



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK AYAK HASTALARINDA SERUM ADROPİN DÜZEYLERİ

Dr. Yunus Emre YAYMAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK AYAK HASTALARINDA SERUM ADROPİN DÜZEYLERİ

Dr. Yunus Emre YAYMAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

(Uzmanlık Tezi)

İSTANBUL/ 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan, yol gösteren, uzmanlık tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan danışman hocam Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR'e, beraber çalışmayı şans saydığım ve çalışmasını örnek aldığım Doç. Dr Aydın ATAKAN'a , değerli desteğiyle her zaman yanımda olan Doç. Dr. Yaşar SERTBAŞ'a, tüm uzmanlarıma, başta Dr. Ali Burkan AKYILDIZ ve Dr. Kerem ABACAR olmak üzere asistanlık hayatım boyunca bende emeği olan tüm kıdemlilerime ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, klinikte beraber çalıştığımız tüm hemşire ve personellere,

Beni hekimlik mesleğine yönlendiren, bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan, annem Semiha YAYMAN ve babam Ferit YAYMAN' a, ablam Bedia YAYMAN'a

Sevgisi, ilgisiyle sürekli yanımda olan ve bu zor süreçte desteğini benden esirgemeyen DUHAM' a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

DR. Yunus Emre YAYMAN 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

2.1. TANIM 3

2.1.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi 3

2.1.2. Diabetes Mellitus'un Tanısı 4

2.1.3. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması 6

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 6

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 7

2.1.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus 7

2.1.3.4. Diğer faktörlere Bağlı Spesifik DM Tipleri 7

2.1.4. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları 9

2.2. DİABETİK AYAK 9

2.2.1. Diabetik Ayak Etiyolojisi 10

2.2.2. Diyabetik Ayak Sınıflaması 11

2.3 Adropin 13

GEREÇ VE YÖNTEM **15**

BULGULAR **18**

TARTIŞMA **25**

SONUÇ **29**

KAYNAKLAR **30**

ÖZGEÇMİŞ **35**

EKLER **36**

EK 1: TEZ KONUSU ONAY FORMU **36**

KISALTMALAR LİSTESİ

DM : Diyabetes mellitus
ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
HBA1C : Hemoglobin a1c
ENHO : Enerj, dengesi ile ilgili gen
Kda : Kilodalton
eNOS : Endotelyal nitrik oksit sentaz
VEGFR : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PI3K-AKT : Fosfatidilinositol 3-kinaz.-protein kinaz B
ERK : Ekstraselüler sinyal düzenleyici protein kinaz
IDF : Uluslararası diyabet federasyonu
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
NHANES : Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması
TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EASD : Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
BAG : Bozulmus açlık glukozu
BGT : Bozulmuş glukoz toleransı
GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus
NO : Nitrik oksit
GFR : Glomerüler filtrasyon hızı
ATP : Arteria tibialis posterior
ADP : Arteria dorsalis pedis
VKİ : Vücut kitle indeksi
SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi
ORT : Ortalama
HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein
ADA : Amerikan Diyabet Derneği
SİT : Sitagliptin
LİNA : Linagliptin
GLİK : Gliklazid
VİL :Vildagliptin

GLAR : Glarjin

ASP : Aspart

MET : Metformin

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanısı 5

Tablo 2. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu 6

Tablo 3. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması 8

Tablo 4. Diyabetik ayak Meggit-Wagner sınıflaması 12

Tablo 5. Wagner'in modifiye ülser sınıflaması 12

Tablo 6. Hasta Grubunun cinsiyete göre değişimi 18

Tablo 7. Demografik Özelliklerinin Hasta Grubuna Göre Değişimi 19

Tablo 8. Hastaların Kan Değeri ve Diyabet Yaşının Özelliklerinin Hasta Grubuna Göre Değişimi 20

Tablo 9. Kan Değeri Verilerinin Vaka ve Kontrol Göre Değişimi 20

Tablo 10. Kan Basıncı, Kalp Hızı ve Adropin düzeyi Verilerinin Diyabetik Ayağı Bulunan (Vaka) ve Bulunmayan (Kontrol) Göre Değişimi 21

