızlar dinlenir ve basınç ölçümleri yapılır. Doppler ile nabızların kalitesi ve basınçları hakkında önemli bilgiler edinilir, ayak bileği/kol indeksi oranı ölçülür. Ayak bileğinde doppler cihazı ile ölçülen basıncın kol basıncına bölünmesi ile ayak bileği-kol indeksi (ABI, ankle- brachial index) elde edilir. Bu iki basıncın birbirine eşit olması gerekir ve normal kişilerde bu indeks 0,95–1,30 arasındadır. Bunun dışındaki değerler, her hasta için özel olarak değerlendirilmeli ve buna göre karar verilmelidir. Diyabetik hastalarda mediyal kalsinosis nedeni ile ayak bileği basıncı, arter hastalığına rağmen yanıltıcı olarak yüksek çıkabilir. Bu nedenle diyabetiklerde parmak basıncı ve TcPO₂ (doku parsiyel oksijen basıncı) ölçümleri yapılır. Bu basınçlar ne kadar yüksekse, yara iyileşmesi olasılığı o kadar yüksektir.^{51,52}

2.2. Diyabetik Ayak Ülseri

2.2.1. Tanım

Diyabetin kronik komplikasyonları arasında nöropati ve vasküler hastalıklar yer almaktadır. Periferde vasküler bozukluğun ve nöropatinin olduğu hastada enfeksiyon eklenmesiyle diyabetik ayak ülseri gelişme riski artmıştır. Diyabetik ayak ülseri doku/organ kaybına neden olan, uzun, pahalı ve zor bir süreçtir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Diyabetli hastalarda ayak ülserinin yaşam boyu riski % 25 kadar yüksek olabilir.⁵³⁻⁵⁵ Diyabetik ayak ülserleri önemlidir ve hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına, tedavi maliyetinin ciddi düzeyde yükselmesine, alt ekstremité amputasyonlarına ve mortalite artışına neden olur. Non-travmatik ayak amputasyonlarının % 50-70'i diyabete bağılı olarak gelişmektedir. Bunların % 85'inde ülserden önce yara mevcut olduğu bilinmektedir. Diyabetli hastanın en sık hastaneye yatış ve en uzun süre hastanede kalış nedenini oluşturur. İlk amputasyondan sonraki 3-5

yıl içinde, % 50'den fazla hastanın diğer bacağı için de amputasyon söz konusu olmaktadır. Ayağında yeni ülser saptanan diyabetlilerde rölatif ölüm riskinin yaklaşık 2,5 kat arttığı gösterilmiştir.

Bu nedenlerle, diyabetik ayak ülserine yaklaşımda amaç, ülsere bağlı amputasyonların mümkün olduğunca azaltılmasıdır. Bu amaca ulaşılabilmesi için hastanın multidisipliner bir anlayış içinde yakın takip ve tedavisi şarttır. Diyabet yaşı 15 yıl veya daha fazla olan ve glisemik kontrolü kötü olan bir birey, diyabetik ayak ülseri gelişmesi için güçlü bir adaydır. Çünkü bu süre, lezyonların gelişiminde öncül olan ağrısız travma, ülserasyon, enfeksiyon, ayak deformitesi oluşturan periferik nöropatinin gelişmesi ve damar yetmezliğinin eklenmesi için yeterlidir.⁵⁶⁻⁶⁰ Diyabetik ayak ülserli tüm hastaların % 60'ında periferik nöropati ve ülser, % 20-25'inde iskemi ve iskemik ülser, % 20'sinde nöropati ve periferik arter hastalığı birlikteliği mevcuttur.^{60,61}

2.2.3. Etiyoloji

Diyabetik ayak ülseri gelişimi iskemik, nöropatik veya nöroiskemik nedenlere bağlı oluşmaktadır. Diyabetli her bireyin ayağı, diyabetik ayak olmaya adaydır.⁴⁹ Diyabetik ülser gelişimine katkıda bulunan faktörler anlaşıldıktan sonra ülser gelişimini engelleyici tedavinin planlanması daha kolay olur. Tanımlanmış risk faktörleri;

- Nöropati
- Periferik arter hastalığı
- Travma
- KBY
- Yapısal ayak deformitesi varlığı
- Nasırlar
- Uygun olmayan ayakkabı kullanımı
- Aşırı basınç noktası varlığı
- Eklem hareket kısıtlılığı
- Öncesinde diyabetik ayak öyküsü
- Öncesinde amputasyon öyküsü
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati

- Yaşlılık
- Sigara-alkol kullanımı
- Kötü sosyal durum
- Uzun süreli DM varlığı
- Kontrolsüz DM varlığı
- DM eğitimi almamış olmak.⁶²

Diyabetik ayak ülseri gelişimindeki patogenetik mekanizmalar, metabolik ve biyokimyasal değişiklikler ile yapısal ve biyomekanik değişiklikler şeklindedir.

2.2.3.1. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu

Diyabetik ayaklı bireylerin yaklaşık yarısında enfeksiyon da mevcuttur. Diyabetik bireylerin humoral immun yanıtı normaldir. Dolaşımdaki B lenfosit ve immunglobulin seviyeleri nondiyabetiklerle aynı seviyelerdedir. Diyabetik bireylerde hücresel immun yanıtta anormallikler tespit edilmiştir. Diyabetik bireylerde travmaya ve termal hasara karşı inflamatuvar cevapta yetersizlik vardır. Kapiller bazal membranın kalınlaşmasından dolayı, lökosit migrasyonu engellenmekte ve buna bağlı olarak inflamatuvar hücrelerin hasarlı alana gelmesine neden olacak kemotaktik faktörlerin ortama salınması gerçekleşmemektedir.⁶³

Diyabetik ayak enfeksiyonları genellikle polimikrobiyaldir. Yüzeyel enfeksiyonlarda en sık etken mikroorganizma genellikle tek başına saptanan (yaraların yaklaşık 2/3'ünde) Staphylococcus Aureus'tur. Yaraların % 50-84 kadar kısmında etken olduğu, % 35'inde ise tek başına enfeksiyona sebep olduğu bildirilmiştir. Bir diğer sık karşılaşılan etken aerobik streptokoklardır ve olguların yaklaşık 1/3'ünde üretilbilirler. Polimikrobik ortamlarda enterokoklar % 27 oranında bulunup, 1 ayı aşan yaralarda sıklıkla karşılaşılmaktadır. Corynebacterium türleri diyabetik yaralarda % 20 oranında bulunurken, genellikle cilt bulaşı olarak değerlendirilir. Yanık enfeksiyonlarına neden olan Pseudomonas Aeroginosa'ya % 7 oranında rastlanılmaktadır.^{64,65}

Daha ciddi enfeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir ve hem gram pozitif koklar hem de gram negatif basillerle meydana gelirler. Grup B streptokoklar, Stafilokokus aureus ve fakültatif gram negatif basiller (Proteus, Klebsiella, Escherichia Coli ve Pseudomonas) en sık rastlanan mikroorganizmalardır. Anaerob gram pozitif koklar ve

Bacteroides'in bu enfeksiyonların yaklaşık % 80'inde rol oynayabildikleri bildirilmiştir. Pseudomonas özellikle ıslak kalıp masere olmuş ülserlerde olaya katılmakta olup, toplum kökenli ülserlerde saptanma olasılığı daha düşüktür.⁶⁶

Diyabetik ayak yarasının klinik görünümü etken mikroorganizma yönünden fikir verebilir. Kötü kokulu ülserlerde anaeroblar, krepitasyon mevcutsa gram negative basiller ve anaeroblar, geniş nekroz veya gangren varsa miks anaerob ve aerob enfeksiyon, nekrotizan enfeksiyonlarda ise Bacteroides varlığı akla gelmelidir.⁶⁴

Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada da dahil edilen hastalarda en sık üreyen bakteriler, sıklık sırasına göre: E. faecalis, S. aureus, S. epidermidis, P. aeruginosa ve M. morgani. Bu çalışmada hastalardaki toplam 138 enfeksiyöz ataktan 54'ünde (% 39) kültür sonuçlarında polimikrobiyal üreme tespit edildi.⁶⁷

2.2.4. Sınıflandırma

Diyabetik ayak kliniği basit bir yüzeysel ülserden yaygın gangrenöz nekroza kadar giden geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Ayak ülserleri ayağın her yerinde görülmesine rağmen en çok plantar yüzde görülmektedir.

Diyabetik ayak ülseri için en sık kullanılan sınıflandırma sistemleri; Wagner, PEDIS (perfüzyon, yaygınlık, derinlik, enfeksiyon, duyu), Texas ve Brodsky sınıflandırma sistemleridir.

Wagner ve Texas sınıflandırma sistemleri amputasyon açısından başarılıdır. Texas sınıflandırma sistemi ayak yarasının iyileşme zamanını tahmin etmede daha başarılı olup, kriterlerinde enfeksiyon ve iskemi yer alması avantajdır. Ancak nöropati gibi hasta ile ilgili faktörlerin olmaması dezavantajdır.

PEDIS sınıflandırma sistemi araştırma amaçlı oluşturulmuş olup, ucuz ve diyabet ilişkili ayak komplikasyonlarını öngörme değeri yüksektir. Ancak alt başlıklarının olması, çok ayrıntılı ve zaman alıcı olduğundan rutin uygulamada tercih edilmemektedir. Brodsky sınıflandırma sisteminde ise sadece iskemi değerlendirilmekte olup, enfeksiyon kriteri bulunmaması dezavantajdır.

Ülkemizde tercih edilen sınıflandırma sistemi Wagner Ülser Sınıflandırma Sistemi'dir. Bu sınıflama, doku hasarı ve ülserin derinliğini içermektedir.⁶¹ Bu sınıflama yara penetrasyonunu, osteomyeliti ve gangreni esas almasına rağmen; enfeksiyon

varlığını ve iskemik lezyonları göstermemektedir.^{68,69} Bu nedenle; bu sınıflamada her bir gruba iskemi varlığında (A), enfeksiyon varlığında (B) subgrupları eklenerek Modifiye Wagner Ülserasyon Sınıflaması geliştirilmiştir.^{70,71}

Wagner sınıflandırılması:

Evre 0: Ülser yok, fakat diyabetik ayak ülseri için yüksek risk vardır. Tedavisi eğitim ve önleme programı şeklindedir.

Evre 1: Yüzeysel ülser mevcuttur, derin doku yayılımı yoktur. Etiyopatogenezinde nöropati oynar. Ülserler sıklıkla ayağın plantar yüzünde ve yüksek basınç yerlerinde (topuk, metatars başları, parmak uçları) oluşur. Genel olarak bu bölgelerde önce nasır gelişir nasır kalınsa altındaki ülseri gizleyebilir.

Evre 2: Tendon, kemik yada eklem kapsülüne ulaşan derin ülser mevcuttur. Fakat derin abse oluşumu veya osteomyelit yoktur. Lokal ısı artışı, kızarıklık ve ödem bulunur.

Evre 3: Osteomyelit ve abse oluşumunun izlendiği derin ülserler. Bölgesel bakıma cevap vermeyen tedavisini abse drenajı, debridman veya amputasyon oluşturmaktadır.

Evre 4: Lokalize gangren mevcuttur. Özellikle parmaklar ve ayak ön kısımda görülmektedir. İskemiye bağlı oluşan ölü dokular üzerinde enfeksiyon gelişimi kolaylaşır.

Evre 5: Ayağın büyük bölümünde gangren vardır. Patogenezinde arteriel tıkanıklık baş rol oynar. Nöropati ve infeksiyonda patogeneizde rol alabilir.

2.2.5. Tedavi

Diyabetik ayak tedavisinin hedefleri; diyabetik bireyin eğitimi, iyi glisemik kontrol, diyabetik ayak ülseri için risk faktörleri olan hastaların saptanması ve bunların tedavisidir.

