

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK AYAK ÜLSERLERİNDE “İLOPROST”
(PROSTOSİKLİN ANALOGU) KULLANIMININ
ENDOTEL FONKSİYONLARI VE TEDAVİ
SONUÇLARINA ETKİLERİ

Dr. Barış SOYDAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat SERT

ADANA-2007

TEŞEKKÜR

Hekimlięe başladığım ilk günden itibaren bana guvenen ve desteğini esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Murat SERT'e, tezimin ęalıřmasında bueyuek emeuği olan Radyodiagnostik Anabilim Dalından Doç. Dr. Kairgueldy AIKIMBAEV'e, Biyoistatistik Anabilim Dalından Doç. Dr. Guleřah SEYDAOęLU'na

Teřekkuek ederim.

Dr. Barış SOYDAş

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. 2.1. Diyabetes Mellitus	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Diyabetin Tanı ve Sınıflandırılması.....	3
2.1.2.1. Tip 1 Diyabet.....	4
2.1.2.2. Tip 2 Diyabet.....	5
2.1.2.3. Beta Hücrelerinin genetik bozuklukları.....	6
2.1.2.4. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler.....	6
2.1.2.5. Ekzokrin Pankreasın Hastalıkları.....	7
2.1.2.6. Endokrinopatiler.....	7
2.1.2.7. İlaç ve Kimyasallara Bağlı Diyabet.....	7
2.1.2.8. Enfeksiyonlara sekonder Diyabet.....	7
2.1.2.9. İmmün kaynaklı Diyabetin Sık Görülmeyen Formları.....	8
2.1.2.10.Diyabete Eşlik Eden Genetik Sendromlar.....	8
2.1.2.11.Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM).....	8
2.2. Diyabetik Ayak Yarası.....	10
2.2.1. Diyabetik Nöropati.....	11
2.2.2. Periferik Arter Hastalığı ve İskemi.....	12
2.2.3. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları.....	13
2.2.4. Tedavi İlkeleri.....	14
2.2.5. Diyabetik Ayağın Önlenmesi.....	17

2.3. Endotel Disfonksiyonu.....	18
2.3.1. Diyabet ve Endotel.....	20
2.3.2. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi.....	20
3. MATERYAL ve METOD.....	23
3.1. Kronik Komplikasyonların Değerlendirilmesi.....	24
3.2. Brakial Arter Akım ve Çap Ölçümleri.....	25
3.3. İloprost Tedavisi.....	25
3.4. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49
8. ÖZGEÇMİŞ.....	56

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1: Hasta gruplarına göre yaş ve cinsiyetleri	27
Tablo 2: Hasta gruplarının klinik özellikleri	28
Tablo 3: Hastaların almakta oldukları tedaviler	29
Tablo 4: Hastaların mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları	30
Tablo 5: Grup 1’deki hastaların biyokimyasal ve diğer laboratuvar verileri	31
Tablo 6: Grup 2’deki hastaların biyokimyasal ve diğer laboratuvar verileri	32
Tablo 7: İloprost tedavisi öncesinde brakiyal arter FMD*ölçümlerinin grup 1 ve 3’deki sonuçları	33
Tablo 8: Tedavi öncesi (1.ölçüm) ve tedavi sonrası brakiyal arter FMD ölçümleri	35
Tablo 9: Hastaların toplam tedavi süreleri ve antibiyotik kullanım süreleri açısından karşılaştırılması ..	37
Tablo 10: Hasta gruplarının amputasyon yönünden karşılaştırılması.	37

*FMD: Flow Mediated Dilation

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1. İloprost tedavisi öncesinde brakiyal arter FMD ölçümlerinin grup 1 ve grup 3'deki sonuçları....33
- Şekil 2. İloprost tedavisi öncesinde brakiyal arter FMD ölçümlerinin grup 1 ve grup 3'deki sonuçları....34
- Şekil 3. Tedavi sonrası grup 1 hastalarının brakiyal arter FMD ölçümleri (Çap).....35
- Şekil 4. Tedavi sonrası grup 1 hastalarının brakiyal arter FMD ölçümleri (akım hızı).....36

KISALTMALAR LİSTESİ

DM	: Diabetes Mellitus
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose)
ICA	: Adacık Hücresi Antikoru (Islet-Cell Antibodies)
Anti-GAD	: Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
LADA	: Erişkinlerin Geç Otoimmün Diyabeti (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)
MODY	: Gençlerin Erişkin Tipte Başlayan Diyabeti (Maturity-Onset Diabetes of the Young)
HNF	: Hepatosit Nükleer Faktör
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
NO	: Nitrik Oksit
cGMP	: Siklik Guanilat Monofosfat
GTP	: Guanilat Trifosfat
NFkB	: Nükleer Faktör kappa-B
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
Ang II	: Anjiyotensin II
AGE	: İleri Glikozillenme Ürünleri (Advanced Glycosylation End products)
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
FMD	: Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilation)
Ç.Ü.T.F.	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
rPDGF	: Rekombinan Platelet – Derivated Growth Faktör
GM-CSF	: Granülosit – Makrofaj Koloni Situmulan Faktör
PGI₂	: Prostosiklin
ADMA	: Asimetrik Dimetiltarjinin

5-HT : Serotonin

ÖZET

Diyabetik Ayak Ülserlerinde “İloprost” (Prostosiklin Analöğü) Kullanımının Endotel Fonksiyonları ve Tedavi Sonuçlarına Etkileri

Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz, diyabetik hastalarda sık görülen problemler olup zamanla ilerleyerek dokularda iskemiye sebep olabilir. Özellikle diyabetik ayak ülserli hastalarda, periferik arter hastalığına bağı kritik düzeyde iskemi ön plandaysa, amputasyonlara kadar giden klinik durumlar gelişebilir. Bu durumda revaskülarizasyonun sağlanması oldukça önemlidir. Ancak her hastanın durumu vasküler cerrahi ve/veya anjiyoplasti için uygun olmayabilir.

Bu çalışmada, iskemi belirti ve bulgularının ön planda olduğı ancak revaskülarizasyonun sağlanamadığı diyabetik ayak ülserli hastalara, 10 gün süreyle (0,5-2ng/kg/dk infüzyon hızıyla) iloprost (prostosiklin analöğü) tedavisi verdik. Tedavinin endotel fonksiyonlarına ve klinik sonuçlara etkisini araştırdık.

Çalışmaya 60 hasta (36 erkek ve 24 kadın, yaş ortalaması $61,8 \pm 9,2$) ve 15 sağlıklı birey (9 erkek ve 6 kadın, yaş ortalaması $60,7 \pm 9,1$) alındı. Hastalardan 30'una iloprost tedavisi verildi. Diğer 30 hastaya iloprost verilmedi ancak iloprost dışında aynı şekilde tedavi edildi. İloprost tedavisi öncesi ve sonrasında (10.gün ve 1.ayda) hastalar ve sağlıklı bireylerin endotel fonksiyonları, brakiyal arter FMD (Flow Mediated Dilation) yöntemiyle değerlendirildi. Her iki tedavi grubu hastane yatış süreleri, antibiyotik kullanım süreleri ve amputasyon oranları açısından karşılaştırıldı. Diyabetik hastalarda, iloprost tedavisi öncesinde, sağlıklı bireylerden farklı olarak endotel disfonksiyonu saptandı ($P = 0.02$). On günlük iloprost tedavisi sonrası ve özellikle tedavinin 1. ayında endotel fonksiyonlarında olumlu düzeltilmeler görüldü ($P = 0.002$). İloprost tedavisi alan grupta hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde ek bir düzeltilme gözlenmez iken, hastane yatış süresinde ($P = 0.390$), antibiyotik kullanım sürelerinde ($P = 0.276$) ve amputasyon oranlarında ($P = 0.097$) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak iyileşmeler gözlemlendi.

Sonuç olarak iloprost tedavisi, periferik arter hastalığı ve kritik düzeyde iskemisi olan ancak revaskülarizasyonun mümkün olmadığı diyabetik ayak ülserli hastalarda, tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkileyebileceğı kanısındayız. Ancak klinik sonuçlara etkisini daha net olarak ortaya koyabilmek için daha büyük hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Diyabet, Ateroskleroz, Ayak ülseri, Periferik arter hastalığı, Endotel disfonksiyonu, İloprost

ABSTRACT

The Effects of Iloprost (A Prostacycline Analogue) On the Endothelial Dysfunction and Clinical Outcomes in Diabetic Foot Ulcers

Endothelial dysfunction and atherosclerosis are frequent pathologies seen among diabetic patients and may progressively lead to tissue ischemia. Especially, if there is an ischemia at a critical level secondary to peripheral arterial disease in patients with diabetic foot ulcers, clinical pictures even evolving to amputations may be encountered. In this situation, it is quite important to provide revascularization. But, all of the patients may not be suitable for vascular surgery and/or angioplasty.

In this study, we gave iloprost (Prostacycline analogue) with an infusion rate of 0.5-2 ng/kg/min for 10 days to patients with diabetic foot ulcers who can't be revascularized while having serious signs and symptoms of ischemia and studied its effects on endothelial dysfunction and clinical outcomes.

Sixty patients (36 male, 24 female, with mean age of $61,8 \pm 9,2$) and 15 healthy controls (9 male, 6 female, with median age of $60,7 \pm 9,1$) are included in our study. While iloprost was given to 30 of patients, others were treated in a same manner other than iloprost. Before and after treatment (10th day and 1st month), endothelial functions of patients and healthy controls were evaluated with brachial arterial FMD (Flow Mediated Dilation) method. Two groups were compared for hospitalization period, duration of antibiotherapy and amputation rates. Being different from healthy controls, endothelial dysfunction was detected in diabetic patients before iloprost treatment ($P=0.276$). After 10 days of treatment with iloprost and especially in the first month of treatment, favourable improvements were observed in endothelial functions ($P=0.002$). In iloprost group, no additional improvement was seen in hematologic and biochemical parameters while hospitalization period ($p=0.390$), duration of antibiotherapy ($p=0.276$) and also amputation rates ($p=0.097$) were improved although not significant statistically.

In conclusion, we feel that, for patients with peripheral arterial disease at a critical level of ischemia and not applicable for revascularization, iloprost treatment may have positive effects on clinical outcomes. Further large group studies are needed to elicit the effects of iloprost to clinical results.

Key words: Diabetes, Atherosclerosis, Foot ulcer, Peripheral Arterial Disease, Endothelial Dysfunction, Iloprost

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus, dünya çapında toplumların % 5-10'unu etkileyen, uzun dönemde komplikasyonlarına bağlı olarak hayat kalitesini bozan ve yaşam süresini kısaltan, ülke ekonomisine yükü yadsınamayacak ölçüde büyük olan, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Özellikle ayak ülserleri, kronik dönemde diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Diyabetik hastaların yaklaşık % 15'inde görülmekte olup, en sık hastaneye yatış ve cerrahi müdahale sebebidir. Travmatik olmayan alt ekstremité amputasyonlarının % 50'sinden diyabetik ayak ülserleri sorumlu tutulmaktadır ve hastaların % 85'inde amputasyon öncesinde ayak ülserleri bulunmaktadır. Bu yüzden ayak ülserlerinin önlenmesi ve doğru yönetimi büyük önem taşımaktadır.

Diyabetik hastalarda en önemli mortalite sebebi ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklardır. Ancak bu hastalarda ateroskleroz daha erken başlamakta, daha küçük çaplı arterlerde ve birden fazla segmentte görülmektedir. Özellikle koroner, renal ve periferik arterlerde, karotislerde ve serebral damarlarda gelişen ateroskleroz sonucu ciddi klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir. Ateroskleroz, kritik düzeyde iskemiye sebep olmasa bile, endotel fonksiyonlarını bozarak mikrovasküler düzeyde dokuların beslenmesini ve iskemiye olan cevabını etkileyebilmektedir.

Bu çalışmamızda, iskemik belirti ve bulguların ön planda olduğu, özellikle vasküler cerrahinin uygulanamadığı, kritik düzeyde periferik arter hastalığı olan, diyabetik ayak ülserli hastalarda, iloprost tedavisinin etkinliğini araştırdık. Vazodilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonu yaparak iskemiye önleyen ve endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilen iloprost, aterosklerozis obliterans, Buerger hastalığı, Reynaud hastalığı, sistemik skleroz gibi iskemiye giden hastalıklarda kullanılmış ve olumlu sonuçları görülmüştür. Diyabetik ayak ülserli hastalarda iloprost kullanımı ile ilgili birkaç klinik çalışma bildirilmesine rağmen tedavinin etkinliği ile ilgili yeterli kanıtlar bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır ¹. Diyabete bağlı görme kaybı, böbrek yetmezliği, nöropati ve ekstremitte amputasyonları tüm dünyada yaygın olarak görülen ciddi komplikasyonlardır.

Diyabetik hastaların çoğu etiopatogenetik açıdan iki büyük kategoride yer alır. Bunlardan ilki; tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün (% 80-90) veya nedeni bilinmeyen (% 10-20) bir sebeple, pankreas beta hücrelerinde harabiyet sonucu ortaya çıkar. Bu hastalar çoğunlukla serolojik göstergeler ve genetik belirteçler ile tanımlanır. İkincisi; tip 2 diyabet ise, insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre semptom vermeden seyredebilir.

Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Bunların dışında keto-asidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut, hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir.

Diyabetin uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları görme kaybına kadar ağırlaşabilen retinopati, böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati, ayak yaraları ve amputasyonlara yol açabilen nöropati ve damar hastalığı, kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal sistem bozukluklarına yol açabilen otonom nöropati, cinsel fonksiyon bozuklukları sayılabilir ¹. Diyabetli hastalarda ateroskleroza bağlı kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları diyabeti olmayanlara göre oldukça sık olarak karşımıza çıkar. Diyabetli hastalar arasında hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı da oldukça artmıştır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus (DM) batı toplumlarının yaklaşık % 3-5'inde görülmekte olup hastalığın prevelansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Değişik toplumlar arasında prevelans oranları açısından büyük farklılıklar göze

çarpmaktadır. Örneğin; Papua yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimolarda ve anakıtada yaşayan Çinlilerde bu oran % 1 dolaylarında iken Avusturalya'daki aborjinlerde, Amerika'daki Pima kıızılderelilerde, Mikrogenezya'daki Nauruan'larda % 20-45 arasında bulunabilmektedir ². Değişik toplumlardaki bu denli farklı prevalans oranlarının nedeni, genetik belirleyicilerin yanı sıra olası çevresel faktörlerin etkileri yüzündendir.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988-1994 arası) % 5.1'inin bilinen diyabetik olduğu bulunmuştur ³. Yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevelans rakamı % 7.8 dir. ABD'de 10 yılda diyabet prevelansı % 38 oranında artış göstermiştir ⁴.

Türkiye'de diyabet taramaları ile ilgili veriler ilk kez 1960'lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti'nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glukozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama % 1.5-2 aralığında bir prevelans bildirilirken bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevelansının erişkin yaş nüfusta % 7.2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevelansı % 6.7 olarak bildirilmiştir ⁵. Her iki bozukluk da kadınlarda erkeklere göre, şehirde yaşayanlarda kırsal kesimlere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur.

2.1.2. Diyabetin Tanı ve Sınıflandırılması

Diyabetin tanısı ile ilgili kriterler son 20 yıl içinde oldukça önemli sayılabilecek bir ölçüde değişime uğramıştır. 1979 yılında ABD'de "National Diabetes Data Group" ve 1980'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabet için tanı ve sınıflandırmaya bir standardizasyon getirebilmek için çalışmalara başlamış ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olarak adlandırılan yeni bir alt grup belirlenmiştir. IGT plazma açlık glukozunun diyabet tanısı koydurmadığı, ancak glukoz yüklenmesinden sonraki 2. saat plazma glukozunun yüksek olduğu grup olarak tanımlanmıştır. Diyabet ile bozuk glukoz toleransının arasındaki çizgi, diyabetin kronik komplikasyonlarının başladığı sınır olarak kabul edilebilir. DM ve IGT için tanı kriterleri son olarak Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve WHO tarafından yeniden değiştirilmiştir. Hem ADA hem de WHO

diyabet tanısı için açlık plazma glukozu ölçümünü esas almaktadır. Bunun nedeni açlık plazma glukoz ölçümünün klinikte kolay uygulanabilmesi, tekrarlanabilmesi ve değişkenliğin az olması nedeniyledir. ADA ve WHO ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/L) açlık plazma glukoz değerini diyabet için tanı kriteri olarak kabul etmiştir ¹. WHO kriterlerine göre diyabet aynı zamanda 75 gr glukoz ile yapılmış tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L) olması ile de konabilir. Bozulmuş glukoz toleransı WHO'ya göre 75 gr glukoz ile yapılmış tolerans testinde (OGTT) 2.saat plazma glukozunun 140-200 mg/dl arasında olduğu durumudur. ADA ve WHO tarafından kabul edilen diğer bir yeni ara grup ise, açlık plazma glukoz değerlerinin diyabet tanısını koyduracak yükseklikte olmayan ancak normal sayılamayacak bir yükseklikte olan, bozulmuş açlık glukozudur (IFG). Bu durumda ise açlık kan glukozu 100-126 mg/dl arasındadır.

Gerek IFG gerekse IGT'si olan bireylerde diyabet oluşma riski oldukça fazla olduğu için prediyabetik olarak kabul edilirler. Gebelik varlığı dışında IFG ve IGT, birer klinik durum olarak ele alınması gereken bozukluklar değildir, ancak bu kişilerdeki diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin fazla oluşu önemsenmeli ve ona yönelik önlemler alınmalıdır. IFG ve IGT'nin metabolik sendromla birlikteliği bilinmektedir. Bu gruplarda diyabet riskinin azaltılması ve kardiyovasküler olayların sıklığının azaltılması için yapılacak girişimlerin diyabet riskini 5 yıl için % 25-60 oranında azalttığı bildirilmiştir ⁶. Ortalama % 5-10 arasında kilo kaybı ve bunun kontrolü, sıkı egzersiz programının içinde olduğu "yaşam tarzı değişikliği" ile yapılan klinik çalışmalarda bu oran % 58 bulunmuştur. Diyabet tedavisinde kullanılan bazı farmakolojik ilaçların IGT'li bireylerde kullanımı, yine 5 yıl içinde % 25-35 arasında diyabeti önleyebildiği gösterilmiştir ⁶.