Tablo 11. Statin Kullanma Durumunun Hasta Grubuna Göre Değişimi 22

Tablo 12. İnsülin Kullanma Durumunun Hasta Grubuna Göre Değişimi..... 22

Tablo 13. Oral Anti Diyabettik İlaç Kullanma Durumunun Hasta Grubuna Göre Değişimi 23

Tablo 14. Anti hipertansif İlaç Kullanma Durumunun Hasta Grubuna Göre Değişimi 24

Tablo 15. Aspirin Kullanma Durumunun Hasta Grubuna Göre Değişimi..... 24

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Diyabetik ayak patogenezi 11

ÖZET

AMAÇ: Tip 2 DM görülme oranı her geçen yıl artan, gerekli kontrol sağlanamadığında komplikasyonlara neden olan kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Diyabetik ayak ise duyusal nöropati, iskemi ve enfeksiyona bağlı oluşan, yaşam boyunca %15 oranında görülebilen ve bu vakaların %7-20'sinde ampütasyona kadar gidebilen, geri dönüşümsüz deri ülserlerine neden olan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir diyabet komplikasyonudur. Son yıllarda keşfedilen adropin karbonhidrat-lipit metabolizması, enerji dengesi ile ilişkilendirilen ve potansiyel endotel koruyucu rolü olduğu düşünülen bir peptid hormondur. Yaptığımız bu çalışma Diyabetik ayağı bulunan tip 2 DM hastalarında, bu komplikasyonun nedenlerinden biri olan endotel disfonksiyonun, adropin seviyesi düşüklüğü ile ilişkili olabileceği düşünülerek yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Diyabet polikliniğine müracaat eden, en az 1 yıldır tip 2 DM tanısı olan, sigara kullanımı, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı ve aşikar renal yetmezliği olmayan 40 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Aynı özelliklere sahip ve iloprost tedavisi almamış olan diyabetik ayak hastalığı mevcut 40 hasta vaka grubu olarak dahil edildi. Serum adropin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Periferik damar hastalığının dışlanması ayak bileği-kol indeksi testi ile yapıldı. Hastaların glukoregulasyon ve lipit düzeyi değerlendirmesi sistemde mevcut olan son 6 ayda tetkik edilmiş HBA1C değeri ve kolesterol parametrelerine göre yapıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda kontrol ve vaka grubunda yer alan hastaların cinsiyeti homojenlik gösterdi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diyabetik ayak hastalığı bulunan vaka grubunda daha kötü glukoregülasyon mevcuttu ve adropin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda, diyabetik ayak hastalığı bulunan grupta daha düşük serum adropin düzeyleri elde edildi. Endotel disfonskiyonu ile adropin düzeyi düşüklüğü ilişkili bulundu**.** . Adropin düzeyinin endotel disfonksiyonunu göstermede bir marker olarak kullanılabilmesi, cut-off aralığının belirlenmesi ve serum adropin düzeyini arttırmaya yönelik tedavilerin kullanılabilirliği için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Adropin, Diyabetik Ayak

ABSTRACT

AIM: Type 2 DM is a chronic, progressive disease with increasing incidence every year and causing complications when the necessary control is not achieved. Diabetic foot is a complication of diabetes, which is caused by sensory neuropathy,ischemia and infection, can be seen at a rate of %15 throughout life and can lead to amputation in %7-20 of these cases, causing irreversible skin ulcers, with hidh mortality and morbidity. Discovered in recent years, adropine is a peptide hormone associated with carbohydrate-lipid metabolism, energy balance and thought to have a potential endothelial protective role. This study was done considering that endothelial dysfunction, one of the causes of this complication, may be associated with low adropine levels in type 2 DM patients with diabetic foot.

METHOD: Forty patients who applied to the diabetes outpatient clinic, who have been diagnosed with type 2 DM for at least 1 year, without smoking, peripheral vascular disease, coronary artery disease, and obvious renal failure were included in the study. Forty patients with diabetic foot disease with the same characteristics and not treated with iloprost were included as a case group. Serum adropin levels were measured by ELISA method. The exclusion of peripheral vascular disease was done by ankle-brachial index test. The gluoregulation and lipid level evaluation of the patients were made in the last 6 months according to the investigated HBA1C value and cholesterol parameters.