İyi bir diyabet eğitimi ve rutin uygulanan ayak muayenesi ile birçok amputasyon önlenabilir. Bunun için yapılması gerekenler; hastaya diyabet ve diyabetik ayak eğitimi verilmesi, her tıbbi kontrolde ayakların muayene edilmesi, nabız muayeneleriyle periferik damar dolaşım bozukluğunun erken tanınması, periferik nöropatinin erken

tanınması, diyabetik ayak ekibinin disiplinli çalışması, iyileşen diyabetik yaranın idame tedavisi ve takibi ile özel terapötik ayakkabıların kullanılmasıdır.⁷²

Diyabetik ayak tedavisindeki yaklaşımlar;

- Basının kaldırılması
- İyi glisemik kontrol
- Yara bakımı
- Antibiyotik
- Anjiyoplasti
- Cerrahi (Debridman, amputasyon, vasküler girişim)
- Rehabilitasyon
- Özel ortopedik ayakkabı kullanılması
- Eğitim ve yakın takip
- Terapötik ayakkabı kullanımı
- İnjekte edilebilen sıvı silikon
- Platelet derived growth factor (PDGF)
- Hiperbarik oksijen tedavisi
- Graft deri
- Larva tedavisi (Maggot).⁷³⁻⁷⁵

2.3. Diyabetik Ayak Amputasyonları

En eski cerrahi yöntemlerden olan amputasyon bir başarısızlık olarak görülmemeli aksine fonksiyonel hayata başlatmanın ilk adımı olabilmektedir.

Diyabetik ayak ülseri olan olgularda amputasyon kararı ve seviyesi hastanın komorbiditeleri, performansı, doppler ultrasonografi (USG) bulguları ve klinik muayeneye göre değerlendirilmiş olup henüz objektif amputasyon kriterleri geliştirilememiştir.⁴

Uygulanan amputasyonun başarılı olabileceği en distal seviyenin belirlenmesi için bazı yöntemler kullanılmaktadır.^{76,77} Bu yöntemler;

- Ayaktan nabız palpasyonu
- Cilt ısısı, rengi
- His kaybı derecesi

- Kapiller dönüş zamanı
- Preoperatif nutrisyonel durum, cilt kenarına kanama
- Anjiyografi
- Doppler USG
- Xenon 133 klirensi
- Termografi
- Tc PO2 tayini
- Preoperatif kan tablosu

Amputasyon seviyeleri şu şekilde sınıflandırılabilir;

Lokal Amputasyonlar (Distal falanjektomi/Parmak dezartikülasyonu):

Sıklıkla tırnak yatağı bölgesindeki ve parmak ucundaki nekrotik doku mevcudiyetinde tercih edilir.

Ayak Önü Amputasyonları (Transmetatarsal): Ayağın distal kısmında yaygın nekroz ve enfeksiyon varsa tercih edilecek yöntemdir.

Ayak Ortası Amputasyonlar (Lisfranc-tarsometatarsal/Chopart- intertarsal-dezartikülasyon)

Ayak Arkası Amputasyonları (Pirograff/Boy/Syme)

Dizaltı Amputasyonu: Çoğu nekrotik ayak yarasında (iskemik ve noniskemik) tercih edilen yöntemdir. Protez uyumu iyi olup genellikle reamputasyon ihtiyacı olmaz.

Dizüstü Amputasyonu: Hastanın protezle yürüyüşünü kolaylaştırmak için diz eklemdeki proprioreseptörlerin korunması önemli olduğundan nadir uygulanan bir cerrahi girişimdir. Endikasyonları diz eklemine de içine alan nekroz veya septik artrittir.⁷⁸

2.4. Osteoprotegerin

OPG tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNFR) süper ailesinin bir üyesi olup TNFR süper ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. OPG yedi yapısal bölgeden oluşur. OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe edici ve bu özelliğinden dolayı hipokalsemik ve antiresorptif etkilidir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a

bağlanmasını engelleyerek osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturmaz.

OPG, osteoblastlar dışında kardiyovasküler sistem (kalp, arter ve venler) dahil, karaciğer, böbrek, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku ve hematopoetik ve immün hücreler tarafından sentezlenir.⁷⁹⁻⁸² Salgılanması pek çok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir. Transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α , TGF- β , IL-1 α , IL-18, kemik morfojenetik proteinleri ve OPG mRNA seviyelerini artıran 17 β -östradiol bunlardan birkaçıdır. Kemik yıkımını arttırdığı bilinen glukokortikoidler, osteoporoz ve vasküler hastalık oluşturma eğilimi olan siklosporin A, paratiroid hormon (PTH), prostaglandin E2 ve fibroblast büyüme faktörü-2 ise OPG sentezini inhibe ederler.⁸³⁻⁸⁹ OPG'nin sentezi aynı zamanda osteoblastlarda osteoblastik kemik oluşumunu da düzenleyen Wnt/ β -katenin sinyali ile de düzenlenmektedir.

OPG geninin temel rolü osteoklast aktivasyonunun inhibisyonu olarak bilindiğinden diğer dokulardaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda vasküler kalsifikasyon ve OPG arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Maser ve arkadaşlarının 50 kişilik diyabetik hastalarda yapmış olduğu çalışmada hastaların % 64'ünde koroner arter vasküler kalsifikasyon skoru anormal gözlenmiş olup bunlarda OPG anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁹⁰

2015 yılında Niu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 DM li hastalarda alt extremité arter renkli dopplerde arteriyel darlık izlenen hastalarda OPG düzeylerinde anlamlı artış bildirilmiştir. Bu nedenle plazma düzeyinin önemli bir komplikasyon belirteci olabileceği düşünülmektedir.⁹¹

2.5. Kalsiyum Skoru

Arteriel kalsifikasyonu belirlemede düz radyografi, USG ve çok kesitli BT gibi görüntüleme teknikleri mevcuttur. Çok kesitli BT arteriel kalsifikasyonun tanı ve progresyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çok kesitli BT de volüm skorlamada milligram içinde kalsiyumun mutlak kütlesi hesaplanır. Agatston skorlamasına göre, birbirine komşu 2-3 pikselde, 1 mm² den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 Haunsfield Ünite (HU)'dan fazla olan lezyonlar

kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır.^{92,93} Birçok çalışmada arteriel kalsifikasyon ile Çok kesitli BT de Ca skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

2015 yılında Kao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada internal karotis arterdeki vasküler kalsifikasyonun Agatston Ca skorlaması ile değerlendirilmiş ve kognitif bozukluklarla arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuştur.⁹⁴

2017 yılında Rusnak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner arter kalsiyum skorlaması ile kardiyak enzim arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuştur.⁹⁵

Tüm bu bilgilere dayanarak arteriel kalsifikasyonunun ifade biçimi Agatston ile diyabetli hastaların nörovasküler sorunlara bağlı oluşan ayak yaralarının şiddetini belirlemede kullanılmasında önemli rol oynayacağı düşünülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji kliniğine başvuran Tip 2 DM li hastalardan 30 diyabetik ayak yarası olan, 27 diyabetik ancak diyabetik ayak yarası olmayan, 28 tanede sağlıklı kontrol olarak toplam 85 hasta çalışmaya alındı.

DM tanısına sahip, diyabete sekonder diyabetik ayak yarası mevcut olan/olmayan hastalardan ve komorbid hastalığı bulunmayan kontrol bireylerinden onamları alındıktan sonra, 10 saatlik gece açlığı sonrası 15 dakika supin pozisyonda dinlenmeyi takiben, periferik venöz kan örnekleri elde edildi. Kanlar en kısa sürede laboratuvara ulaştırıldı. Rutin analizleri için alınan venöz kan örnekleri; açlık kan şekeri, HbA1c, trigliserid, HDL, LDL, CRP, hemogram, BUN, kreatinin, ALT, 25-OH-VİTD3, Ca, inorganik fosfor ve idrar örneklerinden spot idrardan protein/kreatin oranı çalışılmak üzere Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderildi. Ayrıca 1'er adet düz, EDTA'lı tüpe OPG düzeyleri çalışılması için alınan venöz kan örnekleri ise santrifüj edildikten sonra -80 derecede bekletilip ticari olarak elde edilen Cloud Clone (USCNK) marka kitleriyle ELİSA yöntemi kullanılarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı.

Bunların dışında hastaların demografik bilgileri, kilo, özgeçmiş bilgisi, ek hastalık varlığı, DM tipi ve süresi, kullandığı ilaçlar, sigara/alkol kullanım durumu, diyabetik ayak ve/veya bu nedenle amputasyon öyküsü varlığı, retinopati/nefropati/nöropati varlığı, makrovasküler komplikasyon varlığı, yara yeri, boyutu ve enfeksiyon varlığı bilgileri alındı. Yaralarının Wagner sınıflandırmasına göre değerlendirmesi yapıldı. Hastaların ayak bileğinde ve ayakda arteriel kalsifikasyonunu değerlendirmek amacıyla ayak-ayak bileği direk grafiler ve ayak-ayak bileği BT çekildi. Toshiba Prime Aquilon marka çok kesitli BT ile hastaların ayak-ayak bileğindeki arteriel yapıların Ca skoru hesaplandı. Tüm bu bilgiler olgu rapor formlarına kaydedildi.

Hastalarda diyabetik retinopati oftalmolojik muayene ile göz kliniğinde değerlendirildi. Diyabetik nöropati hastada ağrı, karıncalanma, duyu kaybı, kas atrofisi, deformite, ayak postüründe bozulma, çatlaklar ve terlemede azalma gibi semptom ve fizik muayene bulguları ile değerlendirildi. Diyabetik nefropatide ise hastalarda sabah

idrarından spot idrar protein/kreatin oranı bakılması ve kanda böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi yöntemi uygulandı.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler ikili gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testinden faydalanılmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylandı (01.06.2018/Toplantı sayısı: 78, Karar No: 26)

4. BULGULAR

Çalışmaya 35 erkek (% 41,18), 50 kadın (% 58,82) olmak üzere toplam 85 kişi katılmıştır. Bunlardan 57'si (% 7,06) hasta grubunda 28'i (% 32,94) kontrol grubundadır. Hasta grubunda olan 57 kişinin 30'unda (% 52,63) diyabetik ayak yarası varken 27'sinde (% 47,37) diyabetik ayak yarası yoktur. Ayrıca hasta grubundan 27 kişide (% 47,37) ek hastalık vardır. Ayak yarası olmayanlardaki kadın oranı (% 81,48) ayak yarası olanlarda (% 50) ve kontrol grubuna (% 46,43) göre daha yüksektir ($p:0,015$). Ayak yarası olanlarda ek hastalık oranı (% 83,33) ayak yarası olmayanlara göre (% 7,41) daha yüksektir ($p<0,001$). Ayak yarası olanların yaş ortalaması ($60,63\pm10,92$) ayak yarası olmayan ($52,00\pm9,24$) ve kontrol grubuna göre ($37,71\pm7,95$) daha büyüktür ($p<0,001$). Kontrol grubunun içtiği yıllık paket ortalaması ($11,80\pm8,60$) ayak yarası olan ($46,64\pm35,26$) ve ayak yarası olmayanlara göre ($22,60\pm13,45$) daha düşüktür ($p:0,004$) (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri

	Ayak yarası var		Ayak yarası yok		Kontrol		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Erkek	15	(50,00)	5	(18,52)	15	(53,57)	35	(41,18)	0,015¹
Kadın	15	(50,00)	22	(81,48)	13	(46,43)	50	(58,82)	
Ek hastalık yok	5	(16,67)	25	(92,59)	0	(,00)	30	(52,63)	<0,001¹
Ek hastalık var	25	(83,33)	2	(7,41)	0	(,00)	27	(47,37)	
Yaş	60,63±10,92	61,50	52,00±9,24	53,00	37,71±7,95	37,00	50,34±13,41	52,00	<0,001²
Sigara (paket/yıl)	46,64±35,26	30,00	22,60±13,45	25,00	11,80±8,60	7,00	25,44±25,59	19,00	0,004²

¹Ki-Kare testi ²Kruskal Wallis Testi

Hasta grubunda en fazla eşlik eden komorbid hastalık HT ve KAH olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Diyabetik ayak yarası grubundaki ek hastalık oranları