2.1.2.1. Tip 1 Diyabet

Pankreasın beta hücresinin otoimmün veya idiyopatik nedenlerle harabiyeti sonucu gelişen ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden klinik bir durumdur. Beta hücresinin otoimmün tahribine ilişkin belirteçler; adacık hücresi antikoru (ICA), insüline karşı antikor (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor (Anti-GAD), tirozin fosfotaza karşı antikor (IA-2, IA-2B) sayılabilir. Tip 1 diyabetlilerde hipergliseminin ilk saptandığı dönemde bu antikorların bir veya birkaçı % 85-90 olguda

pozitif bulunabilmektedir. Tip 1 diyabet ayrıca HLA genlerinden DQA ve DQB ile yakın ilişki içindedir. HLA-DR/DQ genleri diyabete yatkınlığı arttırabilir veya koruyucu özellik gösterebilir ⁷.

Tip 1 diyabetin otoimmün formu, beta hücresinde harabiyete neden olan otoimmün olayın hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda, özellikle çocuklarda beta hücresinin ölümü çok hızlı olabilir ve hastalar ilk belirti olarak ketoasidoz tablosu ile tanınabilirler. Beta hücre harabiyetinin yavaş olduğu hastalarda ise diyabet uzun süre açlık glukozunun yüksekliği ile seyreder. Stres ve infeksiyon gibi hallerde, aşırı hiperglisemi ve ketoasidoz tablosu ile aniden kliniğin değiştiği bir formda olabilir. Bazen erişkinlerde beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen bir hızda olabilir ve ağır hiperglisemi veya ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmediği bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bu hastalar başlangıçta insülin gerektirmeseler de hastalığın ilerleyen dönemlerinde mutlaka insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu şekilde ortaya çıkan 40 yaş altı, obez olmayan, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalar sıklıkla tip 2 diyabetmiş gibi izlenebilirler. Ancak gerçekte bu hastalar tip 1 diyabet olup LADA (erişkinlerin geç otoimmün diyabeti) olarak adlandırılırlar ⁸.

Otoimmün tip 1 diyabetli hastalar arasında Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, myastenia gravis, otoimmün hepatit ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara eğilim fazladır ve bu hastalıklar diyabeti olmayan popülasyona göre daha sık görülür ⁹.

Tip 1 diyabet tanısı konan olguların bir kısmında hiçbir etiyoloji tanımlanamaz ve otoimmün belirteçler negatiftir. Bu olguların bir kısmında mutlak insülin eksikliği ve ketoasidoza eğilim görülür. Tip 1 diyabetli hastaların çok az bir kısmı bu kategoriye uymaktadır ve bu hastaların çoğu Afrika ve Asya kökenli insanlardır. Bu hastalar genellikle mutlak insülin eksikliğinin ve ketoasidoz tablosunun nöbetler şeklinde ortaya çıktığı bir hastalık halindedir. Bu hastalardaki insülin tedavisine gereksinim de bu nöbetlere bağlı olarak ortaya çıkıp kaybolabilmekte, gelip geçici olabilmektedir ⁹.

2.1.2.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet etiyopatogenetik olarak insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan

kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir ve tam olarak tanımlanamamıştır. Tüm diyabetli hastaların % 90-95’lik kısmını oluşturur. Hastaların çoğu obez olup, obezitenin getirdiği insülin direnci de tabloya eklenmektedir. Bu hastalarda tanı yıllarca gecikebilir, çünkü hiperglisemi çok yavaş gelişmektedir ve diyabetin klasik semptomları ortaya çıkana kadar geçen zaman çok uzun olabilir. Bu dönemde henüz tanısı konmamış tip 2 diyabetliler arasında hastalık bazen diyabete bağlı makrovasküler ve/veya mikrovasküler hastalıkların ortaya çıkmasıyla tanınabilmektedir. Ketoasidoza eğilim söz konusu olmamakla birlikte ağır stres hallerinde veya infeksiyonların seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir ¹⁰.

2.1.2.3. Beta Hücresinin Genetik Bozuklukları

Günlük klinik pratikte diyabet hastalarının hemen tamamını tip 1 (% 10-15) ve tip 2 (85-90) diabetes mellitus oluşturur. Daha nadir görülmekle birlikte diyabete yol açan başka nedenler de vardır. Örneğin, beta hücrelerinde genetik defektlerin bulunduğu, sıklıkla erken yaşta başlayan (genellikle 25 yaş öncesi), orta derecede hiperglisemi ile seyreden ve genellikle otozomal dominant kalıtım gösteren hastalıklar tariflenmiştir. Bu hastaların aile bireylerinde diyabet öyküsü vardır ve bakılan otoantikörler negatif bulunur. Ketoasidoza genellikle eğilim yoktur. Bu tip diyabet MODY (gençlerin erişkin tipte başlayan diyabeti) olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda esas bozukluk insülin sekresyon bozukluğudur. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimaldir. Günümüze kadar MODY ile ilgili, değişik kromozomlarda, 6 ayrı noktada mutasyona ilişkin bozukluk tanımlanmıştır. Bunlardan en sık görüleni 12.kromozomda hepatosit nükleer faktör (HNF)-1a olarak tanımlanan bir hepatik transkripsiyon faktörünün mutasyonları ile ilişkilidir ¹¹.

2.1.2.4. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler

İnsülin etkisindeki genetik anormalliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir ve oldukça seyrek görülür. İnsülin reseptöründe mutasyonlarla giden metabolik anormallikler, hiperinsülinemiden ciddi diyabete kadar değişkenlik gösterebilir. Bu mutasyonları olan bazı kişilerde akantozis nigrikans görülebilir. Kadınlarda virilizasyon, büyük ve kistik overler bulunabilir. Önceden bu sendrom tip A insülin rezistansı olarak adlandırılırdı. Leprechanunism ve Rabson-Mendenhall sendromu

insülin reseptör geninde mutasyonlar ve ciddi insülin rezistansı ile giden pediatrik sendromlardır ^{12, 13}.

2.1.2.5. Ekzokrin Pankreasın Hastalıkları

Pankreatit, travma, infeksiyonlar, pankreatektomi, pankreas kanseri gibi durumlarda diyabet görülebilir. Kanser haricinde ki diğer durumlarda diyabetin ortaya çıkabilmesi için pankreastaki hasarın çok fazla olması gerekir. Ancak pankreasın az bir kısmını tutan adenokarsinomlar da henüz anlaşılamayan bir mekanizma ile insülin salgısını bozarak diyabete neden olabilir. Bunların dışında kistik fibrozis ve hemokromatozis, beta hücre fonksiyonlarını bozarak diyabete yol açabilir ¹⁴.

2.1.2.6. Endokrinopatiler

İşlevsel olarak insülin etkisini tersine çeviren hormonlar (örn; büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin) kan şekerini yükseltebilir ve bu hormonların aşırı salınması diyabete neden olabilir. Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma bu yolla diyabet oluşumuna neden olabilir. Bu durumlar genellikle insülin sekresyonunda daha önce bozukluklar bulunan kişilerde ortaya çıkar. Hormon fazlalığı düzelince hiperglisemide de düzelme görülür ¹⁵.

2.1.2.7. İlaç ve Kimyasallara Bağlı Diyabet

Pek çok ilaç ve kimyasal madde diyabete neden olabilir. Bazı ilaçlar direkt beta hücre fonksiyonunu bozarken (interferon, diazoksit, beta blokerler, pentamidine, vacor), bazıları ise insülin etkisini bozabilir (nikotinamid ve glukokortikoidler gibi) ¹⁶.

2.1.2.8. İnfeksiyonlara Sekonder Diyabet

Rubella, Coxakivirüs B, CMV, Adenovirüs enfeksiyonlarının diyabet ile ilişkisinden bahsedilmiştir. Bu enfeksiyonların seyri sırasında beta hücresinin direkt olarak virüs tarafından harabiyeti veya virüs üzerindeki bir protein zincirinin beta hücre üzerindeki bir protein zinciri ile benzerlik göstermesinin sonucu, beta hücresinin tahribatına neden olabilecek otoimmün olayları başlatabilmesi neticesinde diyabet ortaya çıkabilmektedir ¹⁷.

2.1.2.9. İmmün Kaynaklı Diyabetin Sık Görülmeyen Formları

“Stiff-man” sendromu aksiyal kasların ağırlı spazmları ile giden santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığıdır. Hastalarda genellikle yüksek titrelerde anti-GAD antikorları bulunur ve yaklaşık üçte birinde diyabet gelişir ¹⁸.

Anti-insülin reseptör antikorları, insülin reseptörlerine bağlanarak, hedef hücrelerde insülinin reseptörlerine bağlanmasını bloke ederler ve diyabete neden olurlar. Ancak bazı vakalarda bu antikorlar reseptöre bağlandıktan sonra insülin agonisti olarak etki ederler ve hipoglisemiye neden olurlar. Anti-insülin reseptör antikorları sıklıkla sistemik lupus eritematozus ve diğer otoimmün hastalıklarda bulunurlar. Ciddi insülin rezistansı olan diğer durumlardaki gibi anti-insülin reseptör antikorları olan kişilerde sık olarak akantozis nigrikans bulunur ¹⁹.

2.1.2.10. Diyabete Eşlik Edebilen Genetik Sendromlar

Pek çok genetik sendrom artmış diyabet insidansı ile birliktedir. Bu sendromlar Down Sendromu, Klinefelter sendromu ve Turner sendromunu içerir. Wolfram sendromu insülin eksikliği ve otopside beta hücre yokluğu ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ek bulgular diabetes insipidus, hipogonadizm, optik atrofi ve nöral sağırlığı içerir ²⁰.

2.1.2.11. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

GDM, gebelik döneminde ortaya çıkan ve gebelik sonrası düzelen diyabet tipidir. Gebeliğin bitiminden 6 hafta veya daha fazla zaman geçtikten sonra hastanın yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Vakaların büyük çoğunluğunda glukoz regülasyonu doğumdan sonra normale döner. Anne ve fetusun mortalite ve morbiditesini artırır ve sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde tip 2 DM sıklığının arttığı bildirilmiştir ²¹.

Populasyona bağlı olarak prevelans % 1-14 arasında değişmektedir. Erken dönemde tanınıp gerekli müdahalenin yapılması GDM’a bağımlı perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltırken, diğer taraftan maternal komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir ²².

Gebelikte diabetes mellitus tarama testi olarak 50 gr oral glukoz yüklemesinden 1 saat sonra plazma glukoz ölçümü kullanılmaktadır. Tarama testleri genellikle

gebeliğin 24 ve 28. haftaları arasında yapılmalıdır ve bu testte gebenin aç olması gerekmez. Tarama testinde, 50 gram glukoz yüklemesinden 1 saat sonra 130-140 mg/dl'yi geçen değerler 100 gram glukoz yükleme testini gerektirir. 100 gram glukoz yükleme testinde aşağıda belirtilen ölçümlerden ikisinin pozitif olması GDM tanısını koydurur²³.

GDM için tanı kriterleri

<u>Açlık kan glukozu</u>	: 95 mg/dl ve üzeri
<u>1. saat kan glukozu</u>	: 180 mg/dl ve üzeri
<u>2. saat kan glukozu</u>	: 155 mg/dl ve üzeri
<u>3. saat kan glukozu</u>	: 140 mg/dl ve üzeri

2.2. Diyabetik Ayak Yarası

Ayak ülserleri ve amputasyonlar, diyabetik hastaların yaşam süresini ve kalitesini belirleyen en önemli faktörlerden biri olup, en sık hastaneye yatış ve cerrahi müdahale sebeplerindendir ¹. Benzer şekilde ayak ülserleri de en sık diyabetik hastalarda görülmektedir ²⁴. Non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarının % 50'sinden diyabetik ayak ülserleri sorumlu tutulmaktadır ²⁵. Gerek nöropati, gerekse vasküler hastalığa bağlı iskemi yara gelişmesine katkıda bulunur. Diyabetik retinopatiye sekonder gelişen görme kaybı, erkek cinsiyet, diyabet süresinin 10 yıldan uzun olması, ayakta yapısal anormallik (kemik anormallikleri, kallus, kalınlaşmış tırnaklar), sigara, ayak ülseri veya amputasyon hikayesi, kısıtlı eklem hareketliliği, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık sekelleri ise diğer predispozan faktörleri oluşturmaktadır. Ayrıca kötü glisemik kontrol de ayak ülseri oluşmasında önemli bir risk faktörü olup, HbA1C'deki her % 2'lik artış, alt ekstremitedeki ülser riskini 1.6 kez, alt ekstremitte amputasyon riskini ise 1.5 kez arttırır ²⁶.

Ayakkabının uygun olmaması gibi nedenlere bağlı doku travmaları, tetiği çeken en yaygın neden olarak gözlenmektedir ²⁷. Diyabetik ayak ülserlerinde enfeksiyonun erken tedavi edilmediği durumlarda amputasyon riski artmaktadır. Enfeksiyon yüzeysel yerleşimli veya lokal olabileceği gibi derin yerleşimli abse veya selülit şeklinde de olabilmektedir.

Geliştirilmiş olan çeşitli önleme stratejilerine rağmen gerek diyabetik ayak ülserlerinin gerekse ülser nedeniyle yapılan amputasyonların oranı halen oldukça yüksek seyretmektedir. Tip 2 diyabetlilerin yaklaşık % 5.5'inde, tip 1 diyabetlilerin ise % 7.4'ünde ayakta halen mevcut ülser veya geçirilmiş ülser öyküsü olduğu bilinmektedir. Tip 2 diyabetik hastalarda yıllık yeni ülser insidansı % 2.1 düzeyinde seyretmekte, aynı oran nöropatisi olan diyabetik hastalarda ise % 7.2'ye kadar yükselmektedir. Diyabetli bir hastada yaşam boyunca en az bir kez ayak ülseri gelişme riski ise % 15 oranındadır ²⁸.

Ayak ülserine bağlı amputasyon oranları genel popülasyonda ülkeden ülkeye farklılıklar göstermekle birlikte insidansın 100.000'de 20 düzeyinde olduğu, buna karşılık diyabetik hastalarda 1000'de 5'e kadar yükseldiği görülmektedir. Diyabetik ayakta uygulanan alt ekstremitte amputasyon oranları, diyabetik olmayan hastalara göre yaklaşık 15 kat daha yüksektir. Daha da çarpıcı olarak %50'den fazla olguda ilk

amputasyonu izleyen 4 yıl içinde diğer bacakta da amputasyon gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Ayakta yeni ülser saptanan diyabetlilerde relatif ölüm riskinin yaklaşık 2.5 kat arttığı gösterilmiştir ²⁸.

Ayak ülseri gelişiminin ve amputasyon riskinin en az % 50 oranında azaltılması tedavinin temel hedeflerinden birini oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda ayakta ülser gelişme riskini etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve yüksek riskli gruba yönelik etkin takip ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi bu amaca ulaşabilmek açısından büyük önem taşımaktadır. Multidisipliner tedavi yaklaşımının ve düzenli olarak sürdürülen profilaktik ayak bakımının diyabetik ayak ülserlerinde amputasyon riskini azalttığı gösterilmiştir ²⁸.

2.2.1. Diyabetik Nöropati

Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık % 32'sinde, 60 yaşın üzerindeki hastaların % 50'sinden fazlasında ve diyabetik ayak ülserli olguların % 80'inde nöropati bulunmaktadır ^{29, 30}. Nöropati neticesinde ağrı ve basınç duyusunun kaybı ortaya çıkmakta ve ayağı dış travmalardan koruyan mekanizma ortadan kalkmaktadır. Oluşan doku hasarının fark edilmesi de gecikmektedir. Özellikle uygun olmayan ayakkabıların kullanılması veya ayakkabıların giyilmeden önce kontrol edilmemeleri, ayak ülserlerinin oluşmasına neden olabilmektedir.

Motor nöropati ayaktaki küçük kasları etkileyerek yürüme sırasında yük binen noktaları değiştirmektedir ve bunun sonucunda karakteristik deformiteler (örneğin; parmak kontraktür deformiteleri) gelişmektedir ³¹. Öncelikle metatars başları olmak üzere, anatomik özellikleri yük taşımaya uygun olmayan bu yeni ağırlık noktalarında kolaylıkla cilt kalınlaşmaları oluşmakta ve kallus denilen lezyonlar gelişmektedir. Kallus tabakasının altındaki sağlam dokuda bası sonucunda kolaylıkla iskemik nekroz ortaya çıkmakta ve bunu izleyerek cilt ve cilt altında doku hasarı oluşmaktadır.

Otonom nöropatiye bağlı olarak arteriyovenöz şantlar ortaya çıkmakta ve mikrosirkülasyon bozulmaktadır ^{32, 33}. Bunun sonucunda gelişen terlemede azalma, kuruyan ve fissürleşen cilde neden olmaktadır. Bu ise ayağı enfeksiyonlara daha açık hale getirmektedir. Öte yandan gelişen arteriyovenöz şantlar ayak kemiklerinde osteopeni gelişimini tetiklemekte ve bu kemiklerde hafif bir travma sonucunda bile kolayca kırıklar gelişebilmektedir ³⁴. Tekrarlayan kırıklar ayağın yapısını dahada

bozmakta, tarsal kemiklerde destrüksiyon, eklemlerde subluksasyon ve ayakta total kollapsa yol açabilmektedir. Diyabetik nöroartropati ya da charcot ayağı olarak adlandırılan bu klinik tablo, ülser gelişimi açısından büyük risk taşımaktadır.

2.2.2. Periferik Arter Hastalığı ve İskemi

Periferik arter hastalığı (PAH) diyabeti olan ve olmayan kişilerde iyileşmeyen ülserasyon, ağrı ve amputasyonun en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik hastalarda PAH insidansı diyabeti olmayanlara göre en az 4 kat daha fazla olup, yaş ve diyabetin süresiyle birlikte artmaktadır ³⁵. Toplum çalışmalarında, diyabet hastalarının yaklaşık % 10'unda nabız defisitinin olduğu, % 20-30'unda ise nabızların alınamadığı saptanmıştır ³⁶. Kritik iskeminin, iyileşmeyen ülserasyonlu olguların % 62'siyle ilişkili olduğu ve yine amputasyonların % 46'sına yol açan faktör olduğu belirlenmiştir ³⁶. PAH alt ekstremitelerde perfüzyonun azalmasına neden olarak ülserasyona ve yara iyileşmesinin bozulmasına katkıda bulunmakta ve infeksiyonlu bölgeye oksijen, nütrisyonel maddeler, doğru immün yanıt unsurları ve antibiyotiklerin ulaşmasını geciktirerek infeksiyonla mücadele etme yeteneğini azaltmaktadır.