RESULTS: In our study, the gender of the patients in the control and case groups showed homogeneity. Compared to the control group, the case group with diabetic foot disease had worse gluoregulation, and the level of adropine was statistically significantly lower.

CONCLUSION: In our study, lower serum adropin levels were obtained in the group with diabetic foot disease. Endothelial dysfunction was associated with low adropine levels. Larger studies are needed to use the adropin level as a marker to demonstrate endothelial dysfunction, to determine the cut-off interval, and the availability of treatments to increase serum adropin level.

Key words: Adropin,diabetic foot

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin aktivitesi veya salınımındaki sorunlardan kaynaklanan yüksek kan glikozu ile seyreden, zamanla damarlar, kalp, göz, böbrek ve sinirlerde çok önemli hasarlara sebep olan bir hastalıktır (1). Diyabetli bireylerde hedef doku ve organlarda insülin eksikliği veya insülin aktivitesinin yetersizliği sebebiyle protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında anormallikler görülür (2).

Günümüzde, diyabetes mellitus (DM) un da içinde bulunduğu kronik hastalıklar önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Dünyada her yıl 8-14 milyon insan kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve kronik solunum yolu hastalıklarından muzdarip olmaktadır.

Adropin, ilk kez 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olan bir peptid hormondur. Enerji dengesi ile ilgili gen (ENHO) kodu üzerinden kodlanmaktadır. Karaciğer, beyin, pankreas, kalp, böbrek ve serebellum dokusundan sentezlenir. Yüksek oranda pankreas dokusundan salındığı saptanmıştır. (3). Yaklaşık moleküler ağırlığı 7.927 Kda dır ve 76 aminoasitten oluşmaktadır. Adropin, temel olarak insülin cevabı ve enerji dengesinin korunmasına katılmak için salınan hormondur. Adropinin vücutta salınımı açlık durumu ve beslenmeyle düzenlenmektedir. Kumar ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, yüksek yağ içerikli beslenme durumlarında serum adropin düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu alanda yapılan diğer bir çalışmada ise, diyetle obezite oluşturulan farelerde adropin hormonunun artmış salınımı veya sistemik olarak tedavi amaçlı verilmesinin insülin direncinde azalma sağladığı saptanmıştır.(3). Çelik ve arkadaşlarının bu alanda yapmış oldukları başka bir çalışmada ise gestasyonel DM tanısı olan hasta grubu ile sağlıklı olan kontrol kadın grubunun serum adropin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, gestasyonel DM'si olan hasta grubunda kan serum adropin düzeyini kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulmuşlardır.(4) Fakat son yapılan bir çalışmada, Aydın ve arkadaşları

streptozine bağlı diyabet oluşturulan farelerde kan adropin düzeyini, diyabet olmayan farelere göre anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır(5)

Bu sonuç, yüksek adropin seviyesinin diyabet gelişimine neden olabileceğini gösterebileceği gibi diğer taraftan, yüksek serum glukoz seviyesine sekonder yükselen adropin düzeyinin, kan glukoz seviyesini düşürmek amacı ile yükselmiş olabileceğini de düşündürmektedir.

Diyabetik ayak, duyusal nöropati, iskemi ve enfeksiyona bağlı oluşan, yaşam boyunca %15 oranında görülebilen ve bu vakaların %7-20'sinde ampütasyona kadar gidebilen, geri dönüşümsüz deri ülserlerine neden olan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir diyabet komplikasyonudur (6). Diyabet hastalarında meydana gelen dolaşım yetersizliği ve buna bağlı doku beslenmesi bozuklukları diyabetik ayak oluşmasının başlıca nedenlerindendir. Diyabeti olan hastalarda kapillerlerin bazal membranında kalınlaşma, arteriyoler hyalinoz, endotel proliferasyonu ve disfonksiyonu oluşur.

Endotel, damar iç çeperlerini saran, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşmuş, çeşitli patolojik ve fizyolojik olayların regülasyonunda önemli rol oynayan dokudur (7). Endotelin önemli fizyolojik fonksiyonları arasında damar geçirgenliğinin düzenlenmesi, hemostaz ve tromboz mekanizmalarının sürdürülmesi gelmektedir. Endotelin inflamasyon, immun cevap ve yara iyileşmesinde önemli rolü bulunmaktadır(8).