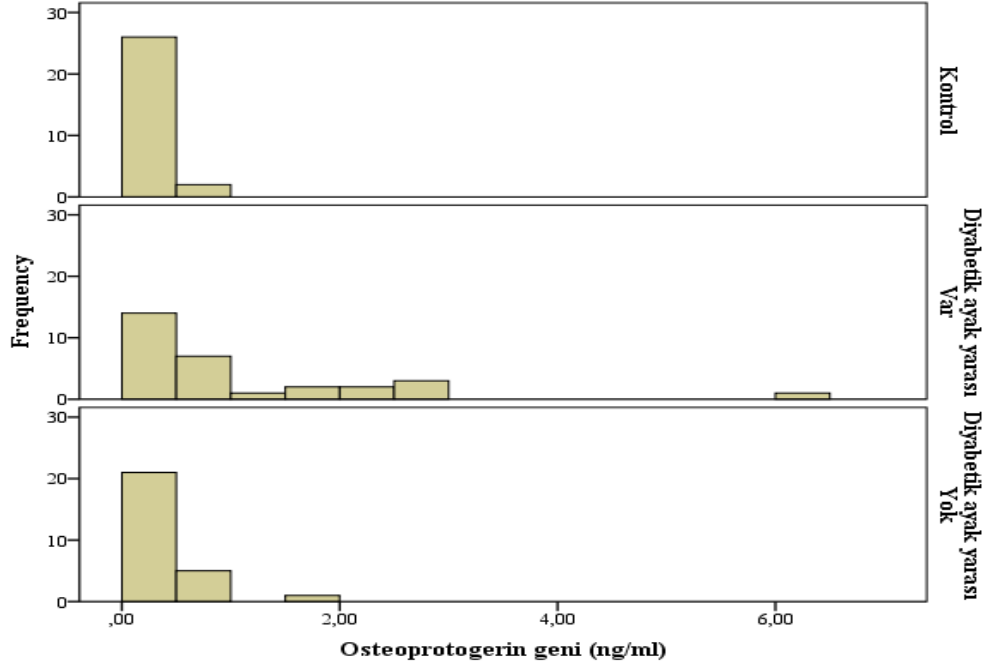
	N	%
HT	20	(35,09)
KAH	14	(24,56)
HL	4	(7,02)
KBH	3	(5,26)
KY	3	(5,26)
SVO	3	(5,26)
Kronik inaktif HBV	2	(3,45)
AVR	1	(1,75)
Çölyak hastalığı	1	(1,75)

Kontrol grubunda OPG ile diğer değişkenlerin korelasyonu incelendiğinde, WBC ile OPG düzeyi arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Diğer değerler ile OPG düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon yoktur (Tablo 3).

Tablo 3. Kontrol grubunda Osteoprotegerin korelasyonu

Kontrol		Osteoprotegerin geni (ng/ml)
Yaş	R	0,279
	P	0,151
Sigara (paket/yıl)	R	-0,485
	P	0,067
Kilo	R	-0,237
	P	0,224
WBC	R	-0,411
	P	0,030
HG	R	-0,250
	P	0,199
HTC	R	-0,211
	P	0,280
Platelet	R	-0,168
	P	0,392
BUN	R	-0,074
	P	0,708
Kreatin	R	-0,069
	P	0,728
ALT	R	-0,074
	P	0,708
LDL	R	-0,056
	P	0,778
HDL	R	0,244
	P	0,212
Trigliserid	R	-0,225
	P	0,250
HbA1c	R	-0,051
	P	0,797
Spot idrar protein/kreatin oranı (mg/gün)	R	0,075
	P	0,705
CRP	R	0,101
	P	0,616
DVİT3	R	-0,192
	P	0,327
Ca	R	-0,029
	P	0,882
İnorganik fosfor	R	0,137
	P	0,487

Özellikle diyabetik ayak yarası olan grupta Osteoprotegerin yüksekliği belirgindi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma grupları arasında Osteoprotegerin dağılımı

Diyabetik ayak yarası olan, olmayan ve kontrol grupları arasında sosyodemografik, hemogram ve biyokimyasal parametreler karşılaştırılmış, kilo ve kalsiyum dışındaki parametreler için gruplar arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Özellikle diyabetik ayak yarası olanlarda ayak yarası olmayan diyabetiklere göre alt ekstremitte arteriel Ca skoru ve OPG düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında çalışma parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Diyabetik ayak yarası Var		Diyabetik ayak yarası Yok		p ¹	p ²	p ³
	Ort	±s.s.	Ort	±s.s.	Ort	±s.s.			
Yaş	37,71	±7,95	60,63	±10,92	52,00	±9,24	<0,001	<0,001	0,003
Sigara (paket/yıl)	11,80	±8,60	46,64	±35,26	22,60	±13,45	0,002	0,042	0,136
Kilo	73,54	±13,14	79,00	±11,82	81,04	±19,18	0,139	0,108	0,631
WBC	7,13	±1,78	10,72	±3,09	8,59	±2,01	<0,001	0,011	0,025
HTC	41,91	±4,55	33,56	±7,80	40,33	±3,69	<0,001	0,094	<0,001
Kreatin	,72	±,15	1,23	±1,13	,65	±,19	0,009	0,090	<0,001
LDL	118,75	±31,81	101,43	±37,53	143,08	±31,89	0,047	0,002	<0,001
HDL	42,82	±9,69	33,07	±14,10	44,78	±9,11	0,002	0,333	<0,001
Trigliserid	118,84	±73,30	185,17	±96,46	157,64	±104,24	0,003	0,049	0,179
HbA1c	5,43	±,32	9,21	±2,63	8,11	±2,37	<0,001	<0,001	0,061
Spot idrar protein/kreatin oranı(mg/gün)	82,40	±44,91	1330,74	±3227,43	156,34	±215,35	<0,001	0,143	0,001
CRP	,32	±,24	5,58	±7,08	,72	±,48	<0,001	<0,001	<0,001
DVİT3	20,14	±10,89	11,22	±9,13	19,70	±11,00	0,001	0,986	0,004
Ca	9,41	±,62	9,15	±,74	9,33	±,81	0,057	0,893	0,203
İnorganik Fosfor	3,14	±,75	3,71	±1,17	3,52	±,74	0,003	0,018	0,346
Alt ekstremita Ca skoru (sağ)	,00	±,00	859,40	±1000,53	11,67	±30,74	<0,001	0,004	<0,001
Alt ekstremita Ca skoru (sol)	,00	±,00	1490,00	±1923,52	9,00	±20,56	<0,001	0,009	<0,001
Osteoprotogerin düzeyi (ng/ml)	,14	±,20	1,07	±1,30	,30	±,35	<0,001	0,007	0,001

¹Kruskal Wallis Testip¹=Kontrol ile ayak yarası olanp²=Kontrol ile ayak yarası olmayanp³=Ayak yarası olan ile ayak yarası olmayan

Diyabetik ayak yarası olan ve olmayanlar arasında cinsiyet, komorbiditeler, komplikasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde; diyabetik yarası bulunmayanlarda kadınlar anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05). Diyabetik ayak yarası bulunanlarda ek hastalık gözlenme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer komorbiditeler ve komplikasyonların da çoğunda diyabetik ayak yarası olanlarda anlamlı olarak yüksek oranda gözlemlendiği saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Diyabetik ayak yarası ile cinsiyet, komorbideteler, komplikasyonlar arasındaki ilişki

		Diyabetik ayak yarası				P
		Var		Yok		
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	15	(50,0)	5	(18,5)	0,013
	Kadın	15	(50,0)	22	(81,5)	
Ek hastalık	Yok	5	(16,7)	25	(92,6)	<0,001
	Var	25	(83,3)	2	(7,4)	
HT	Yok	10	(33,3)	27	(100,0)	<0,001
	Var	20	(66,7)	0	(,0)	
KAH	Yok	16	(53,3)	27	(100,0)	<0,001
	Var	14	(46,7)	0	(,0)	
HL	Yok	26	(86,7)	27	(100,0)	0,049
	Var	4	(13,3)	0	(,0)	
KBH	Yok	27	(90,0)	27	(100,0)	0,091
	Var	3	(10,0)	0	(,0)	
KY	Yok	27	(90,0)	27	(100,0)	0,091
	Var	3	(10,0)	0	(,0)	
SVO	Yok	27	(90,0)	27	(100,0)	0,091
	Var	3	(10,0)	0	(,0)	
AVR	Yok	29	(96,7)	27	(100,0)	0,339
	Var	1	(3,3)	0	(,0)	
Çölyak	Yok	30	(100,0)	26	(96,3)	0,288
	Var	0	(,0)	1	(3,7)	
Kronik inaktif HBV	Yok	30	(100,0)	26	(96,3)	0,288
	Var	0	(,0)	1	(3,7)	
RETİNOPATİ	Yok	0	(,0)	13	(48,1)	<0,001
	Var	30	(100,0)	14	(51,9)	
NÖROPATİ	Yok	0	(,0)	13	(48,1)	<0,001
	Var	30	(100,0)	14	(51,9)	
NEFROPATİ	Yok	7	(23,3)	11	(40,7)	0,158
	Var	23	(76,7)	16	(59,3)	
KAH	Yok	15	(50,0)	27	(100,0)	<0,001
	Var	15	(50,0)	0	(,0)	
PAH	Yok	1	(3,3)	27	(100,0)	<0,001
	Var	29	(96,7)	0	(,0)	
SVO	Yok	27	(90,0)	26	(96,3)	0,353
	Var	3	(10,0)	1	(3,7)	

AVR: Aort Kapak Replasmanı

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

PAH: Periferik Arter Hastalığı

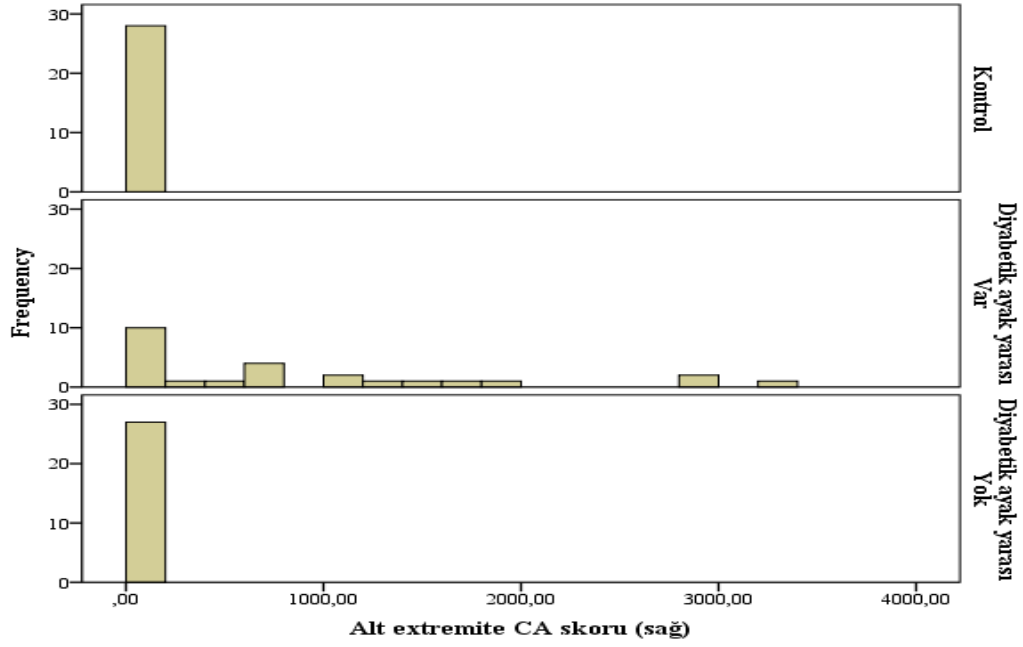
KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

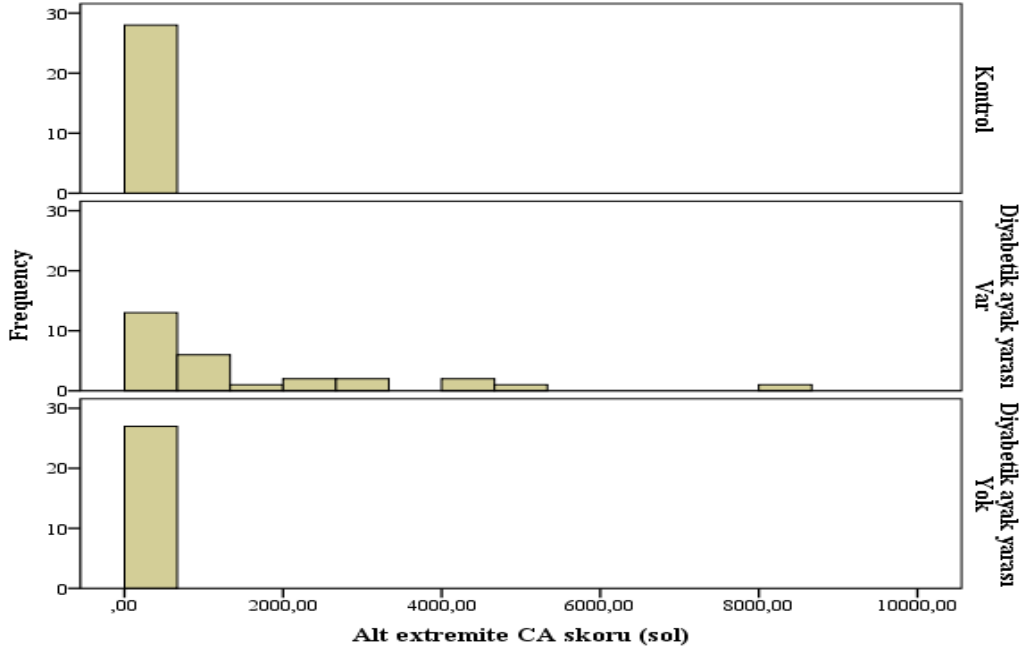
KY: Kalp Yetmezliği

SVO: Serebrovasküler Olay

Alt ekstremite arteriel Ca skorları ayak yarası olanlarda olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu (Şekil 2-3).