PAH için diyabet dışında hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, obezite, aile öyküsü çok iyi bir biçimde tanımlanmış diğer risk faktörleridir ve bunlar diyabet hastalarına ilave riskler yüklemektedir ³⁵.

Diyabetik hastalarda PAH, diyabetik olmayanlara hastalara göre daha sık gözlenmekte, daha genç yaşta oluşmakta ve daha hızlı bir şekilde progresyon göstermektedir. Kadın/erkek oranı kabaca eşittir. Her ne kadar ateroskleroz patogenezi diyabeti olan ve olmayan hastalarda benzer olsa da, diyabetik hastalarda görülen PAH'ın birçok ayırt edici karakteristik özelliği vardır. Diyabetik hastalarda daha çok tibial ve peroneal arterler tutulma eğiliminde olup ayak arterleri (dorsalis pedis, posterior tibial ve plantar) genellikle korunmaktadır ³⁷. Endotel disfonksiyonu ve ardından gelişen endotel hasarı sonrasında bazal membranda kalınlaşmalar görülür. Sonuç olarak vazokonstriktör yanıtın ortadan kalkmasını da içeren oto-regülatuar fonksiyon kaybıyla birlikte kapiller kapasitenin sınırlı hale geldiği görülür. Lökosit migrasyonu engellenir ve oksijen difüzyonu bozulur; böylece oksijen kullanımı azalır. Otonom nöropati ile ilişkili artmış arteriyovenöz şant, ısı ve inflamasyona karşı hiperemik yanıtın bozulması, postural vazokonstriktör yanıtın kaybolması, ödem

oluşumuna neden olan artmış kapiller geçirgenlik ve diğer nörojenik regülatuar yanıtların azalması veya kaybolması gibi faktörlerin her biri yara iyileşmesi yanıtını bozar³⁸.

Büyük arter tıkanıklığı veya hemodinamik açıdan önemli stenozu olan hastaların klinik tablosu aktivite düzeylerine ve kollateral yolların açık olup olmamasına göre değişir. Bacak kaslarında ağrı veya sızı nedeniyle belli bir mesafe yürüyememe şeklinde tarif edilen klodikasyon, PAH'nın en erken semptomudur. Yürürken önemli boyutta ayak ağrısı olan hastalarda genellikle tibial/peroneal arter hastalığı vardır, baldır ağrısı olan hastalarda ise daha üst seviyelerde stenoz mevcuttur. Diyabetli hastalarda iskemi tanısı koymak periferik duysal ve otonomik nöropati varlığında daha da güçleşir. Nöropati nedeniyle diyabetik hastalar ağrıyı tam olarak anlatamayabilir ve sadece durmak zorunda olduklarını ifade ederler.

PAH kötüleştikçe istirahatte bile ağrı ortaya çıkmaya başlar. Hastalık ilerlemeye devam ederse doku ülserasyonu ve/veya gangren gelişebilir. Nöropati nedeniyle, özellikle de duyu kaybı varsa hasta doku kaybı veya gangren ile başvurabilir.

2.2.3. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları

Diyabetik hastaların immün savunma mekanizmaları genellikle bozulmuştur³⁹. Hiperglisemi ve asidoz, lökositlerin enfeksiyon bölgelerine migrasyonunun bozulmasına ve fagositik aktivitelerinin değişmesine neden olur. Özellikle vasküler yetersizlikten etkilenen dokuların küçük travmaları bile yüzeysel doku enfeksiyonlarını tetikleyebilir. Ülserlerle birlikte olan diyabetik ayak enfeksiyonları ekstremitayı tehdit eden ve etmeyen olmak üzere kabaca iki kategoriye ayrılabilir.

Ekstremitayı tehdit etmeyen enfeksiyonlar yüzeysel ülserler, hafif selülit, hafif doku nekrozu ile birlikte geniş doku nekrozunun olmaması ve sistemik semptomların bulunmayışı ile ilişkilidir. Etkenler genellikle A grubu streptokoklar, Staphylococcus aureus, ve muhtemelen koagülaz negatif stafilokoklar gibi gram-pozitif bakteriler olup iyi bir glisemik kontrol ile birlikte yara bakımı ve oral antibiyotikleri içerir⁴⁰. Ekstremitayı tehdit eden enfeksiyonlar genellikle derin ülserler ile ilişkili olup, enfeksiyon cilt altı dokulara ya da daha derinlere yayılır ve önemli boyutlarda doku nekrozu ile sistemik semptomlar bulunur. Hastalar genellikle hospitalize edilmeli ve cerrahi konsültasyonu yapılmalıdır. Etkenler yukarıda bahsedilen gram-pozitif

bakterilerle birlikte, gram-negatif bakteriler (E.Coli ve Pseudomonas aeruginosa gibi) ve anaerobik bakterileri (Bacteriodes fragilis ve peptostreptococcus türleri) içerir. Tedavinin belirlenmesi için derin yara kültürleri ve gram boyamaları yapılmalıdır. Genellikle enfeksiyondan birden fazla mikroorganizma sorumlu olup ampirik tedaviye genellikle parenteral, geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlanması önerilir ⁴¹.

Derin yerleşimli enfeksiyon, abse veya selülit gibi durumlarda gözden kaçırılmaması gereken bir diğer patoloji de osteomyelittir. Osteomyelit ayırıcı tanısı için altın standart yöntem kemik biyopsisidir, ancak bu yöntemin invazif olması nedeniyle görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir. Osteomyelitin diyabetik nöroartropatiden basit radyografi ile ayrılması mümkün değildir. Tc99 ile yapılan kemik sintigrafisinin duyarlılığı % 77-100 arasındadır ancak özgüllüğü daha düşüktür ⁴². Galyum sintigrafisi de benzer sonuçlar verirken İn111 ile işaretlenmiş lökosit sintigrafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü kemik sintigrafisine göre daha yüksektir. Lökosit sintigrafisi bu özelliği ile osteomyelit ayırıcı tanısında güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen, pahalı oluşu yaygın olarak kullanımına bir engel oluşturmaktadır. Manyetik rezonans incelemesinin geniş diyabetik hasta grubunda kullanımına ilişkin kesin sonuçlar bulunmamasına rağmen özgüllüğü ve duyarlılığı % 70'in üzerinde olan bu yöntem osteomyelit tanısına ilişkin güvenilir bilgiler sunmaktadır ⁴². Kemik dokusunun görülebildiği derin nekrotik ülserlerde ise osteomyelit varlığı kesindir ve ileri tetkik gereksizdir.

2.2.4. Tedavi İlkeleri

Hastaneye geç başvurma, yetersiz ve uygun olmayan tedaviler, devam eden travmalar (yaralı ayağın üzerine basmaya devam etme) ve hiperglisemi diyabetik hastalarda yara iyileşmesini geciktiren faktörlerdir. Hipergliseminin lökositlerde migrasyonu, adhezyonu, fagositozu ve opsonizasyonu bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle tüm diyabetik ayak yarası bulunan olgularda öncelikle sıkı glisemik kontrol hedeflenmelidir ⁴³.

Diyabetik ayak ülserleri için yaygın olarak kabul gören bir sınıflama sistemi geliştirilebilmiş değildir. Tartışmalı yönleri olmakla birlikte günümüzde halen kullanılmakta olan sınıflandırmalardan biri “Wagner” sınıflamasıdır ⁴⁴. Wagner sınıflamasına ayak ülseri olmayan ancak risk faktörleri saptanan olgularda dahil

edilmekte, mevcut ülserler ise enfeksiyon veya gangrenin varlığına göre 1.-5. derece arasında yer almaktadır:

Wagner Ayak Ülseri Sınıflaması

0.derece: Yüksek riskli grup, ayakta ülser yok

1.derece: Epidermise sınırlı yüzeysel ülser varlığı

2.derece: Dermise, kas, tendon ve ligamentlere kadar ulaşabilen, derin yumuşak doku enfeksiyonu mevcut, osteomyelit bulgusu yok

3.derece: Derin yumuşak doku enfeksiyonu ve osteomyelit mevcut

4.derece: Ayağın distalinde lokalize gangren

5.derece: Geniş gangren

Diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde ilk yapılması gereken enfeksiyonun tedavisidir. Periferik arter hastalığı ve iskemi araştırılmalı, revaskülarizasyon gereksinimi değerlendirilmelidir. Diyabetik ayak yarası ile başvuran her hastada nörolojik muayene ve periferik arter muayenesi yapılarak ülsere yol açan neden ortaya konulmalı, alt ekstremitte arter basınçları ölçülerek brakiyal arter basınçları ile karşılaştırılmalı, yaradan aerob ve anaerob kültür alınmalı ve ayak grafileri çekilmelidir.

Wagner sınıflamasına göre 1. derece ülserler, dermal tabakanın altına inmeyen yüzeysel ülserlerdir ve enfeksiyon genellikle tabloya eşlik etmez. Olguların çoğunluğunda lezyon, ayağın proksimalinde yer almakta ve zemininde kalın bir kallus tabakası bulunmaktadır. Kallus tabakasının eksizyonu ile ülserin gerçek boyutlarının saptanması, derinde yerleşimli bir selülit, lenfanjit veya abse olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir. Eğer enfeksiyon bulguları yoksa, 1. derecedeki ülserlerde tedavinin temel prensipleri, yara bakımı, ayağın yükten kurtarılması ve ülser iyileştikten sonra relapsların önlenmeye çalışılması şeklinde olmalıdır ⁴⁵.

Yara bakımında alınması gereken ilk önlem, yara çevresindeki nekrotik dokuların derin debridmanı ve yaranın sarılmasıdır. Debridman, yara iyileşmesinde etkili olan mitojen faktörlerin salınımını arttırmakta ve epitelizasyonu hızlandırmaktadır.

2. derece ülserlerde tendon, ligaman ve fasiyalara kadar yayılan ülser ve derin dokulara yerleşimli bir enfeksiyon bulunmaktadır. Diyabetik hastalarda yumuşak doku enfeksiyonları sellülit abse ve lenfanjite ek olarak nekrotizan fasiit ve gazlı sellülit

şeklinde de karşımıza çıkabilir. Osteomyelit genellikle tabloya eşlik etmez. Ateş, lökositoz gibi sistemik bulgular görülmeyebilir ancak lokal ısı artışı, kızarıklık ve ödem mevcuttur. Enfeksiyonlardan % 70 oranında mikst aerob ve anaerob flora sorumludur. Yapılan çalışmalarda yaklaşık 2-5 ayrı tip mikroorganizmanın birlikte izole edildiği gösterilmiştir. *Bacteriodes fragilis*, *Peptostreptokoklar*, *Proteus*, *S. Epidermidis*, *S. Aureus*, *S. Faecalis*, *P. Aeruginosa*, ve *Enterobakter* en sık izole edilen türleri oluşturmaktadır. Olguların % 58'inden aerob / fakültatif anaeroblar, % 42'sinden ise anaeroblar sorumlu tutulmuştur. *Clostridiumların* ve *bacteriodes türlerinin* dışında, *Peptostreptokokların* ve *enterobakterlerin* de diabetiklerde sıklıkla gazlı sellülite neden olduğu saptanmıştır. 2. derece ülserle başvuran hastada ayak grafileri çekilmeli ve dokuda serbest havanın varlığı, osteomyelit ve diyabetik nöroartropati bulguları yönünden değerlendirilmelidir. Yara kültürü, debridman yapıldıktan sonra derin dokulardan alınmalıdır. Kültür sonucu beklemeden geniş spektrumlu, bakterisidal, aerobik ve anaerobik mikroorganizmalara etkili antibiyoterapi başlanmalıdır. Hasta toksik görünümde ise, periferik hastalık bulguları mevcut ise, ciddi yumşak doku enfeksiyonu varsa veya osteomyelit saptanmışsa, hospitalizasyon ve parenteral antibiyotik gerekir. Bunun dışında hastalar ayaktan ve oral antibiyotik ile takip edilebilir. Özellikle vasküler yetersizliği ve osteomyeliti olan olgularda tedavinin ilk 3-4 haftası parenteral olmak üzere 6-8 hafta sürdürülmesi gerekir. Bu dönem içinde hastanın mutlaka insülin tedavisi altında olması ve kan şekerinin iyi regüle edilmesi gerekir. Eğer kemikte nekroz ve fragmentasyon varsa, enfeksiyon antibiyoterapi ile kontrol altına alındıktan sonra, o bölgenin cerrahi olarak küretajı veya lokalize olarak amputasyonu gerekebilir. Osteomyelitte cerrahi ve antibiyoterapi birbirini tamamlayıcı iki ayrı tedavi yöntemidir. Amputasyon sonrası komplikasyon ve reamputasyon riski yüksek olup, hastaların sıkı takibi gerekir^{46, 47, 48}.

4. derece ülserlerde ayağın proksimalinde, 5. derece ülserlerde ise tüm ayakta yaygın bir gangren mevcuttur. Bu hastalarda vakit geçirmeksizin hospitalizasyon ve periferik arter hastalığına ilişkin kantitatif değerlendirme gerekmektedir. Anjiyoplasti, aterom plaklarının lazer kullanılarak perkütan yolla uzaklaştırılması, lokal trombolitik tedavi veya by-pass cerrahisi denenebilir. Revaskülarizasyon olanağı olmayan hastalarda değişik ilaç gruplarını içeren klinik çalışmalar bildirilmiştir. Bu ilaçlardan biri olan "iloprost", klinik çalışmalarda ki sonuçları itibariyle ön plana çıkmaktadır⁴⁹.

Stabil bir prostosiklin analogu olan iloprostun temel etkisi arteriyel vazodilatasyon, platelet agregasyon inhibisyonu, reperfüzyon zararlanmasına karşın sitoproteksiyon olup bunların dışında fibrinolitik, antiinflamatuvar, proanjiyojenik özelliklerinin olduğu İloprost tedavisinin gerek kısa dönem gerekse düşünülmektedir. uzun dönemde sonuçları umut verici olsada yine de amputasyon kaçınılmaz olabilir ⁴⁹.

2.2.5. Diyabetik Ayağın Önlenmesi

Diyabetik hastalarda ayak ülserlerini önleyici tedbirlerin alınması ve sorunların amputasyona yol açmadan çözümlenebilmesi hedeflenmelidir. Olgular mümkünse multidisipliner olarak değerlendirilmeli, gerektiğinde ilgili disiplinler tarafından hastaya vakit kaybedilmeden müdahale edilmelidir. Hasta eğitimi oldukça önemli olup hastaların günlük ayak bakımını yapması ve tırnaklarını doğru şekilde kesmesi, uygun ayakkabıların giyilmesi konusunda bilgilendirilmelidir ⁵⁰.

Ayakta ülser gelişimi açısından risk oluşturan faktörler; diyabetik nöropatinin ve/veya periferik vasküler hastalığın varlığı, halluks valgus, pençe ayak gibi deformitelerin varlığı, Charcot ayağı, ayakta geçirilmiş ülser hikayesi, diyabetik retinopati ve nefropati, yaşlılık ve yalnız yaşama sayılabilir. Diyabetik hastaların risk faktörleri yönünden değerlendirilmesi hekimin izleyeceği yolun belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Nöropatisi olmayan hastaların yılda bir kez muayenesi yeterli iken , birden fazla risk faktörleri olan hastaların her ay muayenesi gerekir. Ayakta aktif ülseri olmayan ancak risk faktörlerinden bir veya birkaçını taşıyan diyabetiklerde ilk yapılması gereken, hastanın ayak bakımı hakkında eğitimi ve özel ayakkabıların seçimidir. Ayaktaki deformasyonlara ve yeni bası noktalarının dağılımına uygun olarak hazırlanan ayakkabıların ülser gelişimini önlemede büyük rol oynadığı kabul edilmektedir ⁵¹.

Özetle; ülseri önleyecek tedbirlerin zamanında alınması diyabetik ayağa yaklaşımın temel prensibidir. Risk faktörleri belirlendikten sonra, yüksek riskli hastaların sık ve düzenli bir şekilde takibi gerekir. Hastalara mutlaka eğitim verilmeli, uygun ayakkabıların giyilmesi önerilmelidir ve hastalar mutlaka multidisipliner olarak takip ve tedavi edilmelidir ⁵².

2.3. Endotel Disfonksiyonu

Endotel, kan damarlarının iç yüzeyini tamamen kaplayan, dolaşımdaki kanı hücrelerden ayıran, damar içi pıhtılaşmayı önleyen, ince ve tek hücreli bir tabakadır. Son dönemlerde çoklu işlevlerinin fark edilmesi sonucunda kan akımının ve doku homeostazının gerçek bir düzenleyicisi olduğu görülmüştür. Bütün damar sisteminin iç yüzeyini kaplayan bir tek tabaka olmasına rağmen, tüm ağırlığı karaciğerden fazladır ve kütlesi kalbin birkaç katıdır. Bu nedenle vücudun en büyük ve en önemli endokrin bezi olduğu öne sürülmüştür ⁵³.

Endotel hücresi reseptör etkileyici bir yapı olarak davranır, damar içindeki farklı fiziksel ya da kimyasal uyarıların algılar ve bu nedenle damar duvarını uyarlar ya da uyarının etkisini ve homeostazı tersine çeviren gerekli ürünleri serbestleştirir. Endotel hem agonist hem de antagonist olarak çeşitli farklı molekülleri üretme kapasitesine sahiptir, bu nedenle her iki yöndeki etkiler de dengelenir. Endotel, vazodilatörleri ve vazokonstriktörleri, oksidanları ve antioksidanları, prokoagülanları ve antikoagülanları, inflamatuvarları ve antiinflamatuvarları, fibrinolitikleri ve anti fibrinolitikleri ve bir çoğunu oluşturur. Endotel hücreleri bu hassas dengeyi sağlama yeteneğini yitirdiğinde, endotelin lipidler ve lökositler (monositler ve T-lenfositler) tarafından istila edilme koşulları gündeme gelir. İnflamatuvar yanıt özendirilir ve yağlı çizgiler belirir; bu olay ise ateromatöz plağın ilk oluşum aşamasıdır. Eğer koşullar devam ederse, yağlı çizgiler ilerleme gösterir, plak yırtılır ve trombogenez ile damar tıkanıklığının koşulları gelişir.