2010 yılında Lovren tarafından yapılan çalışmada adropinin, endoteli koruyucu rolü olduğu kanaatine varılmıştır. Adropinin, eNOS' u, VEGFR2- PI3K-Akt ve VEGFR2-ERK1/2 sinyal yolakları üzerinden endotel yapıyı ve işlevi koruduğu ortaya konmuştur (9).

Bu çalışma Diyabetik ayağı bulunan tip 2 DM hastalarında, bu komplikasyonun nedenlerinden biri olan endotel disfonksiyonun, adropin seviyesi düşüklüğü ile ilişkili olabileceği düşünülerek yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki anormallikler ile karakterize olan Diabetes Mellitus, insülin aktivitesi ve insülin sekresyonundaki defektler sonucu oluşan metabolik bir hastalıktır (2). Pankreasın yetersiz ya da hiç insülin üretememesi sonucu meydana gelen DM; vücutta meydana gelen birçok biyokimyasal olayın fonksiyonel olarak bozulmasına sebep olmaktadır (1). Pankreasın langerhans adacıklarında üretilen insülin glikozu hücrelere taşıyarak gerekli olan enerjinin meydana gelmesini sağlar. DM'nin en önemli belirteci hücrelerin insüline duyarsız hale gelerek yanıt verememesi sonucu meydana gelen hiperglisemi'dir (4).

2.1.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

2017 yılı Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 8. Uluslararası Diyabet Atlası raporuna göre yaş aralığı 20-79 arasında değişen 424,9 milyon (%8,8) diyabet hastası bulunmaktadır. 2045 yılına gelindiğinde bu sayının 628,6 milyona (%9,9) ulaşacağı tahmin edilmektedir. Aynı raporda 2017 yılında Türkiye'de 20-79 yaş arasında 6,7 milyon diyabet hastasının olduğu ve 20145 yılına kadar bu sayının 11,2 milyona ulaşılacağı öngörülmektedir (10).

Bütün dünyadaki DM prevelansı son 20 yıl içinde dramatik bir artış göstermiştir. DM'deki artışın en önemli sebeplerin obezite, sağlıksız beslenme, sedanter yaşam tarzı, düzensiz kentleşme ve yaşam süresinin uzaması olduğu düşünülmektedir (10). DM'li hasta sayısı 2013 yılında 382 milyon iken 2035 yılında 582 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.(2). Diyabet vakalarının %5-10'unu tip I diyabet oluştururken %90-95 gibi çok büyük kısmını ise tip II diyabet oluşturmaktadır (11). NHANES III verilerine göre ABD'de 2002 yılında 20 yaş ve üstü 18 milyon diyabetli hasta bulunuyorken bu rakamın 2007'de 23,5 milyona ulaştığı rapor edilmiştir (12). IDF (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu) üyesi

ülkelerdeki DM prevelansının 2003 yılında toplumun %8,3' ünde diyabet olduğu tahmin edilmektedir (2). Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) sonuçlarına göre ise "1998 yılında yetişkin nüfusun %7,2'si DM'li iken, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II) sonuçlarına göre 2010 yılında bu oran %13,7'ye yükseldiği" ifade edilmiştir (13).

2.1.2. Diabetes Mellitus'un Tanısı

Diabetes Mellitus'un prevalansında hızlı bir artış olması üzerine,fazla sayıda çalışma yapılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalarla DM'nin etyopatogenezinin daha iyi açıklanması ile diyabetin tanı ve sınıflama kriterleri ile ilgili değişiklikler olmaya başlamıştır. Yaşam tarzındaki değişim ile birlikte olan toplumların diyabet prevelansı hızla artmaktadır. DM tanısı kronik hipergliseminin gösterilmesine dayanır. Kan glukozunun diyabet için alt sınırı giderek aşağılara çekilmiştir. Diyabet tanısı klinik ve biyokimyasal parametrelerin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) komitelerince yapılan panellerde revize edilen diyabetes mellitus tanı kriterleri yayınlanmıştır. TURDEP-II ve NHANES-III'in araştırma sonuçları; diyabet hastalarının %30-50'sinin yeni tanı vakalar olduklarını göstermektedir (13, 14). Diyabetin bireysel ve toplumsal etkilerini azaltmak için hastalığın mümkün olan en erken dönemde teşhis ve tedavi edilmesi gereklidir. Bu amaçla son 15 yılda diyabet ve diğer glukoz metabolizması ile ilişkili hastalıkların tanı ve sınıflaması revize edilmiştir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 1997 yılında yeni sınıflama ve tanı kriterlerini yayınlamıştır. Bu kriterler 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından küçük reziyonlar yapılarak kabul edilmiştir. 2003 yılına gelindiğinde ise ADA tarafından, bozulmuş açlık glukozu tanısı için birkaç revizyon daha yapılmştır. Daha sonraki yıllarda IDF ve WHO'nun birlikte aldığı karar sonucu 1999 kriterlerinin korunması ve klinik olarak uygulanması noktasında ortak karar alınmıştır. Ancak 207 yılında Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) ile ADA'nın ortak olarak yayınladığı son konsensüs raporunda 2003 yılında yapılan değişikliklerin korunması