Şekil 2. Çalışma grupları arasındaki alt ekstremite arteriel Ca skoru (sağ) düzeyleri dağılımı



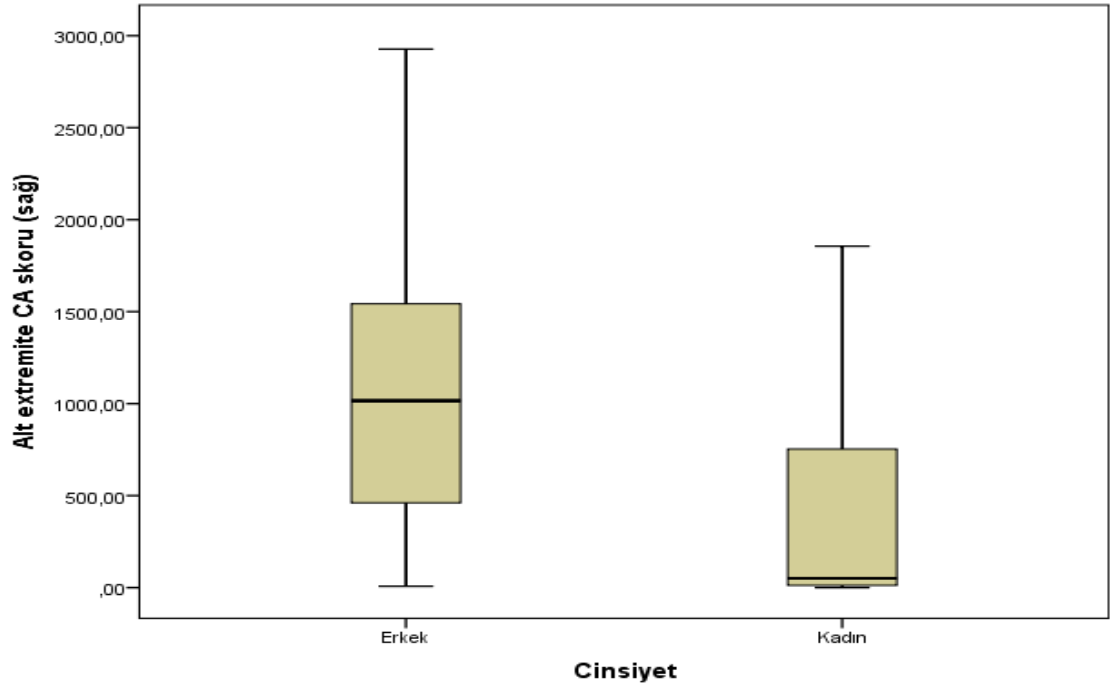
Şekil 3. Çalışma grupları arasındaki alt ekstremite arteriel Ca skoru (sol) düzeyleri dağılımı

Cinsiyet, retinopati, nöropati, nefropati, KAH, PAH, SVO, ayak DG ve ilaç ile alt ekstremitte Ca skoru arasındaki anlamlılık incelendiğinde; diyabetik ayak yarası olanlarda cinsiyet ile alt ekstremitte arteriel Ca skoru arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Diyabetik ayak yarası olan erkeklerin alt ekstremitte Ca skoru ($2287,50\pm2351,57$) diyabetik ayak yarası olan kadınlara göre ($692,50\pm885,85$) daha yüksektir ($p:0,044$). Bunun dışındaki diğer değişkenler ile alt ekstremitte Ca skoru arasında diyabetik ayak yarası olanlarda da diyabetik ayak yarası olmayanlarda da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 6).

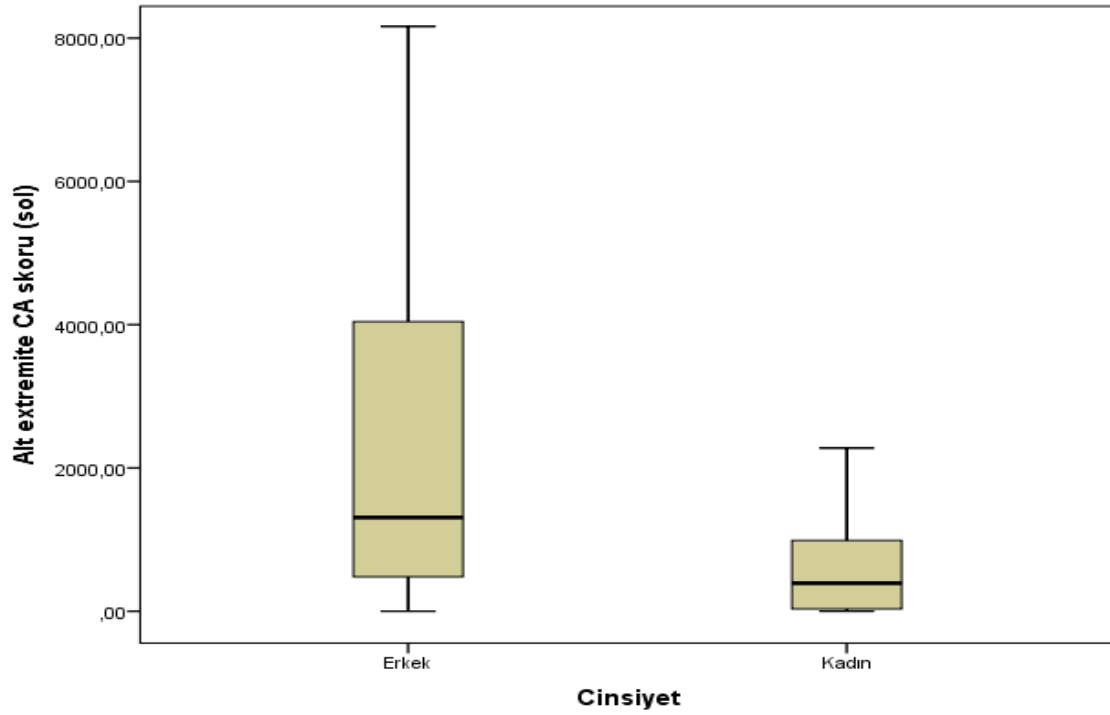
Tablo 6. Alt ekstremitte arteriel Ca skorunun ayak yarası olan ve olmayan diyabetiklerde kronik komplikasyonla ilişkisi

		Alt ekstremitte Ca skoru									
		Diyabetik ayak yarası			p ¹	Diyabetik ayak yarası			p ¹		
		Var				Yok					
		Ort	±s.s.	(Min	-Max)		Ort	±s.s.	(Min	-Max)	
Cinsiyet	Erkek (15/5)	2287,50±2351,57		(,00	-8165,00)	0,044	19,60±30,34		(,00	-69,00)	0,447
	Kadın (15/22)	692,50 ±885,85		(,00	-2787,00)		6,59 ±17,75		(,00	-70,00)	
Ek hastalık	Yok (5/25)	1976,00±1882,91		(11,00	-4183,00)	0,600	7,92 ±19,98		(,00	-70,00)	0,513
	Var (25/2)	1384,35±1957,26		(,00	-8165,00)		22,50±31,82		(,00	-45,00)	
Fizik muayene (taraf)	Sağ (20/0)	1582,53±2160,15		(,00	-8165,00)	0,967 ²	.	.	.	.	***
	Sol (8/0)	1306,43±1432,81		(32,00	-4043,00)		.	.	.	.	
	Bilateral (2/0)	1253,50±1754,33		(13,00	-2494,00)		.	.	.	.	
Retinopati	Yok (0/13)	.	.	.	.	***	2,31 ±6,96		(,00	-25,00)	0,458
	Var (30/14)	1490,00±1923,52		(,00	-8165,00)		15,21±26,73		(,00	-70,00)	
Nöropati	Yok (0/13)	.	.	.	.	***	5,31 ±19,14		(,00	-69,00)	0,259
	Var (30/14)	1490,00±1923,52		(,00	-8165,00)		12,43±21,93		(,00	-70,00)	
Nefropati	Yok (7/11)	2133,43±1787,40		(,00	-4183,00)	0,272	2,73 ±7,54		(,00	-25,00)	0,645
	Var (23/16)	1275,52±1960,43		(,00	-8165,00)		13,31±25,42		(,00	-70,00)	
KAH	Yok (15/27)	1845,67±2301,64		(11,00	-8165,00)	0,467	9,00 ±20,56		(,00	-70,00)	***
	Var (15/0)	1079,62±1343,05		(,00	-4755,00)		.	.	.	.	
PAH	Yok (1/27)	32,00 ±.		(32,00	-32,00)	0,429	9,00 ±20,56		(,00	-70,00)	***
	Var (29/0)	1544,00±1938,41		(,00	-8165,00)		.	.	.	.	
SVO	Yok (27/26)	1632,28±1986,73		(,00	-8165,00)	0,167	9,35 ±20,89		(,00	-70,00)	0,815
	Var (3/1)	304,33 ±471,12		(,00	-847,00)		,00 ±.		(,00	-,00)	
Ayak DG (taraf)	Sağ (9/0)	1984,87±2946,47		(,00	-8165,00)	0,598 ²	.	.	.	.	***
	Sol (5/0)	2267,25±1423,14		(1025,00	-4043,00)		.	.	.	.	
	Bilateral (3/1)	1765,33±1080,44		(524,00	-2494,00)		69,00 ±.		(69,00	-69,00)	
İlaç	İnsülin (6/3)	1160,17±1359,94		(11,00	-3160,00)	0,898 ²	15,00±25,98		(,00	-45,00)	0,742 ²
	OAD (0/14)	.	.	.	.		9,93 ±25,24		(,00	-70,00)	
	İnsülin+OAD (2/8)	717,50 ±969,44		(32,00	-1403,00)		3,75 ±8,76		(,00	-25,00)	
	Diğer (22/2)	1666,20±2142,85		(,00	-8165,00)		14,50±20,51		(,00	-29,00)	

¹Mann Whitney U Testi ²Kruskal Wallis Testi *** Veri olmadığı için hesaplanamamıştır



Şekil 4. Diyabetik ayak yarası olanlarda cinsiyete göre alt ekstremite arteriel Ca skorları (sağ)



Şekil 5. Diyabetik ayak yarası olanlarda cinsiyete göre alt ekstremite arteriel Ca skorları (sol)

Cinsiyet, ek hastalık, fizik muayene, retinopati, nöropati, nefropati, KAH, PAH, SVO, ayak DG ve ilaç ile OPG arasındaki anlamlılık incelendiğinde; diyabetik ayak yarası olanlarda KAH varlığı ve ilaç kullanımı ile OPG arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Ayak yarası olan gruptakilerden KAH olanların OPG düzeyi ($1,51 \pm 1,53$) KAH olmayanlara göre ($0,62 \pm 0,87$) daha yüksektir ($p:0,026$). İnsülin+OAD kullananların OPG değeri ($2,78 \pm 0,07$) diğerlerine göre daha yüksektir ($p:0,019$). Bunun dışındaki diğer değişkenler ile OPG düzeyi arasında diyabetik ayak yarası olanlarda da diyabetik ayak yarası olmayanlarda da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Diyabetik ayak yarası varlığına göre, Osteoprotegerin düzeyi karşılaştırmaları