Endotelin en önemli görevlerinden biri de Nitrik oksit sentetaz III enzimi ile nitrik oksit (NO) üretmektir. Vazodilatasyon oluşturan nerdeyse bütün uyarılar bunu nitrik oksit üzerinden yapar, uçucu bir gazdır, biyolojik olarak aktiftir, hemen hemen tüm dokularda bulunur ve düşük moleküler ağırlığı ile lipofilik özellikleri sayesinde hücre membranları boyunca kolaylıkla difüzyona uğrar. NO endotel intimasını geçer ve arter duvarındaki düz kas dokusuna ulaşır ve guanilat siklazın hem kısmının nitrozilasyonu yoluyla cGMP'yi serbestleştiren GTP'yi indirger, bunun sonucunda sitozolik Ca^{+2} düzenlenir ve düz kas liflerinde gevşemeye ve buna bağlı olarak da vazodilatasyon oluşur ⁵⁴.

NO salımı için en önemli uyarı vasküler gerilme stresinden kaynaklanır, kanın akış hızındaki artışa bağlı oluşur ve endotel tarafından serbestleştirilen NO miktarıyla orantılı bir vazodilatasyona neden olur ⁵⁵. Bu vazodilatasyonun endotele bağımlı olduğu

söylenmektedir. Gerilme stresi devam ettikçe NO üretimi de devam eder ve buna bağlı olarak sabit bir vazodilatasyon devam ettirilir ⁵⁶.

NO, bir vazodilatatör olmasının yanı sıra, damar geçirgenliği ile monosit ve lenfosit adhezyon moleküllerinin sentezini azaltır. NO aynı zamanda trombosit agregasyonunu, doku oksidasyonunu, doku inflamasyonunu, trombojenik faktörlerin aktivasyonunu, hücre büyümesini, proliferasyon ve migrasyonunu azaltır ve proaterojenik ve proinflamatuvar sitokinlerin sunumunu baskılayıp fibrinolizi destekler. Nükleer faktör kapa-B (NFkB) baskılayıcısı (I-kB) da NO tarafından sunulur. Bütün bu faktörler aterogenezi ve komplikasyonunu azaltır. Bu nedenle NO anti-aterojenik bir molekül olarak kabul edilir ⁵⁷.

Endotel hücresi anjiyotensin-I'i anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile hidrolize ederek anjiyotensin-II'yi (AII) bir NO antagonisti olarak serbestleştirir. AT₁ reseptörü üzerinden, AII vazokonstriksiyona neden olur ve protrombojenik, oksidasyon ve antifibrinolitik etkileri ortaya çıkar ve adezyon molekülünün sunumu ile lökosit adezyonu desteklenir. Ayrıca büyüme ve proliferasyon faktörleri uyarılır, inflamasyon aktive olur ve proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinlerin sunumu özendirilir. Bütün bu etkiler aterosklerozun gelişmeye başlamasına, ilerleme göstermesine ve komplikasyon geliştirmesine olanak tanır. Bununla birlikte A_{II} damar duvarlarındaki en kuvvetli vazokonstriktör olan endotelin-I oluşumunu indükler.

Endotel tarafından üretilen bu iki maddenin dengesine bağlı olarak bir vazodilatasyon ve anti-aterosklerotik veya vazokonstriksiyon ve aterojenik etki ortaya çıkacaktır. Endotel, hastalığın ortaya çıkmayacağı yeterlilikte homeostaz sağlamalıdır ve bu da koruyucu molekülleri üretebilme kapasitesine bağlıdır. Bu işlev yitirildiğinde ya da hasar olduğunda, bu duruma “endotel disfonksiyonu” veya “endotel aktivasyonu” denir.

Klasik kardiyovasküler risk faktörleri (hiperkolesterolemi, hipertansyon, sigara, diyabet, sedanter yaşam vb.) ve hiperhomosisteinemi, Lipoprotein (a), Chlamidya pneumonia, helicobakter pylori, sitomegalovirus, herpes zoster ya da bacteriodes gingivalis infeksiyonları gibi yeni risk faktörlerinin hepsinin ortak yanı bir oksidatif stres durumu oluşturmalarıdır. Sayılan bu faktörler proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açarak, NO sentetaz enziminin aktivitesini baskılar, buna bağlı olarak ise daha az NO üretilirken A_{II} aktivitesi ile miktarı artar. Böylece inflamatuvar yanıt artmış olur ⁵⁸.

2.3.1. Diyabet ve Endotel

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastalar, sıklıkla artmış oksidatif stres başlığı altında incelenmiştir ve her iki durumda koroner kalp hastalığının, inmenin ve periferik arter hastalığının bağımsız risk faktörleri olarak bilinir. Hiperglisemi proteinlerin ve fosfolipidlerin glikolizasyonuna neden olarak hücre içi oksidatif stresi artırır⁵⁹. Maillard ya da kahverengileşme reaksiyonu olarak bilinen enzimatik olmayan reaktif ürünler, glukozdan üretilen schiff bazı ve amadori ürünleri, kimyasal olarak geri dönüşlü erken glikozillenme ürünleri oluştururlar, bunlar sonra tekrardan bir araya gelerek daha stabil ürünler oluştururlar, bunların bazıları uzun ömürlü proteinlerdir ve ileri glikozillenme son ürünlerini (AGE'ler) oluşturmak üzere karmaşık kimyasal işlemlerden geçmeye devam eder. İleri glikozillenme son ürünleri bir kez oluştuktan sonra stabil olup geri dönüşsüzdür. İleri glikozillenme son ürünleri reaktif oksijen metabolitlerini (O_2^- , H_2O_2 , HO, HOCL gibi) oluşturur ve sonrasında damardaki oksidatif hasar artar⁵⁹.

Fagositlerin ileri glikozillenme son ürünleri için özelleşmiş reseptörleri vardır, aktivasyonları lipoproteinlerin, özellikle de LDL'deki fosfolipid bileşenin oksidasyonuna neden olur ve immün-inflamatuar bir yanıt ile tromboksan A_2 salınımı ve trombosit agregasyonunun arttırılması üzerinden bir trombojenik yanıt uyarılır. Diyabetik hastalarda C-reaktif protein de dahil olacak şekilde inflamatuvar göstergelerin düzeyleri artmıştır ve proinflamatuvar ve proaterojenik özellikleri de vardır.

Yayınlanmış veriler anormal endotel işlevlerinin damarsal hastalığın diğer bulgularından önce geldiğine ve metabolik sendromun tip 2 diyabete ilerlemesi, endotel işlev bozukluğunun ateroskleroza ilerlemesine paralel olduğuna işaret etmektedir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri anormal bir endotel yanıtını belirler ve bu yanıtın da ateroskleroz gelişiminden önce oluştuğu düşünülür⁵⁹.

2.3.2. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi

Endotel işlev bozukluğu ya da proaterojenik faktörlere karşı savunma kapasitesinin kaybı ya da azalması, endotel işlevlerinin herhangi biri değerlendirilerek sağlanabilir. Örneğin adhezyon moleküllerinin, proaterojenik maddelerin, antifibrinolitiklerin, inflamasyon serum göstergelerinin nicelleştirilmesi ile endotel işlev

bozukluğu gösterilebilir. Özellikle non-invaziv olması, kolaylıkla yapılabilmesi, tekrarlanabilmesi ve güvenilirliği nedeniyle, temel bilimlerde ve klinik araştırmalarda en sık kullanılan test, akıma göre ayarlanmış endotele bağımlı vazodilatasyondur (Flow Mediated Dilation, FMD) ve günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir ⁶⁰.

Endotele bağımlı vazodilatasyonun ultrasonografi ile değerlendirilmesi mümkün olup, yöntemin tekrarlanabilir olması ve girişimsel bir yöntem olmaması avantaj olarak görülmektedir. Yöntemin mantığı, ön kolda belirli süre iskemi oluşturulması ve iskeminin ortadan kaldırıldığında kan akımı ile oluşan post-iskemik vazodilatasyon miktarının ölçülmesi esasına dayanır. Kan basıncını ölçen geleneksel manşon şişirilir ve 5 dk süreyle sistol basıncının 30 mmHg üzerinde tutularak sağlanan ön kol kompresyonu ile iskemi oluşturulur. Basınç ortadan kaldırıldığında ön kola akımda belirgin bir artış olur ve buna bağlı olarak gerim stresi artar, bu da vazodilatasyona neden olan NO salınımını uyarır. Vazodilatasyon miktarı endotel tarafından salınan NO miktarı ile doğru orantılıdır ve bu da endotel işlevlerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Akımdaki ve vazodilatasyondaki artış brakiyal arter ultrasonografisi ile ölçülür ve bazal değerlerdeki artışın yüzdesi olarak ifade edilir ^{61, 62}. Bu işlem aynı zamanda radyal ve femoral arterlere de uygulanabilir.

Bu yöntemle endotele bağımlı yanıtta yaşa bağlı olarak yavaş bir azalma olduğu gösterilmiştir, bunun nedeni ise endotel hücrelerinde NO sentezinin yavaş bir şekilde kaybıdır ⁶³. Bu yanıt, aterosklerotik lezyonları olan hastalarda, postmenopozal kadınlarda östrojen yokluğuna bağlı olarak, hiperkolesterolemili hastalarda, hipertansiyon, aktif sigara içimi, obezite, diyabet, sedanter yaşam ve hiperhomosisteinemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında da benzer şekilde azalmış olarak görülür. Hafif enfeksiyonlar ve artan C-reaktif protein düzeyleri de endotel yanıtını azaltır. Bu sayılan kardiyovasküler risk faktörlerinin tersine çevrilmesi veya kontrol altına alınması ise daha iyi bir endotel işlevine olanak tanır, NO salınımında artışa neden olarak endotele bağımlı vazodilatasyonu artırır ⁶³.

Brakiyal arter ölçümüyle endotel yanıtının değerlendirilmesinin girişimsel olmamasına ve kolaylıkla tekrarlanabilmesine rağmen, hasta açısından herhangi bir risk faktörü yoksa, zaman alıcıdır ve yetenekli ve sabırlı uygulayıcılara da ihtiyaç duymaktadır. Transduserde küçük bir yer değişikliği bile sonuçları değiştirmektedir. Son dönemlerde hata payını azaltmak üzere Lazer-Doppler kullanılmaya başlanmıştır.

Bu teknik vazodilatasyonu ve kan akımındaki artışı hesaba katmakta ve doku perfüzyonunu değerlendirmektedir. Basit olması, hemen sonuç vermesi ve yetenekli uygulayıcılar gerektirmemesi gibi avantajları vardır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ç.Ü.T.F) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji kliniğine 2004-2006 tarihleri arasında yatırılan, iskemik belirti ve bulguların ön planda olduğu, diyabetik ayak yaralı hastalar alınmıştır. Çalışmaya yaş ortalaması $61,8 \pm 9,1$ olan toplam 60 diyabetik hasta alınmış olup, hastaların 36'sı (% 60) erkek, 24'ü (% 40) kadındı. Hastaların 30'una (Grup 1) prostosiklin analogu olan "iloprost" verildi ve diğer 30 hasta (Grup 2) ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 15 sağlıklı birey (Grup 3) ise yaş dışında hiçbir kardiyovasküler risk faktörü olmayan, lipid düzeyleri normal sınırlarda, sigara ve herhangi bir ilaç kullanmayan, benzer yaş grubundaki sağlıklı bireyler arasından seçildi ve bu gruba yalnızca brakiyal arter dopler ölçümleri yapıldı.

Hastalar kliniğe yatırıldıktan sonra anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı ve çalışmaya alınmak üzere değerlendirildi. Çalışmaya uygun olduğu düşünülen hastalara aydınlatılmış onay formu okutuldu, klinik çalışma ve verilecek ilaç hakkında ayrıntılı bilgi verildi. İlacın etkileri ve olabilecek yan etkileri anlatıldı. Hastaların yazılı onayı alındı. Aynı zamanda çalışma için etik kurula bilgi verilip onay alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların açlık kan glukozu, glikozile hemoglobin, lipid profili, homosistein, C-reaktif protein, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ürik asit, tam kan sayımı, sedimentasyon , protein C, protein S, Antitrombin III, von Willebrand faktör, protrombin zamanı ve fibrinojen düzeylerine bakıldı. İloprost verilen hastaların brakiyal arterlerinden çap ve akım örnekleri alındı. Tüm tetkikler "iloprost" verilmeden önce, 10 günlük tedavi sonrası ve tedavinin başlangıcından 1 ay sonra tekrarlandı.

Çalışılan biyokimyasal parametrelerden açlık kan glukozu (AKŞ) enzimatik heksokinaz yöntemiyle; HbA1C, Apo B, Lip (a) immünoturbimetric yöntemle; ürik asit, kreatinin, total kolesterol (T.KOL), HDL, LDL, trigliserid (TRG), SGOT, SGPT enzimatik kolorimetrik yöntemle; kan üre azotu kinetik test ile "İntegra 400/700/800" marka cihazla çalışıldı. Homosistein, HPLC kromosistem analizi ile çalışıldı. C-reaktif protein, "Dade Behring BN II" marka cihazla immünoturbimetric yöntemle bakıldı. Tam kan sayımı Beckman marka coulter cihazı ile çalışılırken, protein C, protein S, Antitrombin III, von Willebrand faktör, protrombin zamanı ve fibrinojen ise bio Mérieux MDA II marka cihazla ve MDA marka kitlerle çalışıldı.

Hastalar yaşı, cinsiyeti, diyabet süreleri, almakta oldukları tedaviler, alkol ve sigara kullanım öyküleri, diyabetik retinopati, nefropati, nöropati, aterosklerotik kalp hastalıkları, periferik arter hastalığı, inme ve yaralarının Wagner derecelendirilmesi yönünden değerlendirildi. Ayrıca hastaların tedavi süreleri, toplam kullandıkları antibiyotik süreleri ve geçirdikleri amputasyonlar kayıt edildi. Falanks ve distal metatars düzeyinden yapılan amputasyonlar minör amputasyon olarak değerlendirilirken, daha proksimalden yapılan amputasyonlar ise majör amputasyon olarak kabul edildi.

Diyabetik ayak enfeksiyonu düşünülen hastalarda, uygun bölgelerden en az 2 adet derin doku kültürü ve kan kültürleri alındı. Kültür antibiyogramları yapıldı ve sonuçlarına göre ampirik başlanan antibiyotikler, uygun antibiyotiklerle değiştirildi. Direkt grafilerde kemik erozyonları, osteolitik lezyonlar veya yumuşak doku enfeksiyonuna lokalize demineralizasyon, osteomyelit olarak değerlendirildi. Bazı hastalarda ekstremitte tomografisi veya magnetik rezonans görüntüleme (MRI) yapıldı.

3.1. Kronik Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Hastalar diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları yönünden değerlendirildi. Diyabetik retinopati açısından hastaların gözdeki muayaneleri ve gerektiğinde floresan anjiyografileri yapıldı. Non-proliferatif ve proliferatif lezyonlar kaydedildi. Mononöropati ve polinöropati açısından hastaların anamnezleri alındıktan sonra nörolojik muayeneleri yapıldı. Yüzeysel dokunma, ağrı, basınç ve 128 Hz diapozonla vibrasyon duyuları değerlendirildi. Otonom nöropati açısından hastalar sorgulandı.

Ayak ülseri ve üzerine eklenmiş enfeksiyonun varlığında, hastaların diyabetik nefropati yönünden değerlendirilmelerinde yanlış pozitiflikler ile karşılaşılabilirdiğinden, veriler öncelikle daha önceki poliklinik takiplerinden elde edilmeye çalışıldı. Diğer nedenler ekarte edilerek, saptanan mikroalbuminüri, makroalbuminüri ve kronik böbrek yetmezliği diyabetik nefropati olarak kabul edildi.

PAH yönünden öncelikle hastaların alt ekstremitte nabızlarına ve ayak bileği/brakiyal arter basınç oranlarına bakıldı. Nabızların zayıf alınması, ayaklarda trofik değişikliklerin olması veya ayak bileği/brakiyal arter basınç oranlarının $\leq 0,9$ olması durumunda doppler ultrasonografik inceleme, magnetik rezonans veya direkt

floroskopi altında anjiyografileri yapıldı. Tetkik sonuçları anjiyoplasti ve/veya revaskülarizasyon açısından ilgili anabilim dallarına konsülte edildi.

3.3. Brakiyal Arter Akım ve Çap Ölçümleri

Hastaların vasküler endotel fonksiyonlarını değerlendirmek üzere akımla uyarılan vazodilatasyon (FMD, Flow Mediated Dilation) yöntemi kullanıldı. İloprost verilen toplam 30 hasta ve kontrol grubu olarak seçilen 15 hasta FMD yöntemi ile değerlendirildi.

Görüntüleme işlemi Ç.Ü.T.F. Radyodiyagnostik Anabilim Dalı'nda, deneyimli bir radyolog tarafından, "Ocuson Aspen" marka renkli dopler ultrasonografi cihazı ile, 6-11 MHz'lik multifrekanslı, lineer transduser kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların görüntüleme işlemi aynı radyolog tarafından kör olarak yapıldı. Görüntüleme öncesi hastaların oda ısısında yaklaşık 15 dakika dinlenmesi sağlandı. Brakiyal arter görüntüleri, B-mode görüntüleme kullanılarak antekübital fossanın hemen üzerinde, longitudinal planda elde edildi. Arterin bu bölümü büyütülerek önce bazal brakiyal arter çapı ve maksimum akım hızları ölçüldü. Daha sonra tansiyon aletinin manşonu önkol proximaline yerleştirildi ve manşon sistolik kan basıncın 50 mmHg üzerinde şişirilerek brakiyal arterin 5 dakika süreyle oklüde edilmesi sağlandı. Manşon serbest bırakıldıktan sonra endotel bağımlı FMD, brakiyal arter çapı ölçülerek saptandı^{61, 62}.

Uygun brakiyal arter görüntüsü elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Endotel bağımlı vazodilatasyon, arterin birinci bazal çapı ile manşonun serbest bırakılmasından 60 saniye sonraki çapı arasındaki değişikliğe bakılarak değerlendirildi.

İloprost tedavi grubunda ölçümler; bazal ölçümler, 10 günlük iloprost tedavisi sonrası ve tedaviden 30 gün sonrası olmak üzere toplam 3 kez yapıldı. Bu şekilde, hastaların endotel fonksiyonları hakkında bilgi edinilmeye çalışıldı ve iloprost tedavisi sonrasında endotel fonksiyonlarındaki değişiklikler kaydedildi. Kontrol grubundaki sağlıklı toplam 15 hastaya ölçümler bir kez yapıp, diyabetik hasta grubundaki bazal ölçümleriyle karşılaştırıldı.