gerektiği vurgulanmıştır (15,16). Son olarak diyabet tanısı ADA'nın 2017 yılında belirlediği kriterler tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanısı (17,18)

	ADA 2017	TEMD 2017
APG	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)	≥ 126 mg/dL
OGTT 2.st PG	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	≥ 200 mg/dL
A1C	≥ % 6,5 (48 mmol/mol)	≥ % 6,5 (48 mmol/mol)
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL (11,1mmol/L) + Klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemi krizi	≥ 200 mg/dL (11,1mmol/L) + Diyabet semptomları

APG: Açlık Plazma Glikozu, OGTT 2.st PG: Oral Plazma Glikoz Tolerans Testi 2. Saat Plazma Glikozu, Rastgele PG: Rastgele Plazma Glikozu (Günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glikoz değeridir.)

Yukarıdaki kriterlerden biriyle tanı konulabilir ancak herhangi bir travma, miyokard enfarktüsü, enfeksiyon ve stres gibi akut gelişen olaylarda oluşan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli değildir. Dolayısı ile doğrulayıcı testler akut geçici durumdan hemen sonra yapılarak kesin tanı konuşmalıdır.

Son yıllarda diyabet için risk grupları olan iki durum, bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) artan düzeylerde vurgulanmaya başlanmıştır. Diyabet gelişimi için risk oluşturan bu iki grup günümüzde pre-diyabet olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2). Epidemiyolojik çalışmalar pre-diyabet olarak adlandırılan bu düşük düzeydeki karbonhidrat intoleransının, makrovasküler komplikasyonlarla birlikteliğini ve sıklıkla diyabete progrese olduğunu göstermiştir (19, 20).

Tablo 2. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu (21)

	ADA 2017	TEMD 2017
BAG		
APG	100-125 mg/dL	100-125 mg/dL
OGTT 2.st PG		<140 mg/dL
BGT		
APG		<100 mg/dL
OGTT 2.st PG	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL
BAG+BGT		
APG		100-125 mg/dL
OGTT 2.st PG		140-199 mg/dL
DM Riski Yüksek		
A1C	%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)	%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)

BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu, BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı, APG: Açlık Plazma Glikozu, OGTT 2.st PG: Oral Plazma Glikoz Tolerans Testi 2. Saat Plazma Glikozu

2.1.3. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diyabetes mellitus; tip 1 diyabetes mellitus (T1 DM), tip 2 diyabetes mellitus (T2 DM), gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve diğer faktörler ile ilişkili spesifik DM olmak üzere 4 kategoride değerlendirilir.

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Bütün diyabet hastalarının %5-10'luk kısmını meydana getiren tip I DM; ilk zamanlar "genç başlangıçlı" veya "insüline bağımlı" terimleri ile tanımlanmıştır. Tip I DM; pankreas β hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu meydana gelmektedir (1). Pankreas β hücrelerinin otoimmün β hücre hasarına bağlı olarak mutlak veya göreceli insülin eksikliği gözlenmektedir. β hücre yıkımının sebebi tam olarak bilinmese de genel kanı olarak çevresel faktörler ile genetik yatkınlığın temel tetikleyiciler olduğu düşünülmektedir (22).