		Osteoprotegerin düzeyi(ng/ml)							
		Diyabetik ayak yarası Var			p ¹	Diyabetik ayak yarası Yok			p ¹
		Ort	±s.s.	(Min -Max)		Ort	±s.s.	(Min -Max)	
Cinsiyet	Erkek (15/5)	,96	±,97	(,19 -2,83)	0,838	,12	±,05	(,06 -,18)	0,232
	Kadın (15/22)	1,18	±1,60	(,05 -6,03)		,34	±,38	(,00 -1,50)	
Ek hastalık	Yok (5/25)	,72	±1,12	(,19 -2,73)	0,229	,32	±,36	(,00 -1,50)	0,462
	Var (25/2)	1,14	±1,35	(,05 -6,03)		,13	±,06	(,08 -,17)	
Fizik muayene (taraf)	Sağ (20/0)	1,08	±1,46	(,13 -6,03)	0,172 ²	.	.	.	***
	Sol (8/0)	1,25	±1,01	(,05 -2,73)		.	.	.	
	Bilateral (2/0)	,15	±,14	(,05 -,25)		.	.	.	
RETİNOPATİ	Yok (0/13)	.	.	.	***	,35	±,44	(,01 -1,50)	0,650
	Var (30/14)	1,07	±1,30	(,05 -6,03)		,25	±,26	(,00 -,88)	
NÖROPATİ	Yok (0/13)	.	.	.	***	,22	±,28	(,00 -,99)	0,185
	Var (30/14)	1,07	±1,30	(,05 -6,03)		,37	±,41	(,01 -1,50)	
NEFROPATİ	Yok (7/11)	,56	±,80	(,13 -2,37)	0,131	,46	±,48	(,01 -1,50)	0,089
	Var (23/16)	1,22	±1,40	(,05 -6,03)		,19	±,18	(,00 -,68)	
KAH	Yok (15/27)	,62	±,87	(,05 -2,73)	0,026	,30	±,35	(,00 -1,50)	***
	Var (15/0)	1,51	±1,53	(,13 -6,03)		.	.	.	
PAH	Yok (1/27)	2,73	±.	(2,73 -2,73)	0,200	,30	±,35	(,00 -1,50)	***
	Var (29/0)	1,01	±1,29	(,05 -6,03)		.	.	.	
SVO	Yok (27/26)	1,15	±1,35	(,05 -6,03)	0,426	,30	±,36	(,00 -1,50)	0,815
	Var (3/1)	,27	±,03	(,25 -,31)		,22	±.	(,22 -,22)	
Ayak DG (taraf)	Sağ (9/0)	,80	±,79	(,21 -2,36)	0,225 ²	.	.	.	***
	Sol (5/0)	1,32	±,94	(,50 -2,66)		.	.	.	
	Bilateral (3/1)	,55	±,71	(,05 -1,37)		,15	±.	(,15 -,15)	
İlaç	İnsülin (6/3)	,59	±1,02	(,05 -2,66)	0,019 ²	,10	±,06	(,06 -,17)	0,220 ²
	OAD (0/14)	.	.	.		,27	±,28	(,00 -,99)	
	İnsülin+OAD (2/8)	2,78	±,07	(2,73 -2,83)		,48	±,51	(,01 -1,50)	
	Diğer (22/2)	1,04	±1,33	(,05 -6,03)		,10	±,01	(,09 -,11)	

¹Mann Whitney U Testi ²Kruskal Wallis Testi *** Veri olmadığı için hesaplanamamıştır

Diyabetik ayak yarası olanlarda, alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sol) ile kreatin arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon vardır. OPG düzeyi ile CRP arasında pozitif yönde, HG ile negatif yönde anlamlı korelasyon vardır (Tablo 8).

Ayak yarası olmayanlarda alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sağ) ve alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sol) ile yaş, BUN ve kreatin arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon vardır (Tablo 9).

Tablo 8. Ayak yarası olanlarda alt ekstremitte arteriel Ca skoru, Osteoprotegerin düzeyi korelasyonları

Ayak yarası var		Alt ekstremitte Ca skoru (sağ)	Alt ekstremitte Ca skoru (sol)	Osteoprotegerin düzeyi
Yaş	R	0,142	0,184	0,209
	P	0,498	0,350	0,268
Sigara (paket/yıl)	R	0,048	0,517	0,169
	P	0,910	0,126	0,619
Tanı tarihi (yıl)	R	0,282	0,280	0,150
	P	0,173	0,149	0,430
Kilo	R	0,205	0,125	-0,346
	P	0,327	0,528	0,061
WBC	R	0,189	0,148	0,278
	P	0,365	0,452	0,136
HG	R	-0,072	-0,154	-0,413
	P	0,731	0,434	0,023
Kreatin	R	0,360	0,444	0,233
	P	0,077	0,018	0,216
LDL	R	-0,371	-0,230	-0,306
	P	0,068	0,238	0,100
HDL	R	-0,094	0,090	-0,226
	P	0,654	0,650	0,230
Trigliserid	R	-0,246	-0,211	0,010
	P	0,236	0,282	0,959
HbA1c	R	-0,057	0,120	-0,119
	P	0,787	0,545	0,531
Spot idrar protein/kreatin oranı (mg/gün)	R	-0,169	0,031	-0,023
	P	0,431	0,877	0,908
CRP	R	-0,080	-0,093	0,568
	P	0,705	0,638	0,001
DVİT3	R	-0,104	0,100	-0,336
	P	0,622	0,612	0,069
Ca	R	0,054	0,346	-0,084
	P	0,796	0,072	0,658
İnorganik fosfor	R	-0,030	0,139	0,330
	P	0,888	0,481	0,075
Fizik muayene (skor)	R	-0,041	-0,260	0,358
	P	0,850	0,199	0,067

Tablo 9. Ayak yarası olmayanlarda alt ekstremitte arteriel Ca skoru, Osteoprotegerin korelasyonları

Ayak yarası yok		Alt ekstremitte Ca skoru (sağ)	Alt ekstremitte Ca skoru (sol)	Osteoprotegerin düzeyi
Yaş	R	0,388	0,459	0,015
	P	0,045	0,016	0,942
Sigara (paket/yıl)	R	0,026	0,176	-0,546
	P	0,943	0,626	0,102
Tanı tarihi (yıl)	R	0,367	0,306	0,170
	P	0,060	0,120	0,395
Kilo	R	0,161	0,119	-0,158
	P	0,423	0,554	0,432
WBC	R	-0,194	-0,326	0,275
	P	0,333	0,098	0,165
HG	R	0,093	0,052	-0,229
	P	0,643	0,798	0,250
Kreatin	R	0,414	0,493	-0,019
	P	0,032	0,009	0,926
LDL	R	-0,228	-0,211	-0,171
	P	0,253	0,292	0,394
HDL	R	-0,069	-0,040	-0,114
	P	0,733	0,842	0,571
Trigliserid	R	-0,211	-0,164	0,208
	P	0,290	0,413	0,299
HbA1c	R	0,343	0,243	0,033
	P	0,080	0,223	0,869
Spot idrar protein/kreatin oranı (mg/gün)	R	-0,016	-0,054	-0,208
	P	0,935	0,790	0,298
CRP	R	-0,072	-0,162	-0,350
	P	0,732	0,440	0,086
DVİT3	R	0,217	0,116	0,277
	P	0,288	0,573	0,171
Ca	R	-0,051	0,034	-0,195
	P	0,802	0,866	0,329
İnorganik fosfor	R	0,087	0,007	-0,065
	P	0,665	0,973	0,748

Diyabetik ayak yarası olan hastalarda en sık Wagner 2 (% 37,04) ve Wagner 4 (% 37,04) izlenmiştir. Wagner klasifikasyonu ile OPG düzeyi, alt ekstremitte arteriel Ca skoru sağ ve sol değerleri aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (Tablo 10-11-12).

Tablo 10. Diyabetik ayak yarası olan hastaların Wagner klasifikasyonuna göre Osteoprotogerin değerleri

	Osteoprotogerin geni (ng/ml)					p ¹
	n	%	Ort	s.s.	Medyan	
Wagner 1	2	(7,41)	1,47	±1,78	1,47	0,124
Wagner 2	10	(37,04)	,34	±,38	,24	
Wagner 3	4	(14,81)	,61	±,28	,74	
Wagner 4	10	(37,04)	1,64	±1,83	,69	
Wagner 5	1	(3,70)	,26	±.	,26	

¹Kruskal Wallis

Tablo 11. Diyabetik ayak yarası olan hastaların Wagner klasifikasyonuna göre alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sağ) değerleri

	Alt ekstremitte Ca skoru (sağ)					p ¹
	n	%	Ort	s.s.	Medyan	
Wagner 1	2	(7,41)	288,50	±376,89	288,50	0,208
Wagner 2	10	(37,04)	966,10	±1133,38	681,00	
Wagner 3	4	(14,81)	1753,75	±1223,66	1660,50	
Wagner 4	10	(37,04)	524,00	±572,46	387,00	
Wagner 5	1	(3,70)	.	±.	.	

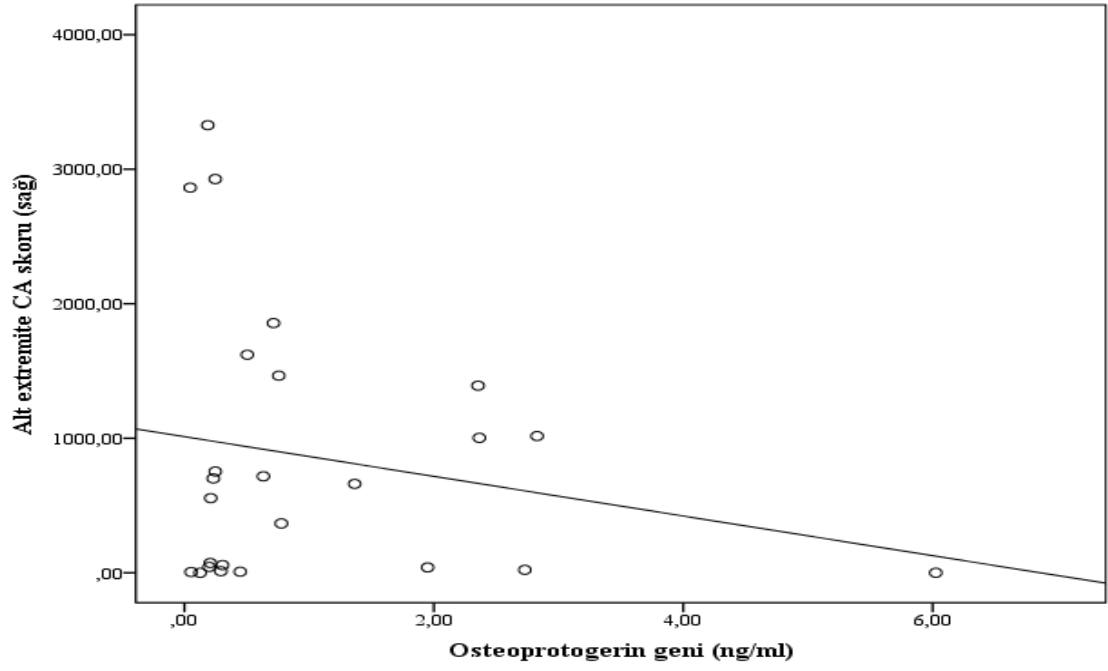
¹Kruskal Wallis

Tablo 12. Diyabetik ayak yarası olan hastaların Wagner klasifikasyonuna göre alt ekstremitte arteriel Ca skoru (sol) değerleri