3.4. İloprost Tedavisi

İloprost, stabil bir prostosiklin anaoloğu olup, mikrovasküler düzeyde olumlu etkileri nedeniyle kullanıldı. İlaç hastalara 0.5-2.0 ng/kg/dk dozundan, günlük 6 saat

süreyle, intravenöz infüzyon şeklinde verildi ⁴⁹. Mevcut doz aralığında, hastaların tolere edebildiği en yüksek dozda infüzyon sürdürülmeye çalışıldı. İlacın beklenen yan etkileri ortaya çıktığında öncelikle infüzyon hızı azaltıldı. Şiddetli yan etkilerin olması durumunda, infüzyona ara verildi. Yan etkiler ortadan kalktıktan sonra infüzyon yeniden düşük dozdan başlanıp, hastanın tolere edebileceği doza yükseltildi. Hiçbir suretle ilacı tolere edemeyen veya hayati komplikasyonların ortaya çıktığı durumlarda ilaç kesilip, hasta çalışmadan çıkarıldı.

Dekompanse kalp yetmezliği, ciddi koroner arter hastalığı veya akut-subakut myokard enfarktüsü geçirenler, ileri dönem karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar, aktif peptik ülser, akut travma ve intra sebebral kanaması olan hastalar, ilacın mevcut klinik durumu daha da ağırlaştırabileceği sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi.

İloprost verilen hasta grubunda 3 hastada ciddi ilaç reaksiyonu gelişti. Bu hastalardan birinde tedavinin 9. gününde vücudunda yaygın makülopapüler erüpsiyonlar ortaya çıktı. On günlük tedaviyi tamamlayabilen hastanın döküntüleri, tedavi sonrası azalarak düzeldi. Diğer 2 hasta ise tedavinin başlangıcında solunum sıkıntısı, kaşıntı, makülopapüler erüpsiyonlar, baş ağrısı, çarpıntı ve tansiyon düşüklüğü nedeniyle çalışmayı tamamlayamadı ve kendi istekleriyle çalışmadan çıkarıldı. Bu grupta toplam 30 hasta çalışmayı tamamladı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. İloprost verilen hasta grubu ile (Grup 1) iloprost verilmeden tedavi edilen hasta grubu (Grup 2) risk faktörleri ve tedavi sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Aynı zamanda Grup 1 ile sağlıklı bireyler (Grup 3) endotel disfonksiyonu açısından karşılaştırıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Skapiro Wilks testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde Student T testi, One Way ANOVA, Pair T testi, Repeated Measure Analyses testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi, Kruskall Wallis testi ve Friedman testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzde olarak sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar 3 gruba bölündü. Grup 1’de standart tedaviye ek olarak iloprost verilen 30 hasta, Grup 2’de iloprost verilmeden standart tedavi ile takip edilen 30 hasta ve Grup 3’te ise 15 sağlıklı birey vardı. Grup 1 ve 2’deki hastaların 18’i (% 60) erkek, 12’si (% 40) kadın olup, yaş ortalamaları sırayla $60,5 \pm 9,1$ ve $63,1 \pm 9,2$ idi. Grup 3’teki bireylerin 9’u (% 60) erkek, 6’sı (% 40) kadın olup, yaş ortalaması $60,7 \pm 8,7$ idi. Gruplar içinde erkek/kadın oranları birbirinin aynı olan hastaların yaş ortalamaları da birbirine benzer idi ($p = 0.055$).

Hastaların demografik verileri Tablo 1’de özetlenmektedir.

Tablo 1. Hasta gruplarına göre yaş ve cinsiyetleri

Hasta Grubu	n	Yaş (Ortalama $\pm$ ss)	Cinsiyet (n)	
			Erkek	Kadın
Grup 1	30	$60,5 \pm 9,1$	18	12
Grup 2	30	$63,1 \pm 9,2$	18	12
Grup 3	15	$60,7 \pm 8,7$	9	6

Grup 1’deki hastaların tümü tip 2 diyabetli olup, ortalama diyabet süresi $14,53 \pm 8,12$ yıl iken, grup 2 ‘deki hastalardan sadece birinde tip 1 diyabet mevcuttu ve diyabet süreleri ortalama $14,10 \pm 7,26$ yıl idi. Gruplar arasında diyabet süreleri açısından fark yoktu ($P = 0.828$). Grup 1’deki hastalar toplam $22,53 \pm 28,52$ paket. yıl sigara kullanmış iken, grup 2’deki hastalar toplam $19,83 \pm 19,23$ paket. yıl sigara kullanmış olup gruplar birbirine yakın süre sigara kullanmışlardı ($P = 0.669$). Grup 1’deki hastaların ortalama diyabetik ayak yarasının süresi $69,83 \pm 69,16$ gün iken, grup 2’deki hastaların ortalama ayak yarasının süresi $68,67 \pm 35,46$ gün olup yara süreleri benzerdi ($P = 0,980$). Her iki

grupta da hastalardan 16'sında (% 53,3) osteomyelit saptandı. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların ayak yaralarının Wagner derecesi ortalama $3,40 \pm 0,89$ olup, ayak yaralarının Wagner klasifikasyonu arasında fark yoktu ($P = 1.000$).

Hastaların klinik özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hasta gruplarının klinik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Diyabet süresi (yıl)	$14,53 \pm 8,12$	$14,10 \pm 7,26$	$P = 0.828$
Sigara kullanımı (paket X yıl)	$22,53 \pm 28,52$	$19,83 \pm 19,23$	$P = 0.669$
Yara süresi (gün)	$69,83 \pm 69,16$	$68,67 \pm 35,46$	$P = 0,980$
Osteomyelit (n, %)	16 (% 53,3)	16 (% 53,3)	$P = 1.000$
Wagner yara sınıflaması	$3,40 \pm 0,89$	$3,40 \pm 0,89$	$P = 1.000$

Hastaların diyabet için kullandıkları tedavilere bakılacak olursa; her iki grupta da 1'er (% 3) hasta yalnızca diyet tedavisi almakta idi. Grup 1'de hastaların 11'i (% 36,7), grup 2'de ise hastaların 16'sı (% 53,3) oral antidiyabetik kullanmakta idi. Grup 1'de hastalardan 10'u (% 33,3), grup 2'de ise hastaların 13'ü (% 43,3) klasik insülin tedavisi almakta idi. Grup 1'deki hastaların 8'i günde 4 kez insülin kullanır iken, grup 2'de yoğun insülin tedavisi alan hasta yoktu. Gruplarda ki hastalar genel olarak almakta olduğu tedaviler yönünden ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($P = 0.025$). Her iki gruptaki hastalar kliniğe yattıktan sonra kan şekeri regülasyonu için yoğun (günde 4 kez) insülin tedavisi kullanıldı ve kan şekeri optimal düzeyde tutulmaya çalışıldı.

Hastaların almakta oldukları tedaviler açısından özeti tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Hastaların almakta oldukları tedaviler

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	P değeri
Diyet	1 (% 3,3)	1 (% 3,3)	
Diyet ve oral Antidiyabetikler	11 (% 36,7)	16 (% 53,3)	
Diyet ve klasik insülin tedavisi	10 (% 33,3)	13 (% 43,3)	
Diyet ve yoğun insülin tedavisi	8 (% 26,7)	0	
Ki-Kare Testi			P = 0.025

Gruplara ayrılan hastalar diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları yönünden de karşılaştırıldı. Grup 1'deki hastaların 29'unda (% 96,7) ve grup 2'deki hastaların ise 30'unda (% 100) diyabetik retinopati mevcuttu (P = 0.5). Grup 1'deki hastaların 28'inde (% 93,3), grup 2'deki hastaların 30'unda (% 100) diyabetik nefropati mevcuttu (P = 0.246). Her iki hasta grubunun tamamında diyabetik nöropati mevcuttu. Grup 1'deki hastaların 7'sinde (% 23,3), grup 2'deki hastaların ise 13'ünde (% 43,3) aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) öyküsü mevcuttu (P = 0.085). Grup 1'deki hastaların 5'inde (% 16,7), grup 2'deki hastaların ise 3'ünde (% 10) serebrovasküler olay (SVO) öyküsü mevcut idi (P = 0.353). Her iki grubun tamamına bakacak olursak, iki grup arasında diyabetin komplikasyonları açısından istatistiksel fark yoktu.

Hastaların mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları

	Grup 1 n (%)	Grup2 n (%)	P Değeri
D. Retinopati	29 (% 96,7)	30 (% 100)	P = 0.5
D. Nefropati	28 (% 93,3)	30 (% 100)	P = 0.246
D. Nöropati	30 (% 100)	30 (% 100)	P = 1.00
ASKH	7 (% 23.3)	13 (% 43,3)	P = 0.085
SVO	5 (% 16,7)	3 (% 10)	P = 0.353

Her iki gruptaki hastaların klinik takiplerinde biyokimyasal, hematolojik ve diğer laboratuvar verileri tablo 5 ve tablo 6’da sunulmuştur. Bakılan parametrelerin hasta takiplerindeki değişiklikleri değerlendirildi ve bunların istatistiksel anlamı olup olmadığına bakıldı. Her iki grupta da açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1C, total kolesterol (T. KOL), Apolipoprotein B (APO B), Lip (a), beyaz küre (WBC), sedimentasyon (ESR), CRP, homosistein, kreatinin, fibrinojen (FİB) ve Antitrombin 3 düzeylerinde anlamlı şekilde düzelmeler görüldü. Ancak tüm parametreler göz önünde bulundurulduğunda her iki grupta ki olumlu değişiklikler arasında fark bulunamadı. Bu açıdan bakıldığında iloprost tedavisinin biyokimyasal, hematolojik ve diğer laboratuvar verileri üzerinde ek bir iyileşme göstermediği saptandı (P = 0.110).

Tablo 5. Grup 1'deki hastaların biyokimyasal ve diğer laboratuvar verileri

	Normal Değerler	1.Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	P Değeri
AKŞ	70 -105 mg / dl	225,2 ± 96,0	176,7 ± 45,7	160,9 ± 28,2	P = 0.002
HbA1C	4,8 – 6 %	10,0 ± 1,9	9,2 ± 1,4	8,3 ± 1,1	P = 0.000
T.KOL	< 200 mg / dl	175,3 ± 54,2	151,2 ± 38,7	154,9 ± 35,6	P = 0,015
HDL	> 40 mg /dl	36,9 ± 13,2	36,7 ± 9,1	41,5 ± 28,3	P = 0,655
LDL	< 160 mg / dl	101,9 ± 36,1	89,1 ± 32,0	95,1 ± 31,1	P = 0,069
TRİG	< 200 mg /dl	165,4 ± 96,3	153,5 ± 68,8	151,1 ± 56,7	P = 0,407
Lip (a)	< 30 mg / dl	64,1 ± 87,4	61,1 ± 81,4	58,8 ± 102,0	P = 0,011
APO B	60-117 mg / dl	89,8 ± 30,4	81,3 ± 22,8	79,7 ± 26,2	P = 0,012
WBC	4,5-11 10 ³ adet/μL	11,7 ± 4,6	8,6 ± 2,8	8,2 ± 1,9	P = 0.002
PLT	150-450 10 ³ adet/μL	405,6 ± 164,1	383,4 ± 131,0	363,3 ± 136,5	P = 0.210
ESR	0-15 mm /h	64,2 ± 26,8	57,7 ± 19,5	41,3 ± 15,1	P = 0.000
CRP	0-8,2 mg /dl	99,5 ± 67,4	57,6 ± 45,0	30,8 ± 33,7	P = 0.000
Ü. ASİT	3,5-7,3 mg / dl	5,8 ± 2,1	5,3 ± 1,6	5,4 ± 1,2	P = 0.940
HOMOSİSTEİN	5-20 μmol / L	22,2 ± 13,0	19,0 ± 10,5	17,6 ± 12,8	P = 0.002
KREATİNİN	0,6-1 mg /dl	1,7 ± 1,8	1,5 ± 1,4	1,4 ± 1,1	P = 0,031
FİB	146-380 mg / dl	688,1 ± 235,9	607,4 ± 159,9	543,8 ± 159,7	P = 0.004
PROT C	78-134 %	103,2 ± 32,3	102,9 ± 33,0	100,3 ± 23,1	P = 0.712
PROT S	50-160 %	98,1 ± 34,2	101,1 ± 30,0	98,7 ± 31,6	P = 0.436
AT 3	63-122 %	77,1 ± 21,2	82,7 ± 19,6	86,6 ± 18,2	P = 0.012
vWF	40,6-122 %	127,2 ± 56,8	125,7 ± 56,8	121,5 ± 51,8	P = 0.224

Tablo 6. Grup 2'deki hastaların biyokimyasal ve diğer laboratuvar verileri

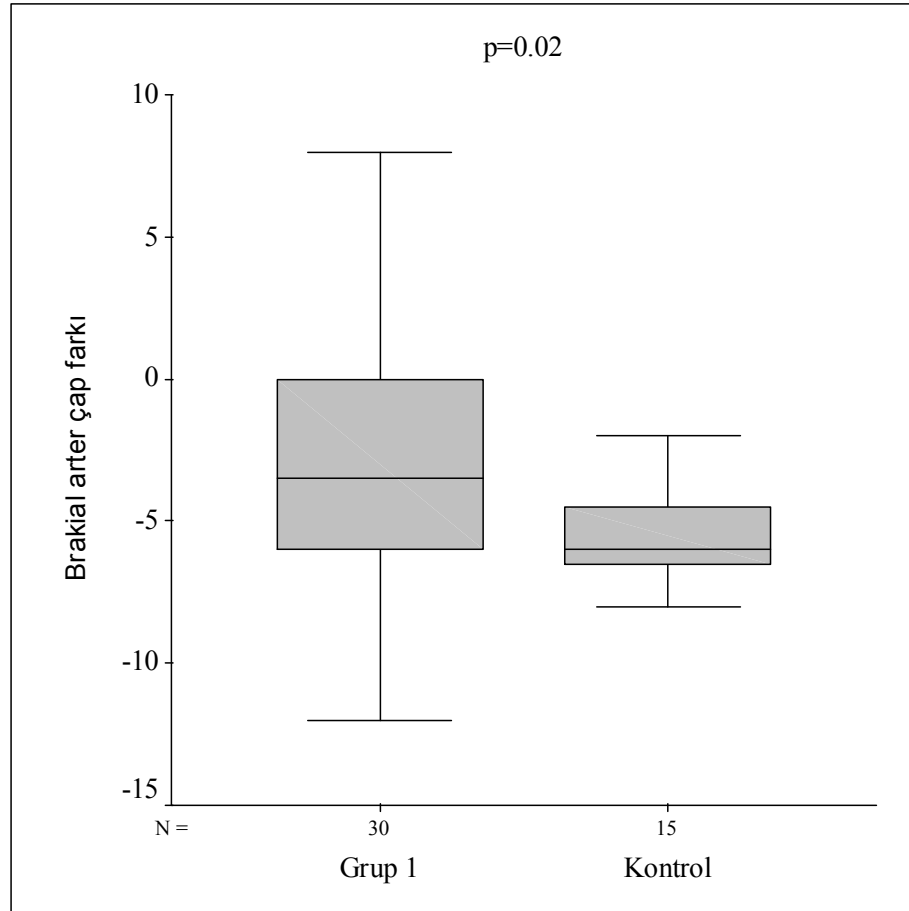
	Normal Değerler	1.Ölçüm	2. Ölçüm	P Değeri
AKŞ	70 -105 mg / dl	236,7 ± 105,5	163,8 ± 36,3	P = 0.004
HbA1C	4,8 – 6 %	10,4 ± 2,1	8,4 ± 1,2	P = 0.000
T.KOL	< 200 mg / dl	174,0 ± 50,1	156,2 ± 38,4	P = 0,019
HDL	> 40 mg /dl	37,3 ± 10,9	44,3 ± 29,8	P = 0,430
LDL	< 160 mg / dl	105,0 ± 34,4	97,2± 32,1	P = 0,074
TRİG	< 200 mg /dl	170,9 ± 99,0	156,1 ± 50,1	P = 0,510
WBC	4,5-11 10 ³ adet/μL	12,8 ± 5,4	8,2 ± 2,1	P = 0.003
PLT	150-450 10 ³ adet/μL	433,3 ± 190,3	380,3 ± 145,7	P = 0.217
ESR	0-15 mm /h	60,3 ± 29,2	49,3 ± 21,2	P = 0.000
CRP	0-8,2 mg /dl	109,5 ± 60,1	36,8 ± 41,3	P = 0.000
Ü. ASİT	3,5-7,3 mg / dl	6,1 ± 3,0	5,9 ± 2,2	P = 0.994
KREATİNİN	0,6-1 mg /dl	1,7 ± 1,9	1,3 ± 1,0	P = 0,029
FİB	146-380 mg / dl	700,1 ± 290,3	583,8 ± 168,9	P = 0.004

Çalışmamızda grup 1'deki hastalarda, brakiyal arterden FMD yöntemiyle, endotel disfonksiyonu hakkında veriler elde edildi ve bu veriler grup 3'deki 15 sağlıklı bireyin verileriyle kıyaslandı. Sağlıklı bireylerin brakiyal arterlerinden FMD yöntemiyle elde edilen ölçümlerde, brakiyal arterlerde ortalama 5,4 ± 1,8 mm'lik (% 14,9) dilatasyon saptanırken, grup 1'deki hastaların bazal ölçümlerinde 3,0 ± 4,4 mm'lik (% 7.5) dilatasyon saptandı. Kontrol grubu ile grup 1'deki hastaların brakiyal arter dilatasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (P = 0.02) ve bu farklılığın, grup 1'deki hastalarda mevcut olan endotel disfonksiyonu sonucu geliştiği düşünüldü. Brakiyal arterde maksimum hız ölçümlerinde, kontrol grubundaki bireylerde 7,0 ± 7,2 cm/sn'lik azalma saptanırken, grup 1'deki hastalarda akım

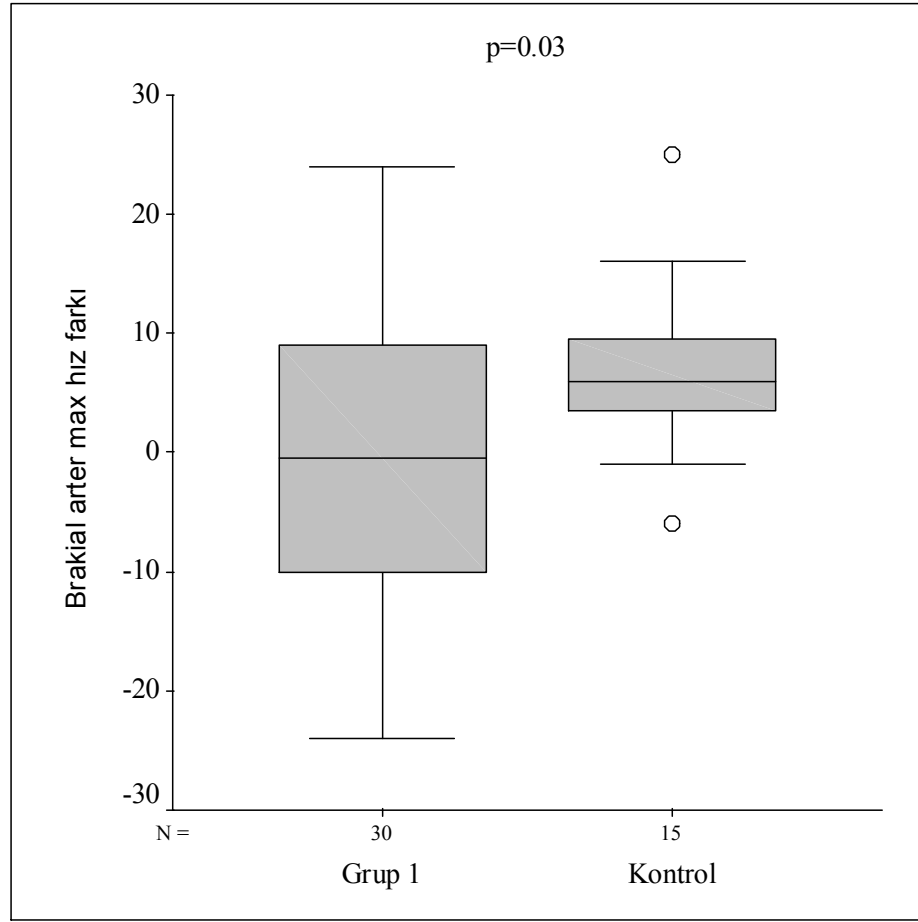
hızındaki azalmanın tersine $0,6 \pm 10,8$ cm/sn'lik artış tespit edildi. Bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlı olup ($P = 0.03$) endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo 7'de, şekil 1 ve 2'de özetlendi.