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

En sık görülen diyabet çeşidi olan tip II DM; "erişkin başlangıçlı diyabet" veya "İnsülin bağımsız diyabet" olarak da adlandırılmaktadır. Tip 2 diabetes mellitus göreceli periferik insülin direnci ve insülin yetersizliği olan hastaların tamamını içermektedir (17). Genellikle ileri yaşlarda tespit edilen tip II DM'nin prevelansı sedanter yaşam koşulları, sağlıksız beslenme ve obeziteden dolayı görülme yaşı da sürekli azalmaktadır (10).

2.1.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Daha önce saptanmamış ve ilk kez gebelikte oluşan herhangi bir hiperglisemi derecesi olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım gebelikte erken teşhis edilen tanı konmamış tip2 DM vakalarını ve daha sonra gelişen gerçek GDM'yi içerir . Gestasyonel diyabetin, diyabet epidemisi üzerinde önemli etkisi vardır. Yaşamın ilerleyen döneminde anne ve yenidoğanda diyabet gelişme riskini arttırır (23).

2.1.3.4. Diğer faktörlere Bağlı Spesifik DM Tipleri

Tip 1 DM, Tip 2 DM ve GDM haricinde, bazı ilaç ve hastalıklarda DM'nin gelişmesine sebep olabilir. Bu faktörler 8 ana kategoride gruplandırılmıştır (1)

- ✓ Endokrinopatiler
- ✓ β hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- ✓ Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- ✓ İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- ✓ Enfeksiyonlar
- ✓ İlaç veya kimyasal ajanlar
- ✓ Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- ✓ İmmün aracılıklı nadir diyabet formları

Tablo 3. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması (24)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır.)
A. İmmün aracılıklı
B. İdyopatik

II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)

III. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. ß-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- 20. Kromozom , HNF-4α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1ß (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- Mitokondriyal DNA
- Neonatal diyabet (Örn. Kir6.2 mutasyonuna bağlı diyabet)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendr.
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Fibrokalkulöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler
- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendr.
- Feokromositoma,
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar
- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- ß-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α-İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretilkler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Diğerleri

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- Anti–insülin reseptör antikorları
- Stiff-man sendr.
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)
- Alström sendr.
- Down sendr.
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendr.
- Laurence-Moon-Biedl sendr.
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendr.
- Turner sendr.
- Wolfram (DIDMOAD) sendr.
- Diğerleri

H:İnfeksiyonlar
- Kongenital rubella, CMV, Koksaki B
- Diğerleri (adenovirüs, kabakulak

2.1.4. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabet hastalarındaki komplikasyonlar; morbidite ve mortalite için birincil risk faktörlerini meydana getirirler.

DM komplikasyonları kronik ve akut olmak üzere 2 sınıfta incelenir.

Kronik komplikasyonlar: Hipergliseminin vasküler sistemde meydana getirdiği uzun süreli etkilerdir. Bu etkiler mikrovasküler (nefropati, retinopati ve nöropati) ve makrovasküler (miyokard enfarktüsü, periferik ve koroner arter hastalığı, ateroskleroz,) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (25).

Akut komplikasyonlar: diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum, hipoglisemi ve laktik asidoz.

DM; kronik ve akut ve komplikasyonlara ek olarak fiziksel ve bilişsel engellilik, depresyon, artmış kanser oranları ve tüberküloz ile de ilişkilidir (10).

2.2. DİABETİK AYAK

DM; sadece vasküler olarak değil, kronik ve sistemşk birçok komplikasyon ile seyreden ve kliniği sürekli ağırlaşan metabolik bir sendromdur. Diyabetin kronik, mikrovasküler bir komplikasyonu olan nöropati ve yine diyabetin komplikasyonu sonucu meydana gelen iskemi zeminine, aşırı basınç yükü ve enfeksiyonun da eklenmesiyle diyabetik ayak hastalığı oluşur. Diyabetik ayak, yaşam boyunca %15 oranında görülebilen, %7-20 oranında ampütasyona sebep olabilen bedensel, sosyal ve ekonomik etkileri olan bir durumdur. Geri dönüşümsüz deri ülserlerine neden olan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir diyabet komplikasyonudur (6).