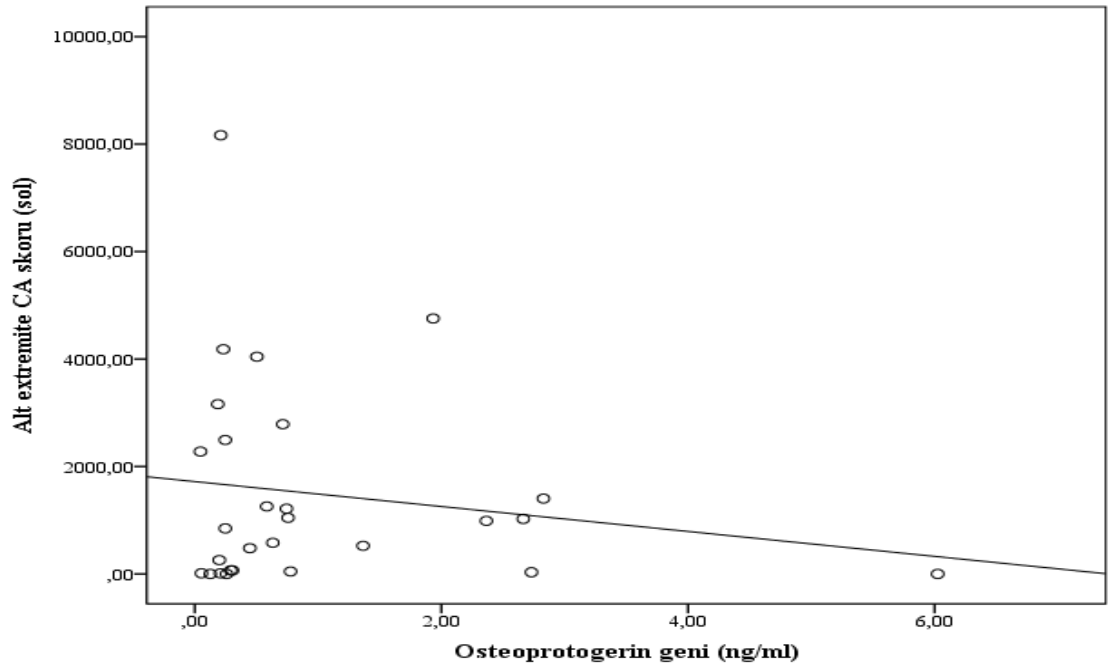
	Alt ekstremitte Ca skoru (sol)					p ¹
	n	%	Ort	s.s.	Medyan	
Wagner 1	2	(7,41)	4098,50	±5750,90	4098,50	0,416
Wagner 2	10	(37,04)	1471,70	±1655,19	685,50	
Wagner 3	4	(14,81)	1759,75	±1467,69	1916,50	
Wagner 4	10	(37,04)	665,22	±568,37	580,00	
Wagner 5	1	(3,70)	,00	±.	,00	

¹Kruskal Wallis

Diyabetik ayak yarası olan hastalarda alt ekstremitte arteriel Ca skoru sağ ve sol ile Osteoprotogerin düzeyi arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (Şekil 6-7).



Şekil 6. Diyabetik ayak yarası olan hastalarda Osteoprotegerin ile alt ekstremite arteriel Ca skoru (sağ) arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 7. Diyabetik ayak yarası olan hastalarda Osteoprotegerin ile alt ekstremite arteriel Ca skoru (sol) arasındaki korelasyon grafiği

Minör amputasyon ve majör amputasyon arasında Osteoprotegerin düzeyi karşılaştırıldığında; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13. Minör ve majör amputasyon arasında serum Osteoprotegerin düzeyi karşılaştırması

		Osteoprotegerin geni (ng/ml)			P
		Ort	s.s.	Medyan	
Amputasyon	Minör	1,19	±2,37	0,27	0,224
	Majör	1,10	±0,95	0,73	

¹Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

Güncel çalışmalar, OPG'nin vasküler hastalıkta önemli bir düzenleyici molekül olarak işlev gördüğünü göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalar OPG düzeyi ile koroner aterosklerozun şiddeti arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.^{14,15} OPG/RANK/RANKL sisteminin keşfedilmesinden bu yana, iskelet biyolojisinin kontrolündeki rolü hakkında çok şey öğrenildi; ancak, vasküler biyoloji bağlamındaki rolü henüz keşfedilmeye başlanmıştır. OPG'nin, arteriel kalsifikasyonun otokrin/parakrin düzenleyicisi olarak görev yapabileceği ve vasküler hastalığın serum belirteci olarak faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Bu verilere dayanarak, OPG'nin aterosklerozda önemli bir rol oynadığı ve aterosklerozun bir belirteci olabileceği düşünülmektedir. Krzanowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemodializ hastalarında karotis arter kalsifikasyonu, radial arter kalsifikasyonu ve koroner arter kalsifikasyonu ile OPG arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.⁹⁶

Ren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum OPG düzeyi akut koroner sendromda normal koroner arterdeki düzeylerinden daha yüksekti. OPG koroner darlığın ciddiyeti ile ilişkiliydi ve hastalıklı damarların sayısı ile bir korelasyon da kaydedildi. Bu çalışmalar OPG'nin klinik ortamda biyobelirteç olarak muhtemel prognostik faydasını vurgulamaktadır.⁹⁷ Bizim çalışmamızda da diyabetik ayak yarası olanlarda OPG ile KAH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p < 0,05$).

Esteghamati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 2 DM li hastalarda OPG düzeyi PAH olanlarda PAH olmayan hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).⁹⁸ Bizim çalışmamızda da OPG düzeyi diyabetik ayak olup PAH olmayan 1 kişi olduğundan istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

Doupis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşları 21-80 arasında Tip 1 ve Tip 2 DM li 55 kontrol, 80 nöropatik olmayan hasta ve 77 nöropatik diyabetli hasta incelenmiş. Semptomatik PAH, KKY, KBH ve kontrolsüz HT olan hastalar dışlanmış. Bu çalışmada diyabetik nöropatili hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde OPG ($p < 0,01$) diğerlerinden yüksek saptanmıştır.⁹⁹ Ancak bizim çalışmamızda ayak yarası olan ve/veya olmayan hastalarda diyabetik nöropati ile OPG düzeyi arasında istatistiksel anlam izlenmedi.

Abu El-Asrar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 47 PDR, 28 diyabetik olmayan hastadan vitreus örneklerinden OPG düzeyine bakıldı. PDR hastalarında ortalama OPG düzeyi (364.5 ± 163.3 pg / mL), diyabetik olmayan kontrol hastalarında (150.4 ± 121.1 pg/mL) ortalama seviyeden anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.0001$).¹⁰⁰ Bizim çalışmamızda diyabetik ayak yarası olan veya olmayan retinopatili hastalarda OPG düzeyi yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0,121$). Bu durum hasta grubunun seçimiyle ve OPG düzeylerine serumda bakmamızla ilişkili olabilir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma osteoprotegerin düzeyi, Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda anlamlı yüksek izlendi.¹⁰¹ Bizim çalışmamızda ise OPG düzeyinin diyabetik ayak yarası olan veya olmayan hastalar arasında nefropati ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p < 0,898$). Bu durum çalışmamızın tek merkezli olması ve sınırlı hasta sayısına bağlı standart deviasyon aralığının geniş olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamasıyla ilişkilendirilmekle birlikte, bu konuda daha geniş çaplı çalışmalarla hipotezimizin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Wagner sınıflandırması diyabetik ayak yaralarında hastalığın şiddetini gösteren bir değerlendirmedir. Güldiken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik yarası olanlarda OPG düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı. OPG düzeyi Wagner (4-5) olanlarda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.¹⁰² Bizim olgularımızda en sık Wagner 2, 4 (% 37,04) izlenmiştir. Çalışmamızda gerek Ca skorları, gerekse serum Osteoprotegerin düzeyleri ile Wagner evreleri arasında istatistiksel bir ilişki gözlenmedi.

Çağlar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak diyabetik ayaklı hastalarda OPG düzeyi kontrol grubundaki hastalardan anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Diyabetik ayak grubunda 25(OH)D düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). Diyabetik ayaklı hastalarda OPG düzeyleri ile kreatin ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri arasında pozitif ilişki bulundu.¹⁰³ Diyabetik ayaklı hastalarda OPG düzeyleri ile CRP arasında pozitif ilişki saptandı ve bu durum OPG nin CRP ile pozitif ilişkisine bağlı olarak klinik durumun şiddetini gösterebilir.

Paubella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik inflamatuvar artritli hastalarda inflamatuvar ortama maruz kalan nötrofiller tarafından OPG eksprese edilmiştir.¹⁰⁴ Çalışmamızda da diyabetik ayak yarası olanlarda WBC ile OPG arasında ilişki olup istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ($p > 0,005$).

Niu ve arkadaşlarının yaptığı Tip 2 DM li 712 hastada alt ekstremitte dopplerde arter darlığı ile OPG düzeyi yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulundu. Ayrıca plazma OPG seviyelerinin yaş, diyabet süresi, CRP ile pozitif ilişkili olduğunu buldu. OPG, Vücut kitle indexi (VKİ), HbA1c, ürik asit, total kolesterol, trigliseritler, LDL-C, HDL-C ile ilişkili değildi.⁹¹ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde diyabetik hasta grubunda OPG ile yaş, diyabet süresi, CRP pozitif korelasyon gösterdi. Trigliserid ve HbA1c ile ilişki bulunmadı. Ancak literatürden farklı olarak LDL, HDL, HG, HTC ile OPG arasında negatif korelasyon izlendi.

Kontrastsız çok kesitli BT ile elde edilen Ca skorlaması olumsuz kardiyovasküler olayların en güçlü göstergelerinden birisidir. Agatston ve arkadaşlarının yöntemi ile puanlanır.¹⁶

Literatür tarandığında, çalışmamızda olduğu gibi diyabetik ayak ülseri olan hastalarda OPG düzeyi ile alt ekstremitte BT Ca skorlaması arasındaki ilişkiye ve hastalık şiddetine olan etkisine dair herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle, çalışmamızdaki bazı bulguların literatür ile kıyaslaması yapılamamıştır. Bu alanda yapılan ilk çalışma gibi görülmektedir.

Çalışmamızda diyabetik ayak yarası olanlarda sağ ve sol ekstremitte arteriel Ca skoru ile OPG (ng/ml) düzeyi anlamlı olarak yarası olmayanlara göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Dikic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM olan hastalarda koroner arter Ca skorunun olmayanlara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca Ca skoru ile yaş, kilo arasında anlamlı ilişki izlendi.¹⁰⁵ Bizim çalışmamızda ise diyabeti olup ayak yarası olmayanlarda alt ekstremitte arteriel Ca skoru ile yaş arasında anlamlı ilişki gözlenirken kilo ile uyum izlenmedi. Diyabetik ayak yarası olanlarda yaş ile alt ekstremitte Ca skoru arasında ilişki görülmedi.

Diyabetik ayak yarası olan veya olmayan grup kontrolle karşılaştırıldığında sigara ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Ancak çalışmamızda alt ekstremitte arteriel Ca skoru ile sigara arasında anlamlı ilişki görülmedi. Bu durum hastaların sigara kullanım süresini net ifade etmemeleriyle ilişkili olabilir.

Patsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde hasta alt ekstremitte arteriel Ca skoru ile koroner arter Ca skoru arasında anlamlı ilişki izlendi. Yine çalışmamıza benzer şekilde erkeklerde, ileri yaşlarda alt ekstremitte arteriel

Ca skoru daha yüksek izlendi. Ancak çalışmamızdan farklı olarak inme öyküsü olan, diyabeti olan hastalarda anlamlı ilişki izlendi.¹⁰⁶ Bizim çalışmamızda hasta grubunda alt ekstremitte arteriel Ca skoru ile SVO öyküsü ve nefropati arasında ilişki izlenmedi. Ancak kreatin yüksekliği ile pozitif korelasyon izlendi. Bu durum hasta sayısı ile ilişkili olabilir.

Mikrovasküler düzeyde meydana gelen patolojik süreçlerin, KAH gibi makrovasküler komplikasyonların patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamdaki bir hipotez, retinal mikrovasküler anormalliklerin erken bir subklinik koroner veya serebral mikrovaskülatürü yansıtabileceği ve klinik kardiyovasküler olayların gelişimini önceden belirleyebileceğidir.¹⁰⁷ Um ve arkadaşlarının 175 Tip 2 DM li hasta ile yaptığı çalışmada diyabetik retinopati ve koroner arter vasküler kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki bulundu.¹⁰⁸ Literatürde bizim çalışmamıza benzer ayak arteriel Ca skoru ile retinopati arasındaki ilişkiyle ilgili bir çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamadı. Diyabetik ayak grubunda diyabetik retinopati ile makrovasküler komplikasyon olan alt ekstremitte arteriel kalsifikasyon skoru diyabeti olup ayak yarası olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi.