Tablo 7. İloprost tedavisi öncesinde brakiyal arter FMD ölçümlerinin grup 1 ve grup 3'deki sonuçları

	Grup 1	Grup 3 (Kontrol)	P Değeri
Brakiyal arter Çap Farkı (mm)	$-3,0 \pm 4,4$ (% 7,5)	$-5,4 \pm 1,8$ (% 14,9)	$P = 0.02$
Brakiyal arter Max.AkımHız Farkı (cm/ sn)	$-0,6 \pm 10,8$	$7,0 \pm 7,2$	$P = 0.03$



Şekil 1. İloprost tedavisi öncesinde brakiyal arter FMD ölçümlerinin grup 1 ve grup 3'deki sonuçları



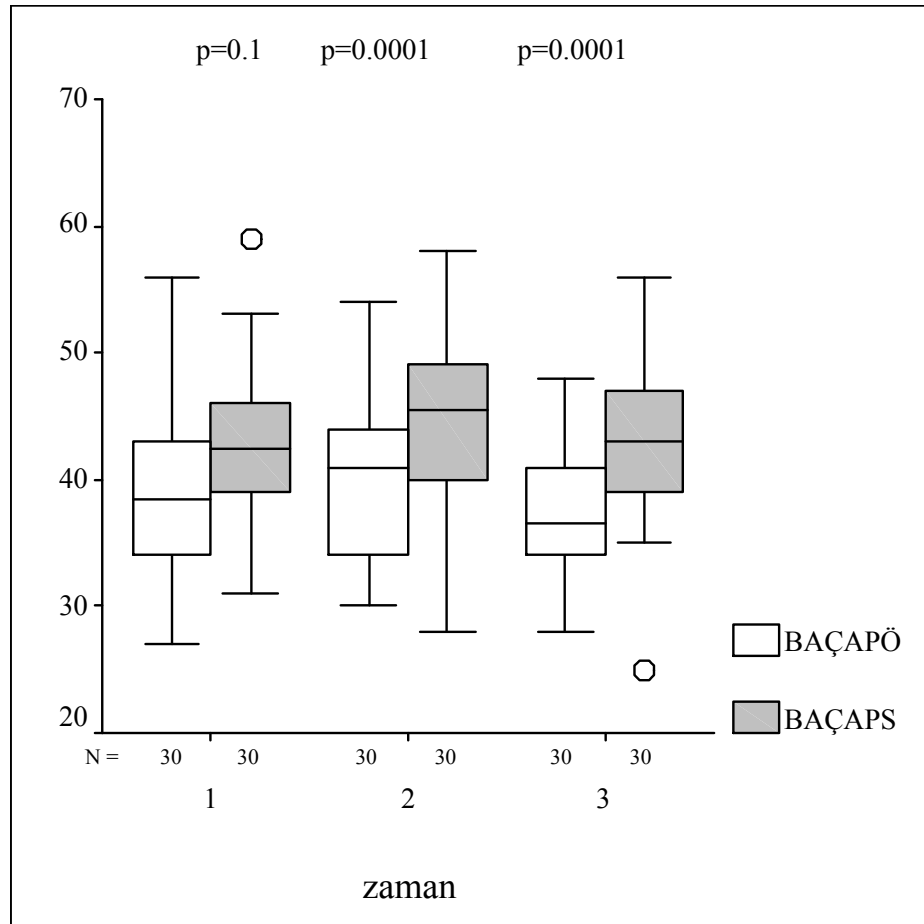
Şekil 2. İloprost tedavisi öncesinde brakiyal arter FMD ölçümlerinin grup 1 ve grup 3'deki sonuçları

İloprost tedavisi alan gruptaki hastaların 10 günlük tedavi sonrası ve tedavinin 30. gününde mevcut olan endotel disfonksiyonları brakiyal arterden FMD yöntemi ile yeniden değerlendirildi. İloprost tedavisinin hemen ardından yapılan ölçümlerde (2. ölçüm), brakiyal arterlerde ortalama $3,7 \pm 3,2$ mm'lik (% 9) dilatasyon sağlandı ($P = 0.51$). Özellikle tedavinin 30. gününde yapılan ölçümlerde (3. ölçüm) brakiyal arterlerde sağlanan vazodilatasyon çok daha belirgin olarak ortaya çıktı ve ortalama $6,3 \pm 3,1$ mm'lik (% 17) dilatasyon sağlandı ($P = 0.002$). Bu sonuç bize iloprost tedavisinin endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin olduğunu ve bu etkinin tedavi sonrasında devam ettiğini gösterdi. Ancak aynı olumlu etki brakiyal arter akım hızları üzerinde görülmedi. Brakiyal arter akım hızlarında azalma beklenirken, iloprost tedavisinin hemen ardından yapılan ölçümlerde ortalama $3,2 \pm 9,5$ cm/sn'lik artış ($P = 0.3$), tedavinin 30. gününde yapılan ölçümlerde ortalama $3,6 \pm 9,0$ cm/sn'lik artış ($P = 0.2$)

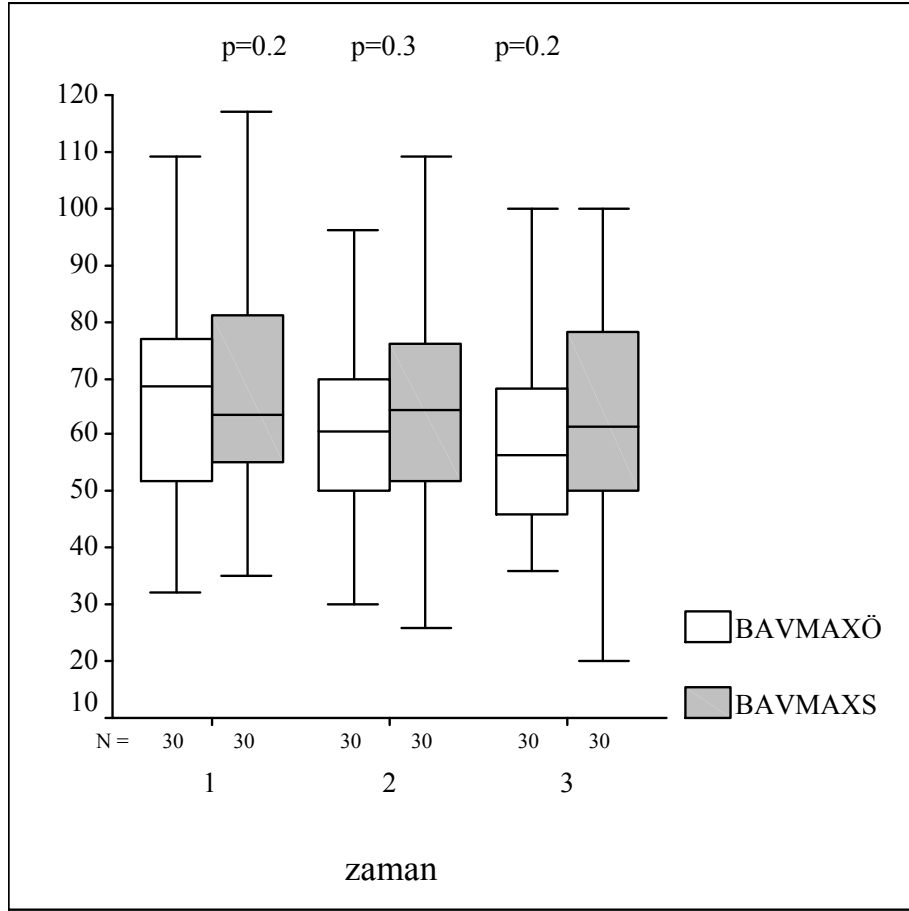
saptandı. Tedavi sonrası brakiyal arter FMD ölçümleri Tablo 8, şekil 3 ve 4’te özetlendi.

Tablo 8. Tedavi öncesi (1. ölçüm) ve tedavi sonrası (2. ve 3. ölçüm) brakiyal arter FMD ölçümleri

	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm
		1. ölçüm X 2. ölçüm	1. ölçüm X 3. ölçüm
Brakiyal arter Çap Farkı (mm) ve % dilatasyon	$-3,0 \pm 4,4$ (% 7,5)	$-3,7 \pm 3,2$ (% 9)	$-6,3 \pm 3,1$ (% 17)
		P = 0.51	P = 0.002
Brakiyal arter Max.AkımHız Farkı (cm/sn)	$-0,6 \pm 10,8$	$3,2 \pm 9,5$	$3,6 \pm 9,0$
		P = 0.3	P = 0.2



Şekil 3. Tedavi sonrası grup 1 hastalarının brakiyal arter FMD ölçümleri (Çap)



Şekil 4. Tedavi sonrası grup 1 hastalarının brakiyal arter FMD ölçümleri (akım hızı)

İloprost tedavisi alan grupta, grup 2 hastaları toplam tedavi süreleri (hastane yatış süreleri) ve kullanılan antibiyotik süreleri açısından karşılaştırıldı. İloprost alan grupta toplam tedavi süresi ortalama $48,1 \pm 22,8$ gün iken, grup 2 hastalarında toplam tedavi süresi $54,6 \pm 34,6$ gün olarak bulundu. İloprost alan grupta tedavi süreleri daha kısa bulunmasına rağmen, tedavi süreleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($P = 0.390$). Antibiyotik kullanım süresi iloprost tedavi grubunda ortalama $24,1 \pm 16,2$ gün iken, grup 2 hastalarında ortalama $29,8 \pm 22,9$ gün olarak bulundu. İloprost tedavi grubunda benzer şekilde ortalama antibiyotik kullanım süresi daha kısa bulunmasına rağmen istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($P = 0.276$).

Hastaların toplam tedavi süreleri ve antibiyotik kullanım süreleri açısından karşılaştırılması tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastaların toplam tedavi süreleri ve antibiyotik kullanım süreleri açısından karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Toplam tedavi süresi (gün)	48,1 ± 22,8	54,6 ± 34,6	P = 0.390
Antibiyotik kullanım süresi (gün)	24,1 ± 16,2	29,8 ± 22,9	P = 0.276

Hasta grupları yapılan amputasyonlar açısından da karşılaştırıldı. İloprost tedavisi alan grupta 5 (% 16,7) hastaya hiç amputasyon yapılmaz iken, 12 (% 40) hastaya minör amputasyon, 13 (% 43,3) hastaya majör amputasyon uygulandı. Grup 2 hastalarında ise 1 (% 3,3) hastaya amputasyon yapılmaz iken, 12 (% 40) hastaya minör amputasyon ve 17 (% 56,7) hastaya majör amputasyon uygulandı. İloprost tedavisi alan grupta amputasyon oranı daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P = 0,097). Hasta gruplarının amputasyon yönünden karşılaştırılması tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hasta gruplarının amputasyon yönünden karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P Değeri
Amputasyon Yapılmadı	5 (% 16,7)	1 (% 3,3)	
Minör Amputasyon	12 (% 40)	12 (% 40)	
Majör Amputasyon	13 (% 43,3)	17 (% 56,7)	
Ki – Kare Testi			P = 0.097

5. TARTIŞMA

Ayak ülserleri, kronik dönemde diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup, diyabetik hastaların % 15’de görülür ve en sık hastaneye yatış ve cerrahi müdahale sebeplerindendir ⁶⁴⁻⁶⁶. Diyabetik ayak ülseri nedeniyle takip edilen hastaların da yaklaşık % 12-24’üne amputasyon yapılmaktadır ⁶⁷. Ç.Ü.T.F. Endokrinoloji kliniği, bu hastaların en fazla refere edildiği ve izlendiği merkezlerden biri konumunda olup, kliniğimizde Sert M. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ⁶⁸ amputasyon oranı % 33 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın amputasyon oranlarının literatürde bildirilen amputasyon oranlarından daha yüksek bulunmasına, hastaların geç dönemde başvurmaları ve ayak yaraları Wagner sınıflamasının daha ileri düzeyde olması ileri sürülmüştür.

Kronik hiperglisemi sonucu gelişen diyabetik nöropati ve ateroskleroza sekonder gelişen periferik arter hastalığı ve iskemi, diyabetik ayak ülseri gelişmesinde en önemli faktörlerdir. Özellikle kötü glisemik kontrol ve diyabetin süresinin 10 yıldan daha uzun olması, nöropati neticesinde gelişen ayak deformiteleri, görme bozukluğu ve sigara, ayak ülseri gelişiminde diğer önemli faktörlerdir. Hastalarda ayak ülserlerinin oluşması çoğu kez uygun olmayan ayakkabılar neticesinde gelişmektedir. Nöropati, ayak deformitesi ve travma triad’ı bu hastaların yaklaşık 2/3 ‘ünde bulunmaktadır ⁶⁹ ve bir kez ayak ülseri geliştiktikten sonra bozulmuş olan immün savunma mekanizmaları nedeniyle ekstremitayı tehdit eden sekonder enfeksiyonlar çabucak gelişebilmektedir.

Çalışmamıza alınan hastaların ortalama diyabet süresi 14 yıl olup, hastaların tamamında diyabetik nöropati, PAH ve değişik düzeylerde iskemi bulguları mevcuttu. Genel olarak glisemik kontrolleri kötü olup, HbA1C düzeyleri % 10 düzeyinde idi. Ortalama 20 paket. yıl sigara kullanım öyküsü olan hastaların, 20’sinde (% 33) koroner arter hastalığı ve 8’inde (% 13) ise serebrovasküler hastalık öyküsü mevcuttu. Hastaların ayak ülserleri yönünden anamnezleri alındığında, çoğu hastanın uygun olmayan ayakkabılar kullandığı ve günlük ayak bakımlarını yapmadıkları saptandı. Literatür bilgileriyle uyumlu olarak bizim hastalarımızda da ayak ülserini başlatan sebebin, uygun olmayan ayakkabı kullanımı sonucu küçük travmalar, yanlış tırnak kesimleri ve termal yanıklar olduğu tespit edildi.

Hastalarımızın önemli problemlerinden biri de ayak enfeksiyonları idi. Cilt, cilt altı yağ dokusu, kas, tendon ve fasiyaları içeren enfeksiyonların dışında, toplam 32 (% 53,3) hastada osteomyelit tespit edildi. Osteomyelit, hastalarımızda amputasyonların en önemli sebebi olmakla birlikte literatürde bildirilen oranlarla benzer bulundu. Örneğin Peterson ve arkadaşlarının diyabetik ayak ülserli hastalarda yaptığı çalışmada ⁷⁰ % 64 oranında osteomyelit tespit edilmişken, Hughes ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada ⁷¹ ise % 49 oranında osteomyelit bildirilmiştir. Kendi kliniğimizde daha önce Sert M. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ⁷², diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda, osteomyelit oranı % 41 olarak bulunmuş olup, alınan kültürlerde en sık olarak Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa ve Escherichia coli üremiştir.

Diyabetik ayak ülserlerinin bir diğer dikkat çekici tarafı ise ülke ekonomilerine olan yüküdür. Diyabetik ayak ülseri olan bir hastanın 2 yıllık tedavi maliyeti 28,000 \$ bulabilmektedir ⁷³. Yine kendi kliniğimizde yapılan çalışmada, amputasyon yapılan ve ortalama 50 gün süreyle takip edilen hastalarda toplam maliyet 3100 \$ iken, amputasyon yapılmadan 37 gün süreyle takip edilen hastalarda 2350 \$ olarak bulunmuştur ⁶⁸.

Diyabetik hastalarda ayak ülserlerini önleyici tedbirlerin alınması ve sorunların amputasyona yol açmadan çözümlenebilmesi hedeflenmelidir. Olgular mümkünse multidisipliner olarak değerlendirilmeli, gerektiğinde ilgili disiplinler tarafından hastaya vakit kaybedilmeden müdahale edilmelidir. Hasta eğitimi, nöropatili ayaklarda özel ayakkabıların kullanımı ile ülser gelişiminin önlenmesi, eğer ülser mevcut ise bunun medikal tedavi ile kontrol altına alınması en önemli önleyici tedbirlerdir. Hasta eğitimi ile diyabete bağlı kronik komplikasyonların % 50 oranında azaltılabileceği yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir ^{50, 74}.