Diyabetik ayak hastalığı, %20-25 hospitalizasyon oranı ile diyabet hastaları arasında hastane yatışlarının en önemli sebebi haline gelmiştir. Travma dışı ekstremite kayıplarının % 50 si diyabetik ayak sebepli olmaktadır. Amputasyonların % 21'i diz üstü, % 24'ü topuk, % 39'u diz altı, % 6'sı mid-foot, amputasyon şeklindedir (26).

Diyabet yaşı 15 yıldan fazla olan, glisemi kontrolü iyi olmayan hastalar diyabetik ayak gelişmesi için güçlü bir adaydır. Çünkü bu süre diliminde diyabetik ayak lezyonlarına sebep olan ağrısız travma, ülserasyon, infeksiyon ve periferik nöropatinin gelişmesi ve damarsal yetmezliklerin eklenmesi yüksek olasılık dahilindedir (26,27,28).

2.2.1. Diabetik Ayak Etiyolojisi

Diyabet hastalarında meydana gelen dolaşım yetersizliği ve buna bağlı doku beslenmesi bozuklukları diyabetik ayak oluşmasının başlıca nedenlerindendir. Kapillerlerin bazal membranında kalınlaşma, arteriyoler hyalinoz ve endotel proliferasyonu ve disfonksiyonu oluşur. Bunların sonucunda da iskemi meydana gelir (9).

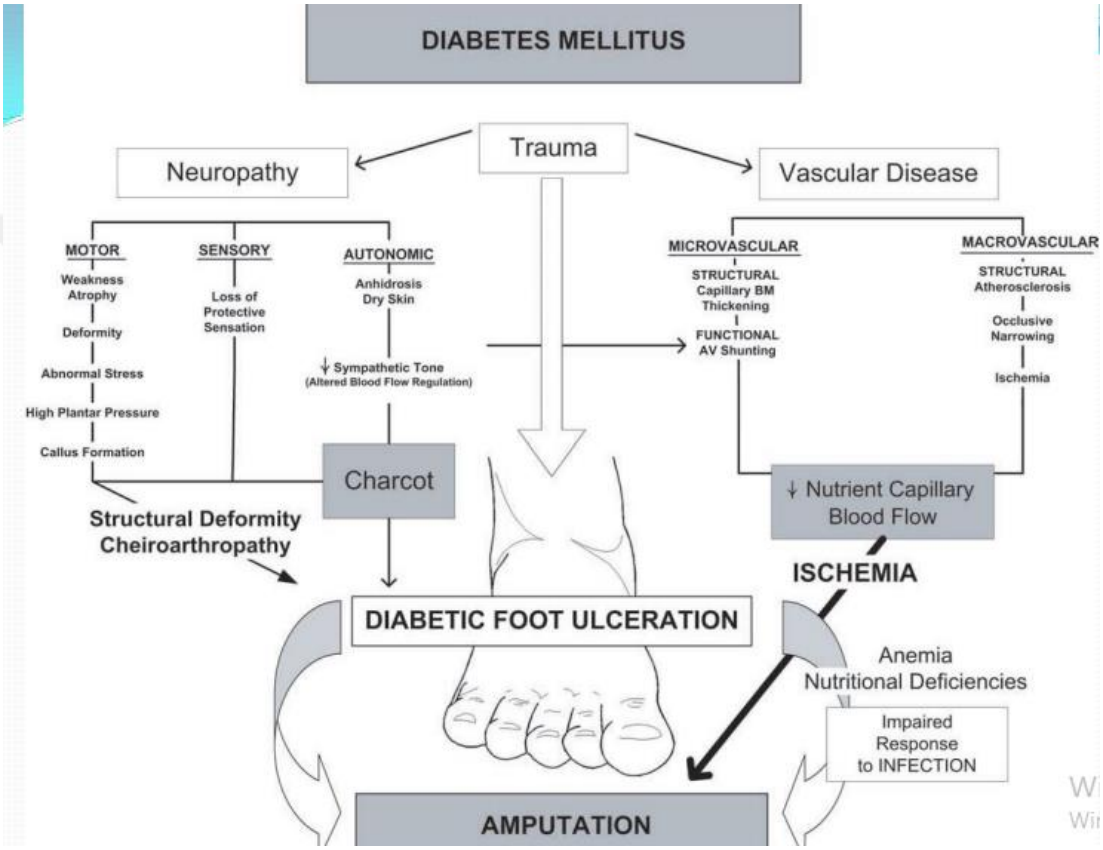
Mikrovasküler sistemi etkileyen endotel bağımlı NO; yüksek glisemiden dolayı damar endotelininin hasara uğraması sonucunda düşer. NO düzeyinin düşmesi mikrovasküler dolaşımı etkilediği için perfüzyon bozukluğuna neden olur (29).