Lovshin ve arkadaşlarının yaptığı 69 Tip 1 DM li hastalarda çok kesitli BT ile koroner arter vasküler kalsifikasyonla mikrovasküler komplikasyon arasındaki ilişki incelendi. Yüksek koroner arter Ca skoru varlığı, büyük sinir lifi nöropatisi ve retinopatisi ile ilişkiliydi, ancak nefropati ile ilişkili değildi, bu da nöropati, retinopati ve makrovasküler kalsifikasyonun ortak risk faktörlerini paylaştığını gösteriyordu.¹⁰⁹ Bizim çalışmamızda da Tip 2 DM diyabetik ayak yarası olan grupta alt ekstremitte arteriel kalsifikasyon ile retinopati, nöropati, nefropati ile ilişkisi gözlenmedi.

Alamir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner arter Ca skoru ile dislipidemiler karşılaştırıldı. Burada izole hipertrigliseridemiler ile koroner arter Ca skoru arasında ilişki bulunamadı. Düşük HDL ve yüksek LDL ile koroner ateroskleroz arasında ise anlamlı ilişki saptandı.¹¹⁰ Bizim çalışmamızda da diyabetik ayak yarası olan ile olmayan grup karşılaştırıldığında literatüre benzer şekilde trigliserid düzeyi ile ilişki saptanamadı. HDL ve LDL düzeyi ile alt ekstremitte arteriel kalsifikasyonda negatif korelasyon izlendi. LDL düzeyi ile pozitif korelasyon izlenmemiş olması hastaların statin tedavisi almaları ile ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda ayak yarası olanlarda Ca skoru ile dislipidemiler arasında ilişki saptanmamıştır.

Allen ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada diyabetik ayak yarası olanlarda olmayanlara oranla ek hastalık olarak en sık diyabetik nöropati ve periferik damar hastalığı eşlik etmektedir.¹¹¹ Bizim çalışmamızda da diyabetik ayak yarası ve ek hastalık olarak PAH, nöropati, retinopati, KAH, HT, Hiperlipidemi ile anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda diyabetik ayak yarası olanlarda alt ekstremitte arteriel Ca skoru yüksekliğinin artması ile yaş, ek hastalık, tanı tarihi, retinopati, nöropati, nefropati, KAH, PAH, SVO, kullandığı ilaç, DG, sigara, biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızın eksiklikleri çalışma grupları arasında yaş farklılığı olmuştur. Sağlıklı kontrol grubu diyabetik ayak yarası olan/olmayan gruplara göre daha genç olmuştur. Bu durum kliniğimizde sağlıklı kontrol grubunun ileri yaşta bulunma zorluğundan kaynaklanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

* Çalışmaya 35 erkek (% 41,18), 50 kadın (% 58,82) olmak üzere toplam 85 kişi katılmıştır.

* Bunlardan 57'si (% 7,06) hasta grubunda 28'i (% 32,94) kontrol grubundadır.

*Hasta grubunda olan 57 kişinin 30'unda (% 52,63) diyabetik ayak yarası varken 27'sinde (% 47,37) diyabetik ayak yarası yoktur.

*Diyabetik ayak yarası olanlarda OPG düzeyi ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

*Diyabetik ayak yarası olanlarda KAH varlığı ve ilaç kullanımı ile OPG düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

* Diyabetik ayak yarası olanlarda yaş, WBC, BUN, kreatinin, spot idrar protein/kreatin oranı (mg/gün), CRP, sağ ve sol ekstremitte Ca skoru ile Osteoprotegerin düzeyi (ng/ml) anlamlı olarak ayak yarası olmayanlara göre yüksek bulunmuştur ($P<0,05$). ALT, LDL, HDL ve D vitamini parametreleri ise diyabetik ayak yarası bulunanlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

*Diyabetik ayak yarası olanlarda fizik muayenede Wagner sınıflandırması ile OPG düzeyi ve alt ekstremitte Ca skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

* Literatürde diyabetik ayak ülseri olan hastalarda OPG düzeyinin alt ekstremitte vasküler kalsifikasyon şiddeti üzerine etkisine yönelik herhangi bir çalışma mevcut olmadığı için, çalışmamızın verilerini doğru yorumlayabilmemiz için karşılaştırabileceğimiz, daha fazla hasta sayısına sahip ve bu konuya yönelik klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

*OPG düzeyi ve Ca skoru yüksekliği ile ayak yarasının şiddeti arasında ilişki gösterilememiştir.

7. KAYNAKLAR

1. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** Temel İç Hastalıkları. Cilt 2, Ankara: Güneş Kitabevi, **2003**; s. 2279-2330.
2. **Misuri A, Lucertini G, Nanni A, Viacava A, Belardi P.** Predictive value of transcutaneous oximetry for selection of the amputation level. *Journal of Cardiovascular Surgery*, **2000**; 41 (1):83-87.
3. **Rayber GE.** "Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot." In Bowker JH, Pfeifer MA, editors. *The Diabetic Foot*. 6th ed. St Louis, Missouri: Mosby Inc, **2001**; 13-32.
4. **Akçay S, Harman E, Sa İS.** Rates and Risk Factors of Diabetic Foot Reamputations. *Medicine Science*, **2012**; 1(4):283-291.
5. **Levin ME.** Foot lesions in patients with diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **1996**; 25 (2):447-462.
6. **Ward A, Alvarez P, Vo L, Martin S.** Direct medical costs of complications of diabetes in the United States: estimates for event-year and annual state costs (USD 2012). *Journal of Medical Economics*, **2014**; 17 (3):176-183.
7. **Başkal N, Güllü S, Ilgın ŞD, Erdoğan MF, Kamel N, Erdoğan G.** Evaluation of the patients with diabetic foot ulcerations. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, **1998**; 1 (2):31-35.).
8. **Ünlühızcı K, Doğanay M, Keleştimur F.** Diyabetik ayak infeksiyonları. *Türk Diyabet Yıllığı*, **1995**; 6:98-102.
9. **Hofbauer LC, Heufelder AE.** The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. **2000**; 85:2355–2363.
10. **Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K.** Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **1997**; 234:137–142
11. **Kwon BS, Wang S, Udagawa N, Haridas V, Lee ZH, Kim KK, Oh KO, Greene J, Li Y, Su J, Gentz R, Aggarwal BB, Ni J.** TR1, a new member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, induces fibroblast proliferation and inhibits osteoclastogenesis and bone resorption. *FASEB Journal*. **1998**; 12:845–854.
12. **Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, Dunstan CR, Spelsberg TC, O'Brien T, Khosla S.** Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF- κ B ligand and osteoprotegerin production by

human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **2001**; 280:334–339.

- 13. Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W, Osdoby P.** Receptor activator of NF- κ B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. **2001**; 276:20659–20672
- 14. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, Nishizawa Y.** Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation*. **2002**; 106:1192–1194.
- 15. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hoffbauer LC.** Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. **2003**; 88:1024–1028.
- 16. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al.** Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. Mar. **1990**; 15:827–32.
- 17. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS.** Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. **1995**; 92:2157–62.
- 18. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al.** Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. **1998**; 31:126–33.
- 19. Yenigün M, Altuntaş Y.** Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **2001**; 316-340.
- 20. IDF Diabetes Atlas 2015, 7th edition.** International Diabetes Federation, Brussels, **2015**. Available from: www.diabetesatlas.org
- 21. Satman I et al.** Population based study and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* **2002**; 25 (9):1551-1556.
- 22. American Diabetes Association, et al.** 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* **2016**; 39 (Suppl. 1):13-22.
- 23. Tomita T.** Apoptosis in pancreatic β -islet cells in Type 2 diabetes. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, **2016**; 16 (3):162-179.
- 24. Gerich JE, Smith TS.** “Beta- cell defects and pancreatic abnormalities in type 2 diabetes.” In: Pickup JC, Williams G, editors. *Textbook of Diabetes Volume 1*, Blackwell Science, **2003**; 23:1-11.

25. **Standards of medical care in diabetes--2015:** summary of revisions. *Diabetes Care* **2015**; 38 Suppl:S4.
26. **Guy D, Yanuzzi L, Shields J (Editor).** Retinavitreal- macula. In: Aiello L, Cavallerano D, Aiello A, Bursell S. *Diabetic retinopathy*. WB Saunders Co, **1999**:316-29.
27. **Suleymanlar G.** Nephrol Dial Transplant. **2011**; 26:1862
28. **Piwkowska A.** Role of Protein Kinase G and Reactive Oxygen Species in the Regulation of Podocyte Function in Health and Disease. *J Cell Physiol* **2017**; 232:691.
29. **Gnudi L, Coward RJ, Long DA.** Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* **2016**; 27:820.
30. **Haraldsson B, Nyström J.** The glomerular endothelium: new insights on function and structure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2012**; 21:258.
31. **Østerby R, Gundersen HJG.** Glomerular size and structure in diabetes mellitus: early abnormalities. *Diabetologia*, **1975**; 11 (3):225-229.
32. **Mogensen CE.** Renal changes and nephropathy in diabetes. Hoechst Marion Roussel: Bridgewater NJ, **1996**; 3-12.
33. **Nauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM& Goetz FC et al.** Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Investigation*, **1984**; 74 (4):1143.
34. **Shaw JE, Zimmet PZ.** The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* **1999**; 7:245-252
35. **Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M.** Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. **1995**; 333:89-94
36. **Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG.** Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy: results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* **1997**; 20:1162-1167
37. **Younger DS, Bronfin L.** "Overview of diabetic neuropathy." In: *Seminars in Neurology*. Vol. 16, No. 02. © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc, **1996**; 107–113.
38. **Thomas PK.** Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* **1997**; 46:54–8.

39. **Türkaslan T, Altındaş M.** Diyabetik ayak yaraları. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk Plast Surg), **2004**; 12 (1).
40. **Bird SJ, Brown MJ.** The Clinical Spectrum of Diabetic Neuropathy. Seminars in Neurology **1996**; 16: 115–121
41. **Said G.** Diabetic neuropathy: an update. Journal of Neurology, **1996**; 243 (6):431–440.
42. **Said G, Slama G, Selva J.** Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. Brain, **1983**; 106 (4):791-807.
43. **Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Ay KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE.** Diyabetin koroner aterosklerozun ilerlemesi ve arteriyel yeniden biçimlenme üzerine etkisi: 5 intravasküler ultrason çalışmasının toplanmış bir analizi. J Am Coll Cardiol. **2008**; 52 :255-226.
44. **Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR.** The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). Clinical Science, **2001**; 101. 6:671-679.
45. **Zarko S, Aminoff M.** Neurology and General Medicine. 4. baskı (395-405).
46. **Idris I, Thomson GA, Sharma JC.** Diabetes mellitus and stroke. Int J Clin Pract **2006**; 60(1):48-56.
47. **Rohit R. Das, MD, Seshadri S.** Diabetes and Stroke. DM Current Cardiovascular Risk Reports **2009**; 3:35-41.
48. **Merel JA, Biessels GJ.** Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke, Lancet Neurol **2012**; 11:261-271.
49. **Tüzün M.** Diyabetik Ayak ve Tedavisi. Asya Tıp Yayınevi: İzmir, **2005**; 1-24.
50. **McDermott MM et al.** Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. Circulation **2003**; 107 (5): p. 757-761.
51. **Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Hinchliffe RJ.** Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Metab Res Rev **2012**; 28 Suppl 1:218–24. CrossRef
52. **Apelqvist JA, Lepantalo MJ.** The ulcerated leg: when to revascularize. Diabetes Metab Res Rev **2012**; 28 Suppl 1:30–5. CrossRef

- 53. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al.** Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* **2008**; 31:1679.
- 54. National Diabetes Data Group.** Diabetes in America, 2nd Edition, National Institutes of Health, Washington, D.C p.409.
- 55. American Diabetes Association.** Clinical Practice Recommendations: foot care in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* **1996**; 19:S23.
- 56. Brand PW, Coleman WC.** "The diabetic foot." In: Rifkin H, Porte Jr D, editors. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. 4th edition. Elsevier Science: New York, **1990**; 793-811.
- 57. Boulton, AJM.** The pathway to ulceration: aetiopathogenesis. *The Foot in Diabetes*, **2006**; 3:19-31.
- 58. Bennett PJ, Stocks AE, Whittam DJ.** Analysis of risk factors for neuropathic foot ulceration in diabetes mellitus. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, **1996**; 86 (3):112-116.
- 59. Marks JB.** The forgotten complication. *Clinical Diabetes*, **2005**; 23 (1):3-4.
- 60. Reiber GE et al.** Causal pathways for incident lower- extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes care*, **1999**; 22 (1):157-162.
- 61. Shaw JE, Boulton AJM.** The charcot foot. *The Foot*, **1995**; 5 (2):6570.
- 62. Çetinkalp Ş, Tüzün M.** Diyabetik Hastalar için Ayak Bakım Kılavuzu. Ege Diyabet Okulu Yayın Dizisi: İzmir, **2006**; 3.
- 63. Geerlings SE, Hoepelman AI.** Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, **1999**; 26 (3-4):259-265.
- 64. Demir Y, Demir S, Gökçe Ç.** Diyabetik Ayak: Fizyopatolojisi, Tanısı ve Rekonstrüksiyon Öncesi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **2004**; 5 (3):1-12.
- 65. Benjamin AL.** Diagnosing and Treating Diabetic Foot Infections. *Klimik Dergisi*, **2009**; 22 (1):2- 13.
- 66. Arda B.** "Diyabetik ayak infeksiyonları: etkenler ve klinik mikrobiyolojik tanı." İçinde: Tüzün M, editör. *Diyabetik Ayak ve Tedavisi*, Asya Tıp: İzmir, **2005**; s. 60.