Diyabetik ayak ülserlerinde temel tedavi prensipleri, öncelikle enfeksiyonun tedavisi ve yara üzerindeki basıncın kaldırılmasıdır. Bunun için ülserin debritlemesi, uygun antibiyotiklerin kullanımı, lokal yara bakımı ve bacağın total veya kısmi atele alınması oldukça önemlidir ^{75, 76}. Son yıllarda kullanılan yara örtülerinin ülserin iyileşmesini hızlandırıcı etkileri bildirilse de, tedaviye eklenmesinin ek yarar getirmediğini bildiren yayınlarda mevcuttur ⁷⁷. Bu konuda geniş vaka sayısı içeren iyi dizayn edilmiş çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde son yıllarda büyüme faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalar, rPDGF (rekombinan platelet–derived growth faktör) ve GMCSF'nin (granülosit–makrofaj koloni stimulan faktör) yararına ilişkin veriler sunmaktadır. Ancak bu tedaviler oldukça pahalı olup, konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen, kronik, iyileşmeyen yaralarda kullanılmaktadır ⁷⁸. Yarada iyileşmeyi hızlandırmak için kullanılan bir diğer yöntem ise allograft uygulamasıdır ⁷⁹. Klinik çalışmalar allograft uygulanan hastalarda büyüme faktörlerinin salınımı ve anjiyogenezise bağlı olarak iyileşmenin hızlandığını göstermektedir. Ancak bu yöntemlerin kullanımı için halen yeterli kanıt bulunmadığı gözönüne alınmalıdır.

Tedavide üzerinde durulması gereken önemli noktalardan birisi de ayağın vasküler beslenmesidir. Diyabetik ayak ülseri olan her hastada mutlaka periferik nabızlar veya ayak bileği/brakiyal arter basınç oranları (ankle-brakiyal index) değerlendirilmelidir. Ayağın vasküler beslenmesiyle ilgili problem olduğu düşünüldüğünde non-invaziv yöntemlerle, gerektiğinde ise invaziv yöntemlerle değerlendirilmelidir. Bu konuda son yıllarda magnetik rezonans anjiyografi (MRA) ile yapılan çalışmalarda, çoğu arteriyel bölgede, gerek kan akımını gerekse vasküler anatomiği göstermede oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir ⁸⁰.

Ayağın vasküler beslenmesinin bozulduğu görüntüleme yöntemleri ile gösterildiğinde, hasta mutlaka revaskülarizasyon açısından vasküler cerrahi ile konsülte edilmelidir. Ancak diyabetik hastalarda çoğu zaman ciddi arteriyel oklüzyonlar görülmektedir veya arteriyel oklüzyonlar tüm arter boyunca birden fazla yerde bulunmaktadır. Sonuç olarak hastanın bypass veya anjiyoplasti şansı pek olmamaktadır. Özellikle diyabetik ayak ülseri gibi ayak kanlanmasının son derece önemli olduğu ancak revaskülarizasyon şansının olmadığı hasta gruplarında araştırmacılar değişik ilaç gruplarına yönelmişlerdir. Bu grup ilaçlardan biri olan iloprost, prostosiklin analogu olup, klinik çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış olan bir moleküldür ^{81, 90-98}.

Prostosiklin (PGI₂), temel olarak vasküler endotel hücreleri tarafından araşidonik asit yolağı ile sentezlenen bir moleküldür. Vazodilatasyon ve platelet agregasyonunu inhibe ederek, mikrovasküler düzeyde kan akımının regülasyonunda önemli rol oynar. Aynı zamanda endotel hücreleri için sitoprotektif etkili olduğu düşünülmektedir. İloprost ise PGI₂ ile oldukça benzer farmakokinetiğe sahip ancak fizyolojik pH'ta yarı ömrü 20-30 dk. olan, kimyasal ve metabolik olarak daha stabil bir moleküldür ⁴⁸.

İntravenöz infüzyonla verilen ilacın etkileri genel olarak PGI₂ ile benzer olup, temel olarak bilinen etkilerinin dışında; lökosit aktivasyon ve adhezyonunun inhibisyonu, endotel hücre permeabilitesinin azaltılması ve tümör nekroz faktör α 'nın inhibisyonu gibi etkileri mevcuttur. İlacın mevcut olan farmakolojik etkileri sayesinde ciddi iskemi, inflamatuvar doku lezyonları, vazospastik ataklar, soğuğa karşı intolerans gibi mikrosirkülatuar sistemin bozuklukları ile giden aterosklerozis obliterans ve tromboanjitis obliterans gibi periferik arter hastalıklarında, donma (frostbite), avasküler kemik nekrozu, antifosfolipid sendromu, reynaud fenomeni, sistemik sklerozda ve pulmoner hipertansiyonda kullanılmıştır⁸²⁻⁸⁹.

İloprost tedavisini, literatürde bildirilen olumlu etkilerini göz önünde bulundurarak, özellikle ciddi periferik arter hastalığı ve iskemi belirti ve bulgularının ön planda olduğu diyabetik ayak ülserli hastalarımıza verdik. Çalışmaya aldığımız tedavi gruplarını gerek demografik gerekse klinik özellikleri yönünden benzer tuttuk. Her iki grupta da kadın/erkek oranı aynı olup, ortalama yaşlar arasında anlamlı fark yoktu (P = 0.055). Gruplardaki hastaların diyabet süreleri, sigara kullanımı ve ayak ülserlerinin süreleri benzer olup, gruplar arasında anlamlı sayılabilecek fark yoktu. Gruplar özellikle ayak ülserlerinin Wagner klasifikasyonuna göre oluşturulduğundan, hastalardaki Wagner ayak sınıflaması ve osteomyelit oranı her iki grupta eşitti (P>0.05).

Hastalar diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonları yönünden karşılaştırıldı. Buna göre her iki gruptaki hastaların tamamında diyabetik nöropati saptanırken, % 98,3'ünde diyabetik retinopati ve % 96,6'sında diyabetik nefropati mevcuttu. Aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık yönünden de hastalar birbirine benzer olup, gruplar arasında mevcut komplikasyonlar yönünden anlamlı fark yoktu (P>0.05).

Hastaların kliniğe yatışından önce kan şekeri regülasyonu için almakta olduğu tedavilere bakıldığında ise; grup 2'deki hastalar daha çok diyet, oral antidiyabetik tablet tedavileri ve klasik insülin tedavileri kullanırken, grup 1'deki hastalar diğer hasta grubuna göre daha fazla yoğun insülin tedavisi kullanmakta idi (P = 0.025).

Çalışmanın amaçlarından biri olan, endotel disfonksiyonu açısından grup 1 hastaları ve 15 sağlıklı birey, iloprost tedavisi öncesinde karşılaştırıldı. Genel olarak brakial arter FMD yöntemi ile ölçülen brakial arter çaplarında, % 10'luk veya daha fazla artış endotel fonksiyonlarının korunduğunu göstermektedir^{61, 62}. Grup 1'de

yapılan ölçümlerde brakiyal arterlerde ortalama $3,0 \pm 4,4$ mm'lik (% 7,5) vazodilatasyon sağlanırken, sağlıklı bireylerde yapılan ölçümlerde ise $5,4 \pm 1,8$ mm'lik (%14,9) vazodilatasyonun olduğu görüldü. Her iki grupta brakiyal arterlerde gözlenen ortalama vazodilatasyonlar arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($P = 0.02$). Bu sonuç beklenildiği üzere, grup 1'deki diyabetik ayak ülseri olan ve diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonları ortaya çıkmış olan hastalarımızda, endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edildi.

İloprost tedavisi başlamadan önce brakiyal arter ölçümlerinin dışında gerekli hematolojik ve biyokimyasal tetkikler, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunda kandaki düzeyleri olumsuz yönde değişen diğer parametrelere (Lip (a), homosistein, prot C, prot S, AT 3, vWF) bakıldı. Bundan sonra grup 1 hastalarına 0,5- 2 ng/kg/dk dozunda, günde 6 saat olacak şekilde iloprost infüzyon tedavisi başlandı ve hastaların tolere edebildiği en yüksek dozdan infüzyona devam edildi. Tedaviye toplam 10 gün devam edildi. İloprost tedavi süresi literatürde bildirilen çalışmalarda genellikle 4 hafta olarak bildirilmişse de, Centorrino T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁹⁰ 14 gün, Blardi P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁹¹ ise 7 günlük tedaviler şeklinde esnek tedavi süreleri bildirilmiştir. Biz de hastalarımıza 10 gün gibi daha kısa süre iloprost tedavisi vererek hem hastanın tedaviye uyumunu arttırmak hemde tedavi maliyetlerini azaltmayı hedefledik.

Hastalar genel olarak iloprost tedavisini iyi tolere etmesine rağmen 3 hastada makülopapüler erüpsiyonlar, solunum sıkıntısı, kaşıntı, baş ağrısı, çarpıntı ve hipotansiyon gibi yan etkiler görüldü. Hastalardan biri tedaviyi tamamlarken, diğer 2 hastanın tedavileri kesildi ve çalışmadan çıkarıldı. Tedaviyi toplam 30 hasta tamamladı. On günlük tedavi sonrası ve tedavinin 1. ayında, tedavi başlangıcında yapılan tetkikler tekrarlandı.

On günlük iloprost tedavisi sonrası, FMD yöntemiyle brakiyal arter çap ölçümlerinde $3,7 \pm 3,2$ mm'lik (% 9) vazodilatasyon sağlandı. Tedavinin 1. ayında yapılan ölçümlerde ise $6,3 \pm 3,1$ mm'lik (% 17) vazodilatasyon görüldü. Daha öncede belirtildiği üzere, % 10 veya üzerindeki vazodilatasyon oranlarında endotel fonksiyonlarının korunduğu düşünülecek olursa, iloprostun tedavi sonrasında endotel fonksiyonlarını düzelttiğini söyleyebiliriz. İlacın tedaviden hemen sonra değil, tedavinin 1. ayında endotel fonksiyonlarında daha fazla düzelme yapması ilginç olup,

benzer şekilde iloprost ile yapılan çalışmalarda kısa dönemde yararlı etkilerinin dışında, 6 ay veya 1 yıl gibi uzun dönemlerde de ilacın olumlu etkilerinin sürdüğü bildirilmiştir^{92, 93}.

Endotel disfonksiyonu açısından Blardi P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada⁹¹, iloprost tedavisi ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunda yükseldiği bilinen asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve serotonin (5-HT) düzeylerindeki değişiklikler ve tedaviye verilen klinik yanıt değerlendirilmiştir. Cerrahi olarak revaskülarizasyona uygun olmayan, periferik oklüziv arteriyel hastalıklı toplam 24 hastaya (12 hasta diyabetik), 7 gün süreyle, günde 16 saatlik infüzyon şeklinde iloprost tedavisi (0,5-1,5 ng/kg/dk) verilmiş. Hastalardan tedavi öncesi, tedavinin 1, 4 ve 8. gününde kan örnekleri alınmış. Aynı zamanda tedavi öncesi ve sonrasında treadmill egzersiz testi yapılmış. Tedavi sonrası bakılan plazma ADMA ve 5-HT düzeyleri başlangıç değerlerine göre anlamlı şekilde düşük bulunmuş ($P < 0.001$). Benzer şekilde hastaların egzersiz testlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptanmış. Sonuç olarak bu çalışmada da, bizim çalışmamızda olduğu gibi iloprost tedavisi ile endotel fonksiyonlarında düzelmeler görülmüştür. Ancak çalışmamızda endotel disfonksiyonunu, plazma ADMA ve 5-HT düzeylerini ölçmek yerine, son yıllarda temel bilimlerde ve klinik araştırmalarda oldukça sık kullanılan ve günümüzde altın standart olarak kabul edilen, brakiyal arter FMD yöntemini kullanarak ortaya koyduk.

İloprost tedavisinden hemen sonra ve tedavinin 1. ayında bakılan parametrelerden AKŞ, HbA1C, T. KOL, APO B, Lip (a), WBC, ESR, CRP, homosistein, kreatinin, FİB ve AT 3 düzeylerinde her iki tedavi grubunda da, benzer şekilde anlamlı olarak düzelmeler görüldü. Ancak tüm parametreler göz önünde bulundurulduğunda her iki grupta ki olumlu değişiklikler arasında fark bulunamadı ($P= 0.110$). Bu açıdan bakıldığında iloprost tedavisinin biyokimyasal, hematolojik ve diğer laboratuvar verileri üzerinde ek bir iyileşme göstermediği saptandı. Her ne kadar çalışmamızda Blardi P. ve arkadaşlarının yaptığı gibi, plazma asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve serotonin (5- HT) düzeylerine bakmayı planlamasak da, iloprost tedavisinin endotel disfonksiyonlarını düzeltici etkilerini, brakiyal arter FMD yöntemine ek olarak ikinci bir yöntem olarak kullanabilirdik.

Çalışmamızın amaçlarından biri de 10 günlük iloprost tedavisinin, toplam tedavi süresine (hastanede yatış süresi), toplam antibiyotik kullanım süresine ve diyabetik ayak

ülserli hastalarımızın amputasyon oranlarına etkisini araştırmaktı. Literatürde benzer bir karşılaştırmaya rastlamamıza rağmen iloprost alan grupta toplam tedavi süresi ortalama $48,1 \pm 22,8$ gün iken, grup 2 hastalarında toplam tedavi süresi $54,6 \pm 34,6$ gün olarak bulundu. İloprost alan grupta tedavi süreleri daha kısa bulunmasına rağmen, tedavi süreleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($P = 0.390$). Antibiyotik kullanım süresi ise, iloprost tedavi grubunda ortalama $24,1 \pm 16,2$ gün iken, grup 2 hastalarında ortalama $29,8 \pm 22,9$ gün olarak bulundu. İloprost tedavi grubunda benzer şekilde ortalama antibiyotik kullanım süresi daha kısa bulunmasına rağmen istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($P = 0.276$).

Hasta grupları yapılan amputasyonlar açısından karşılaştırıldığında, iloprost tedavisi alan grupta 5 (% 16,7) hastaya hiç amputasyon yapılmaz iken, 12 (% 40) hastaya minör amputasyon, 13 (% 43,3) hastaya majör amputasyon uygulandı. Grup 2 hastalarında ise 1 (% 3,3) hastaya amputasyon yapılmaz iken, 12 (% 40) hastaya minör amputasyon ve 17 (% 56,7) hastaya majör amputasyon uygulandı. İloprost tedavisi alan grupta amputasyon oranı daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P = 0,097$).

Diyabetik olsun veya olmasın kritik düzeyde alt ekstremitte arterlerinde oklüzyonlar olan ancak vasküler cerrahinin (bypass) uygun olmadığı hasta gruplarında, iloprost birçok kez denenmiştir. Örneğin S. Duthois ve arkadaşlarının yaptığı bir klinik çalışmada ⁹², 64 diyabetik hastaya, 28 gün boyunca, günde 6 saatlik infüzyon şeklinde iloprost verilmiş. Hastalar klinik olarak iskemik bacak ağrıları, ayakta trofik değişiklikler, yürüme mesafesi ve transkütanöz oksimetri ile takip edilmiş. Uzun dönem (6-12 ay) takiplerde ise mortalite, majör amputasyon ve yürüme mesafesi değerlendirilmiş. Tedaviye yanıt, bacakta ağrının önemli derecede azalması veya kaybolması, ayakta trofik değişikliklerin azalması ve yürüme mesafesinin artması olarak kabul edilmiş. Tedavi tüm hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilmiş. Tedavi sonunda 43 (% 67) hasta tedaviye yanıt verirken, 41 (% 64) hastada, ağrı büyük ölçüde azalmış veya kaybolmuş, 31 (% 48.4) hastada trofik değişikliklerde düzelme saptanırken, 44 (% 68.7) hastada ise yürüme mesafesinde artış görülmüş. Transkütanöz oksimetri ölçümlerinde ise tedaviye başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiş. Uzun dönem takiplerde ise mortalite ve yürüme mesafesi, tedaviye yanıt veren grupta daha iyi bulunmasına rağmen istatistiksel olarak

anlamalı bulunmamıştır. Ancak tedaviye yanıt veren grupta 6.ayın sonunda hastaların % 96.5'i ve 1. yılın sonunda % 79.3'ü amputasyon yapılmaksızın hayatlarına devam ederler iken, tedaviye yanıtız grupta ise 6.ayın sonunda hastaların % 37'sinde ve 1. yılın sonunda ancak % 31.4'ünde amputasyon yapılmamıştır. Tedavi sonuçları, iloprost tedavisinin özellikle revaskülarizasyon şansı olmayan ve alt ekstremite arterlerinde kritik düzeyde oklüzyonları olan hastalar için oldukça önemli bir tedavi seçeneği olarak yorumlanmıştır.

Brock FE ve arkadaşları tarafından başka bir çalışmada ise ⁹⁴, iskemik ayak lezyonları bulunan toplam 109 diyabetik hastadan 56'sına, 28 gün boyunca, günde 6 saat iloprost infüzyonu verilirken, geriye kalan 53 hastaya ise plasebo verilmiş. Her iki gruba da temel olarak yoğun bir şekilde lokal tedavi yapılmış. Tedavi sonunda iloprost tedavi kolundaki 50 hastadan 31'inde (% 62) iskemik lezyonlar parsiyel veya tam olarak iyileşme gösterirken, plasebo grubundaki 51 hastadan 12'sinde (% 22.5) iyileşme görülmüştür. Tedavi sonuçları arasındaki % 38.5'lik fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İloprost tedavisi çoğu hasta tarafından iyi tolere edilmesine rağmen yüksek infüzyon hızlarında genellikle bizim hastalarımızda olduğu gibi çarpıntı, hipotansiyon, cillte erüpsiyonlar, başağrısı gibi yan etkiler görülmüştür.

Çok merkezli bir çalışma olan GISAP çalışması ⁹³, ciddi periferik oklüziv arteriyel hastalığı olan hastalarda, iloprost tedavisinin uygulanabilirliğini, güvenilirliğini ve olası klinik yararlarını göstermeyi amaçlayan bir çalışmadır. Toplam 146 hastaya, minimum 3 hafta, maksimum 8 hafta olmak koşuluyla, günde 6 saat süreyle iloprost tedavisi verilmiş. Tedavi süresince ve sonrasında bacak ağrısı, analjezik kullanımı, trofik lezyonlar ve yürüme mesafesi üzerinde olumlu etkiler görülmüş. Diyabeti olan ve olmayan hastalarda sonuçlar farklı bulunmamıştır. Takiplerin 1.yılında ise, tedavi başlangıcında amputasyon riski olan hastaların % 80'inde amputasyon yapılmaksızın takiplerine devam edildiği bildirilmiştir.