- 67. Evran M, Altuntas SÇ, Kurtaran B, Sert M, Tetiker T.** Evaluation of Clinical and Microbiological Characteristics of Foot Infections of Patients With Diabetes: Does Antibiotic Susceptibility Change? *J Endocrinol Metab.* **2018**; 8(5):100-105
- 68. Sesli E.** “Diyabetik ayakta deformiteler, ülserler ve parmak gangrenleri.” İçinde: Tüzün M, editör. *Diyabetik Ayak ve Tedavisi, Asya Tıp: İzmir*, **2005**; 34-35.
- 69. Wagner FW.** “Algorithms of diabetic foot care.” In: Levin ME, O' Neal LW, editors. *The Diabetic Foot*. 2nd edition. Mosby-YearBook: St. Louis, **1983**; 201-302.
- 70. Fryberk R.G.** “Diabetic Foot Ulcerations.” In: Fryberk RG, editor. *The High Risk Foot in Diabetes Mellitus*. New York Churchill Livingstone, **1991**; 151-195.
- 71. Young M.J.** Classifications of ulcers and its relevance to management. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, editors. *The Foot in Diabetes*. 3rd edition. © 2000 by John Wiley & Sons, Chicester, UK, **2000**; 61-72.
- 72. Çetinkalp Ş.** “Diyabetik ayağın tedavisi, eğitimi, takibi.” İçinde: Tüzün M, editör. *Diyabetik Ayak ve Tedavisi. İzmir: Asya Tıp*, **2005**; 49-58.
- 73. Mc Dermott JE.** *The Diabetic Foot: American Academy of Orthopedic Surgeons Monograph Series*. Rosemont III., American Academy of Orthopedic Surgeons, **1995**.
- 74. Mancini L, Rutolo V:** The diabetic foot: Epidemiology. *Rays*, **1996**; 22 (4):511-523.
- 75. Demir T, Akıncı B, Yeşil, S.** Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2007**; 21 (1):63-70.
- 76. Christensen KS, Falstie- Jensen N, Christensen ES& Brøchner- Mortensen J.** Results of amputation for gangrene in diabetic and non diabetic patients. Selection of amputation level using photoelectric measurements of skin- perfusion pressure. *J Bone Joint Surg Am*, **1988**; 70 (10):1514- 1519.
- 77. Wyss CR, Harrington RM, Burgess EM, Matsen FA.** Transcutaneous oxygen tension as a predictor of success after an amputation. *J Bone Joint Surg Am*, **1988**; 70 (2):203- 207.
- 78. Sesli E.** “Diyabetik ayağın ortopedik tedavisi.” İçinde: Tüzün M, editör. *Diyabetik Ayak ve Tedavisi. İzmir: Asya Tıp*, **2005**; 35- 45.
- 79. Boyce BF, Xing L.** Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*. **2007**; 9:1.
- 80. Khosla S.** Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. **2001**; 142:5050-5.

81. **Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC.** RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2002**; 22:549-53.
82. **Stejskal D, Bartek J, Pastorkova R, Ruzicka V, Oral I, Horalik D.** Osteoprotegerin, RANK, RANKL. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* **2001**; 145:61-4.
83. **Kostenuik PJ, Shalhoub V.** Osteoprotegerin: A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. **2001**; *Curr Pharm Des.* 7:613-35.
84. **Hofbauer LC.** Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* **1999**; 141:195–210.
85. **Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE.** Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer.* **2001**; 92:460-70.
86. **Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S.** Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med.* **2002**; 347:175-84.
87. **Brandstrom H, Bjorkmann T, Ljunggren O.** Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* **2001**; 280:831–35.
88. **Onyia JE, Miles RR, Yang X, Halladay DL, Hale J, Glasebrook A, McClure D, Seno G, Churgay L, Chandrasekhar S, Martin TJ.** In vivo demonstration that human parathyroid hormone 1-38 inhibits the expression of osteoprotegerin in bone with the kinetics of an immediate early gene. *J Bone Miner Res.* **2000**; 15:863–71.
89. **Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S.** Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* **1999**; 140:4382–9.
90. **Raelene E. Maser, M. James Lenhard, Michael B. Sneider and Ryan T. Pohlig,** Osteoprotegerin is a Better Serum Biomarker of Coronary Artery Calcification than Osteocalcin in Type 2 Diabetes. *Endocr Pract.* **2015** Jan; 21(1):14–22.
91. **Niu Y, Zhang W, Yang Z, Li X, Wen J, Wang S, Zhang H, Wang X, Zhou H, Fang W, Qin L, Su Q.** Association of plasma osteoprotegerin levels with the severity of lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes. *BMC Cardiovasc Disord.* **2015 Aug 11**; 15:86.
92. **Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G.** Ultrasonicpathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* **1993**; 13:482-86.
93. **Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R.** Morphological predictors of arterial remodelling. *Circulation* **2002**; 105: 297-303

94. Kao HW, Liou M, Chung HW, Liu HS, Tsai PH, Chiang SW, Chou MC, Peng GS, Huang GS, Hsu HH and Chen CY(2015). High Agatston Calcium Score of Intracranial Carotid Artery A Significant Risk Factor for Cognitive Impairment. *Medicine (Baltimore)*. **2015** Sep; 94(39):e1546.
95. Rusnak J, Behnes M, Henzler M, Reckord N, Vogler N, Meyer M, Hoffmann U, Natale M, Hoffmann J, Hamed S, Weidner K, Lang S, Mukherji A, Haubenreisser H, Schoenberg SO, Borggreffe M, Bertsch T and Akin İ. Comparative analysis of high-sensitivity cardiac troponin I and T for their association with coronary computed tomography-assessed calcium scoring represented by the Agatston score. *Eur J Med Res*. **2017**; 22:47.
96. Krzanowski M, Krzanowska K, Dumnicka P, Gajda M, Woziwodzka K, Fedak D, Grodzicki T, Litwin JA, Sulowicz W. Elevated Circulating Osteoprotegerin Levels in the Plasma of Hemodialyzed Patients With Severe Artery Calcification. *Ther Apher Dial*. **2018 Oct**;22(5):519-529.
97. Ren MY, Sui SJ, Zhang Y, vd. Increased plasma osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of acute coronary syndrome. *Açta Kardiyo*, 63 **2008**; 615–622
98. Esteghamati A, Aflatoonian M, Rad MV, Mazaheri T, Mousavizadeh M, Manouchehr N, Noshad S. Association of osteoprotegerin with peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes. *Archives of Cardiovascular Disease*.**2015**; 108, 412-419
99. Doupis j, Lyons T.E, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A. Microvascular Reactivity and Inflammatory Cytokines in Painful and Painless Peripheral Diabetic Neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* . **2009** Jun; 94 (6):2157-2163.
100. Abu, El-Asrar PM , Struyf G, Mohammad G, Gouwy M , vd. Osteoprotegerin Is a New Regulator of Inflammation and Angiogenesis in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **2017 Jun** 1; 58(7):3189-3201.
101. Wang ST, Zhang CY, Zhang CM, Rong W. The plasma osteoprotegerin level and osteoprotegerin expression in renal biopsy tissue are increased in type 2 diabetes with nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. **2015 Feb**; 123(2):106-11.
102. Guldiken S, Taskiran B, Demir M, Tugrul A, Altun B.U. Role of soluble fas/fas ligand pathway and osteoprotegerin levels in patients with diabetic foot. *Endocrine Abstracts* (**2009**) 20 P343
103. Çağlar S, Çağlar A, Pilten S, Albay C, Beytemur O, Sarı H. Osteoprotegerin and 25-hydroxy vitamin D levels in patients with diabetic foot. *Joint Diseases and Related Surgery*. **2018**; 29(3):170-175
104. Poubelle PE, Chakravarti A, Fernandes MJ, Doiron K and Marceau AA. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. *Arthritis Res Ther*. **2007**; 9(2):R25.

105. **Dikic M, Tesic M, Markovic Z, Giga V, Dikic AD, Stepanovic J, Beleslin B, Jovanovic ,Mladenovic A, Seferovic J, Ostojic M and Arandjelovic A.** Prognostic value of calcium score and coronary flow velocity reserve in asymptomatic diabetic patients. *Dikic et al. Cardiovascular Ultrasound* **2015**; 13:41

106. **Patsch JM, Zulliger MA, Vilayphou N, Samelson EJ, Cejka D, Diarra D, Berzaczy G, Burghardt AJ, Link TM, Weber M, Loewe C.** Quantification of lower leg arterial calcifications by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. **2014 Jan**; 58:42-7.

107. **Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY.** Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. **2007 Jul**; 30(7):1742-6.

108. **Um T, Lee DH, Kang JW, Kim EY and Yoon YH.** The Degree of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Correlates with the Presence and Severity of Coronary Heart Disease. *J Korean Med Sci*. **2016 Aug**; 31(8):1292–1299.

109. **Lovshin JA, Bjornstad P, Lovblom LE, Bai JW, Lytvyn Y, Boulet G, Farooqi MA, Santiago S, Orszag A, Scarr D, Weisman A, Keenan HA, Brent MH, Paul N, Bril V, Perkins BA, Cherney DZI.** Atherosclerosis and Microvascular Complications: Results From the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. **2018 Dec**; 41(12):2570-2578.

110. **Abd Alamir M, Goyfman M, Chaus A, Dabbous F, Tamura L, Sandfort V, Brown A, Budoff M.** The Correlation of Dyslipidemia with the Extent of Coronary Artery Disease in the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Lipids*. **2018 Mar 27**; 2018:5607349.

111. **Allen L, Powell-Cope G, Mbah A, Bulat T, Njoh E.** A Retrospective Review of Adverse Events Related to Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy Wound Manage*. **2017 Jun**; 63(6):30-33.

EKLER

Ek- 1. Etik Kurul Kararı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
78	1 Haziran 2018

KARAR NO 26- Kurulumuzun 2 Şubat 2018 tarihli ve 74 sayılı toplantısında alınan 27 numaralı karara konu olan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Tamer Tetiker yönetiminde, Prof. Dr. Erol H. Aksungur'un, Doç. Dr. Salih Çetiner'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. İrfan Alişan tarafından yürütülen, "Diyabetik Ayak Ülseri Olan Hastalarda Osteoprotogerin Mutasyon Varlığı, Vasküler Kalsifikasyon ve Hastalığın Progresyonu Üzerine Etkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tez çalışmasında, protokol değişikliği yapılması hakkındaki başvuru araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İrfan ALİŞAN

Doğum Tarih ve Yeri : 24.02.1990 Kadirli

Medeni Durumu : Evli

Adres : Pınar Mahellesi 74115. Sokak İnci Evleri
Sitesi C Blok Kat:4 Daire:7 Seyhan/ADANA

Telefon : 0(532) 012 66 84

E.posta : dr.irfanalisan@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Afşin Devlet Hastanesi
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi İç
Hastalıkları Anabilim Dalı

Yabancı Dil(ler) : İngilizce