Centorrino T ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ⁹⁰ ise, alt ekstremitelerinde ciddi arteriyel oklüzyonu ve iskemisi bulunan hastaların bir kısmına 0.5-2 ng/kg/dk infüzyon hızıyla, 6 saat süreyle, 28 gün boyunca iloprost tedavisi verilirken, diğer kısmına ise 1-1,5 ng/kg/dk infüzyon hızıyla, 6 saat süreyle ve 14 gün boyunca tedavi iloprost tedavisi verilmiş. İlk tedavi protokolüne 2 yıl süreyle devam edilirken, 2. tedavi protokolüne ise daha uzun süreler devam edilmiş. Takiplerde

amputasyon insidansı her iki grupta ortalama % 4.76 olarak bulunur iken, hastaların % 60'ında (63 hasta) istirahat halindeki bacak ağrılarında, analjezik kullanımlarında, performans durumlarında ve ayak ülseri olanlarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Banyai S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ⁹⁵ alt ekstremitelerinde ciddi iskemisi olan 27 hastaya daha düşük doz (0.5-1.5 ng/kg/dk) verilen iloprost tedavisinin uygulanabilirliği, etkinliği ve güvenirliliği araştırılmış. Tedavi süresi hastanın iskemi derecesine ve ayağındaki ülserin durumuna göre ayarlanmış. Hastalar yatan hastalar olmayıp, iloprost tedavilerini ayaktan almışlar. 24 hasta haftada 5 gün tedavi alırken, 3 hasta ise haftada 3 gün tedavi almış. Hastalar ortalama 3.6 ± 0.8 hafta tedavi almış ve tedavi sonuçları 4. haftanın sonunda değerlendirilmiş. 6 hastaya anjiyoplasti yapılmış. 26 hasta klinik iyileşme göstermiş, anjiyoplasti yapılan hastalar dışında tedaviye yanıt oranı % 74 (27 hastanın 20'sinde) olarak bulunmuştur. Hastaların hepsi tedaviyi oldukça iyi tolere etmiş ve hiçbir yan etki görülmemiş. Birinci yılın sonunda hastaların % 76'sı amputasyon yapılmaksızın takiplerine devam edilmiştir.

Mirenda F ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ⁹⁶, periferik arteriyel oklüzyon hastalığı ve ayak ülseri olan diyabetik hastalara, cerrahi revaskülarizasyonun yapılamadığı durumda iloprost tedavisi verilmiş ve hastalara gerektiğinde iloprost tedavisine ek olarak endovasküler anjiyoplasti yapılmış. Çalışmaya toplam 244 hasta alınmış ve hastaların 146'sına femoro-distal bypass yapılmış. Geriye kalan 69 diyabetik ve ayak ülseri olan hastaya iloprost tedavisi başlanmış. Tedavinin 1. haftasında tedaviye verilen yanıtlar değerlendirilmiş ve yanıtsız olduğu düşünülen 55 hastaya aynı zamanda endovasküler olarak anjiyoplasti yapılmış. Tedaviye yanıtı olan 14 hastaya 4 hafta süreyle yalnızca iloprost tedavisi verilmiş. İloprost tedavisi verilen toplam 69 hastada, 4 haftalık iloprost tedavi sonrası 3. haftanın içerisinde, ayak ülserleri düzelmiş ve yeni bir iskemi atağı ile karşılaşılmamış.

Genel olarak iloprost ile yapılan çalışmalarda, hastaların yürüme mesafeleri, bacak ağrıları, uzun dönem takiplerde amputasyon oranları ve ayak ülserlerinin iyileşme oranlarına bakılmıştır. Bizim çalışmamızda ise hasta grupları, literatürde bildirilen çalışmalarda ki hasta gruplarından, klinik özellikleri açısından daha farklı idi. Özellikle hastalarımızda mevcut olan ayak ülserleri ve ülser üzerine eklenmiş olan enfeksiyonlar ön planda idi. Örneğin hasta gruplarımızda osteomyelit oranı % 53,3 olup, yapılan

amputasyonların en önemli sebeplerinden biriydi. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken hastaların klinik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın sonuçlarına genel olarak bakacak olursak; 10 günlük iloprost tedavisi ile hastalarımızda mevcut olan endotel disfonksiyonunun düzeldiğini, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastane yatış süresini ve antibiyotik kullanım süresini kısalttığını, özellikle majör amputasyonları azalttığını söyleyebiliriz. Çalışmamıza alınan hasta sayısının kısıtlı olması ve kullanılan iloprost süresinin kısa tutulması da çalışmanın sonuçlarını olumsuz etkilemiş olabilir. Ancak yine de çalışmamız gerek iloprost kullanım süresi gerekse bakılan parametreler açısından özgün bir çalışma olup, daha büyük ve yeni çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1) Diyabet gerek mikrovasküler gerekse makrovasküler komplikasyonları sebebiyle, endotel disfonksiyonuna ve ateroskleroza sebep olan en önemli hastalıklardan biridir.

2) Endotel disfonksiyonu, non-invaziv bir metod olan brakiyal arter FMD yöntemiyle gösterilebilir. Çalışmaya aldığımız, iskemik belirti ve bulguların ön planda olduğu diyabetik ayak ülserli hastalarımızda endotel disfonksiyonu saptanmıştır.

3) 10 günlük iloprost tedavisi ile hastalarımızda mevcut olan endotel disfonksiyonu düzelmeler göstermiştir. Endotel disfonksiyonunda ki düzelme tedavinin 1. ayında çok daha belirgin olarak bulunmuştur.

4) İloprost tedavisi ile, biyokimyasal ve diğer hematolojik parametrelerde ek bir iyileşme sağlanamamıştır.

5) 10 günlük iloprost tedavisi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanım süresi ve özellikle majör amputasyonları azaltma bakımından, klinik gözlemimize göre etkin ve yararlı bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care **2004**; 27: 5-14.
2. **Markku Laakso.** Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes Ed. B.J. Goldstein, D.Müller-Wieland **2003**.
3. **Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC.** Epidemiolgy of Diabetes Mellitus in Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Mc Graw Hill **2003**; pp: 277-300.
4. **King H, Aubert RE, Herman WH.** Global Burden of Diabetes 1995-2025. Prevalance, numerical estimates and projections. Diabetes Care **1998**; 21: 1414-1421.
5. **Satman İ.** Population-based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. Diabetes Care **2002**; 25: 1551-1556.
6. **Adler AI, Neil HA, Manley SE, et al.** Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS47). Dm Heart J **1999**; 138: 353-359.
7. **Hasan İlkova.** Diabetes Mellitus Tanı, Epidemiyoloji ve Sınıflandırma. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık **2005**; 1086-1091.
8. **Mücahit Özyazar.** Tip I (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitus'un Patogenezi. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık. **2005**; 1092-1095.
9. **Libman IM, Pietropaolo M, Trucco M, et al.** Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. Diabetes Care **1998**; 21: 1824-1830.
10. **Metin Arslan.** Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi **2003**; 2279-2291.
11. **Tattersall RB, Fajans SS.** A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity onset diabetes of young people. Diabetes **1995**; 24: 44-53.
12. **Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al.** Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. J Clin Invest **1999**; 104: 33-39.
13. **Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, et al.** Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest **1999**; 104: 41-48.
14. **Del Prato S, Tiengo A.** Pancreatic diabetes. Diabetes Reviews **1993**; 1: 260-275.

15. **McCulloch DK.** Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. Uptodate **2006**; Version 14.2
16. **Luna B, Feinglos MN.** Drug-induced hyperglycemia. JAMA **2001**; 286: 1945-1948.
17. **Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA.** A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. Diabetologia **1997**; 40: 53-61.
18. **Solimena M, Folli F, Aparisi R, et al.** Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. N Engl J Med **1990**; 322: 1555-1560.
19. **Taylor, SI.** Molecular mechanisms of insulin resistance: Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. Diabetes **1992**; 41: 1473-1490.
20. **Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, et al.** A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). Nat Genet **1998**; 20: 143-148.
21. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. Diabetes Care **1998**; 21: 1-167.
22. **Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al.** Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med **2005**; 352: 2477-2486.
23. Screening for gestational diabetes mellitus: recommendations and rationale. Obstet Gynecol **2003**; 101: 393-395.
24. **Reiber GE.** Epidemiology of foot ulcers and amputation in the diabetic foot. Levin and O'neal's The Diabetic Foot. CV Mosby &th Ed **2001**; pp 13-32.
25. **Levin EM.** Pathogenesis and management of diabetic foot lesions. Mosby Year Book, St Louis, **1993**; 186-199.
26. **Powers AC.** Diabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Ed USA, The McGraw-Hill Companies **2005**; 2152-2180.
27. **Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM.** Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. Diabetes Care **1990**; 13: 513-521.
28. **Jeffcoate WJ, Harding KG.** Diabetic foot ulcers. Lancet **2003**; 361: 1545-1551.

29. **Young MJ, Boulton AJ, Macleod AF, et al.** A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* **1993**; 36: 150-154.
30. **Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, et al.** Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus: The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* **1990**; 131: 633-643.
31. **Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al.** Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **1995**; 333: 89-94.
32. **Edmonds ME, Roberts VC, Watkins PJ.** Blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabetologia* **1982**; 22: 9-15.
33. **Stevens MJ, Edmonds ME, Douglas SL, Watkins PJ.** Influence of neuropathy on the microvascular response to local heating in the human diabetic foot. *Clin Sci* **1991**; 80: 249-256.
34. **Edmonds ME, Nicolaides K, Watkins PJ.** The importance of autonomic neuropathy in the etiology of diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetologia* **1981**; 21: 506-509.
35. **Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, et al.** HbA1c and Peripheral Arterial Disease in Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* **2006**; 29: 877-882.
36. **Caputa GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al.** Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* **1994**; 33: 854-860.
37. **Fowkes FG.** The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol* **1988**; 17: 248-254.
38. **McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al.** The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration: how great are the risks? *Diabetes Care* **1995**; 18: 216-219.
39. **Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al.** Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* **2004**; 39: 885-910.
40. **Joseph WS, Axler DA.** Microbiology and antimicrobial therapy of diabetic foot infections. *Clin Podiatr Med Surg* **1990**; 7: 467-481.
41. **Karchmer AW, Gibbons GW.** Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis* **1994**; 14: 1-22.
42. **GM Caputo.** Infection; Investigation and Management. The foot in Diabetes. JohnWiley&Sons, Chichster, **1994**; 203-210.

43. **Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM.** Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* **1990**; 13: 513-521.
44. **O'Neal LW, Wagner FW.** The Diabetic Foot. Mosby, St Louis, **1983**; 274-281.
45. **Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, et al.** Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* **1990**; 150: 790-797.
46. **Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA.** Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. *Diabetes Care* **1999**; 22: 692-695.
47. **Smith J.** Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* **2002**; CD003556.
48. **Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al.** Off-Loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* **2001**; 24: 1019-1022.
49. Therapeutic Applications of Iloprost. An International Symposium held at the Dorint Hotel Schweizerhof, Berlin. February 18-19, **2000**.
50. **Sert M, Tetiker T, Kırım S ve arkadaşları.** Diabetik Hasta Eğitimi ve Sonuçları. *Endokrinolojide Yönelişler*. **1999**; 8: 141-143.
51. **Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F.** The role of footwear in the prevention of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* **1997**; 20: 156-162.
52. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* **2005**; 28: 54-60.
53. **Rubanyi GM.** The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* **1993**; 22: 1-14.
54. **Loscalzo J, Welch G.** Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* **1995**; 38: 87-104.
55. **Cooke JP, Tsao PS.** Go with the flow. *Circulation* **2001**; 103: 2773-2775.
56. **Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al.** Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerosis coronary arteries. *N Engl J Med* **1986**; 315: 1046-1051.
57. **Cooke JP, Tsao PS.** Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* **1994**; 14: 753-759.

58. **G Yan Z, Hansson GK.** Nuclear factor Kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* **2001**; 38: 307-314.
59. **Stern MP.** Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes* **1995**; 44: 369-374.
60. **Esper RJ.** Interrogando al endotelio. *Rev Argent Cardiol* **2000**; 68: 429-439.
61. **Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA.** Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high frequency ultrasound. *Am J Physiol* **1995**; 268: 1397-1404.
62. **Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al.** Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
63. **Zeiger AM, Drexler H, Saurbier B, et al.** Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: Effect of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* **1993**; 92: 652-662.
64. **Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM.** Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* **1998**; 21: 2161-2177.
65. **Palumbo PJ, Melton LJ.** Peripheral vascular disease and diabetes. Washington D.C. Government Printing Office, August **1985**.
66. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* **1999**; 22: 1354-1360.
67. **Richard M Stillman.** Diabetic Ulcers. *Emedicine*, **2005**. Erişim: www.emedicine.com/med/topic551
68. **Sert M, Tetiker T, Kırım S ve ark.** Çukurova Yöresinde Diyabetik Ayak Yarası Olan Hastaların Klinik Seyri. *Endokrinolojide Yönelişler* **1999**; 8: 13-15.
69. **Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al.** Causal pathways for incident lower-extrem extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* **1999**; 22: 157-62.
70. **Peterson LR, Lissack LM, Canter K, et al.** Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease, or both. *Am J Med* **1989**; 86: 801-808.
71. **Hughes CE, Johnson CC, Bamberger DM, et al.** Treatment and long term follow up of diabetic foot infections in patients with diabetes or ischemia; a randomized prospective, double blind comparison of cefixitin and ceftizoxime. *Clin Ther* **1987**; 10: 36-49.

72. **Sert M, Tetiker T, Koçak M ve ark.** Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Ampirik Antibiyotik Kullanılması. *Endokrinolojide Yönelişler* **2000**; 9: 47-49.
73. **Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al.** Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diadetes. *Diabetes Care* **1999**; 22: 382-387.
74. **Bakker K.** The Diabetic Foot. *Excerpta Medica* **1991**; 150-159.
75. **Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, et al.** Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers: controlled clinical trial. *Diabetes Care* **1989**; 12: 384-388.
76. **Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJM.** Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* **2001**; 24: 1019-1022.
77. **Veves A, Sheehan P, Pham HT.** A randomized, controlled trial of Promogran (acollagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg* **2002**; 137: 822-827.
78. **Bennett SP, Griffiths GD, Schor AM, Leese CP.** Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Surg* **2003**; 90: 133-146.
79. **Kirsner RS, Falanga V, Eaglstein WH.** The development of bioengineered skin. *Trends Biotechnol* **1998**; 16: 246-249.
80. **Dorweiler B, Neufang A, KreitnerKF, et al.** Magnetic resonance angiography unmasks reliable target vessels for pedal bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* **2002**; 35: 766–772.
81. **Melillo E, Nuti M, Buttitta F, Balbarini A.** Is transcutaneous oxygen and carbon dioxide monitorino indispensable in short- and long-term therapeutic management of non-reconstructable lower critical limb ischemia? *G Ital Cardiol (Rome)*. **2006**; 7 (5): 317-335.
82. **Grant SM, Goa KL.** A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* **1992**; 43: 889–924.
83. **Meini S, De Franco V, Auteri A, et al.** Short-term and long-term effects of one-week treatment with intravenous iloprost in critical limb ischemia patients (Leriche-Fontaine stage III and IV). *Int Angiol.* **2005**; 24(1): 64-69.
84. **Zagolin BM, Wainstein GE, Uriarte GP, et al.** Update in the diagnosis and therapy for pulmonary arterial hypertension. *Rev Med Chil* **2006**; 134 (7): 902-909

85. **Caramaschi P, Volpe A, Tinazzi I, et al.** Does cyclically iloprost infusion prevent severe isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis? Preliminary results. *Rheumatol Int* **2006**.
86. **Benthin NP.** Ilomedin (Iloprost) and Buerger disease. *Ugeskr Laeger.* **1995**; 4: 4946-4947.
87. **Milio G, Corrado E, Genova C, et al.** Iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis and the quality of life: a new therapeutic protocol. *Rheumatology (Oxford)* **2006**; 45(8): 999-1004.
88. **Lo Gullo R, De Filippis LG, Caliri A, et al.** Successful treatment of necrotizing vasculitic lesions after infusion of iloprost in a patient with cryoglobulinemia and chronic HCV infection. *Clin Exp Rheumatol.* **2005**; 23(6): 912-913.
89. **Meizer R, Radda C, Stolz G, et al.** MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost. *Wien Klin Wochenschr* **2005**; 117(7-8): 278-286.
90. **Centorrino T, Versaci A, Ciccolo A, et al.** Our experience in using a synthetic prostacyclin analog in the treatment of critical ischemia of the extremities. *G. Chir.* **1998**; 19(10): 399-403.
91. **Blardi P, de Lalla A, Pieragalli D, et al.** Effect of iloprost on plasma asymmetric dimethylarginine and plasma and platelet serotonin in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2006**; 80(3-4): 175-82.
92. **Duthois S, Cailleux N, Benosman B, Levesque H.** Tolerance of Iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischaemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases. *Diabetes Metab.* **2003**; 29(1): 36-43.
93. **GISAP Study.** Evaluation of a conservative treatment with iloprost in severe peripheral occlusive arterial disease (POAD). *Int Angiol.* 1994;13(1): 70-74.
94. **Brock FE, Abri O, Baitsch G, et al.** Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative. *Schweiz Med. Wochenschr* **1990**; 120(40): 1477-1482.
95. **Banyai S, Jenelten R, Wagner S, et al.** Outpatient treatment of severe peripheral ischemia with intravenous intermittent low dose iloprost. An open pilot study. *Int Angiol.* **2002**; 21(1): 36-43.
96. **Mirenda F, La Spada M, Baccellieri D, et al.** Iloprost infusion in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease and foot ulcers. *Chir Ital.* **2005**; 57(6): 731-735.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Barış SOYDAŞ

Doğum Tarihi ve Yeri : 01 / 11 / 1977 - Kozan

Medeni Durumu : Evli

Adres : Güzelyalı Mah. 10 sok. Sistem Apt. K:1 D:1 ADANA

Telefon : 0-322-2336101

E.mail : bsoydas@gmail.com

Mezuniyet : Ç.Ü.T.F.

Yabancı Diller : İngilizce