Duysal, otonom ve motor sinir işlevlerindeki bozulma sonucu diyabetik ayak ülserleri gelişir. Hiperglisemi, schwan hücreleri ve sinirlerin etrafını saran miyelin kılıfın fonksiyonunu etkileyerek uyuşma, ağrı, karıncalanma gibi semptomlar oluşturur ve nöropati gelişir. Ayak ülseri gelişiminde periferik duyusal nöropati önemli bir risk faktörüdür (30).

Diyabet hastalarının yaklaşık %55-70'inde periferik nöropati gelişebilmektedir. Ancak diyabetik ayak ülseri olan hastalarda bu oran %90 a kadar çıkabilmektedir. Duyusal nöropati eldiven-çorap dağılımı şeklindedir. Nöropatiden önce parestezi daha sonra dizestezi en son ise tam duyu kaybı gelişir. His kaybındna dolayı özellikle minör fiziksel travmalar hissedilmediği için ülser gelişme ihtimali de artar (31).

Ayak deformiteleri ve eklem hareketinin kısıtlanması, ayağın plantar yüzüne fazla basınç yüklenmesine sebep olur. Eklem çevresindeki dokuların enzimatik olmayan glikozilasyonu sonucunda eklem hareketliliğinde sınırlanma meydana

gelir.(32). Basınç artışı ve nöropati sebebiyle hissedilemeyen, yineleyen fiziksel stresin birleşmesiyle koruyucu mekanizmalar azalacağından ülserasyon oluşabilecektir. Bu tip kuvvetlerin bir bölgeye sürekli etki etmesi sonucunda lokal inflamatuar yanıt, doku iskemisi ve doku tahribatı sonucu ülserayson meydana gelir (33)



Şekil 1. Diyabetik ayak patogenezi (34)

2.2.2. Diyabetik Ayak Sınıflaması

Bugüne kadar diyabetik ayak evrelemesi için birçok sayıda sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Günümüzde diyabetik ayak evrelemesinde Meggit-Wagner sınıflama sistemi daha sık kullanılmaktadır. Meggitt ve Wagner diyabete bağlı gelişen ayak ülserlerini 6 evrede tanımlamışlardır (35,36)

Tablo 4. Diyabetik ayak Meggit-Wagner sınıflaması

Derece	Tanım	Özellikler
0	Risk altındaki ayak	Kalın nasır, cilt bütünlüğü korunmuş, belirgin kemik çıkıntı
1	Yüzeysel ülser	Tam kat cilt yaralanması
2	Derin ülser	Tam kat cilt, yağ ve ligamanların ortaya çıktığı, ancak kemik ekspozisyonu yok
3	Derin ülser&Abse	Lokalize abse veya osteomiyelit
4	Sınırlı gangren	Ayakta veya parmaklarda sınırlı nekroz
5	Yaygın gangren	Tüm ayakta nekroz ve sistemik etkiler

En sık kullanılan sınıflandırmalardan biri Brodsky ve ark. modifiye ettiği Wagner'in ülser sınıflamasıdır. Bu sınıflamada iskemi ve derinlik ön planda tutulmuştur (37).

Tablo 5. Wagner'in modifiye ülser sınıflaması

Derece	Açıklama	Tedavi
Derinlik Sınıflandırması		
0	Risk altındaki ayak. Daha önceki ülser veya deformite ile birlikte olan nöropati yeni ülserasyona neden olabilir.	Hasta eğitimi Düzenli muayene Uygun ayakkabı veya tabanlık
1	Yüzeyel ülserasyon. İnfeksiyon yok.	Eksternal baskının rahatlatılması, tam temas alçı, yürüme breysi, özel ayakkabılar vb.
2	Tendon veya eklemi açığa çıkaran derin ülserasyon (yüzeyel infeksiyon ile ya da infeksiyonsuz)	Cerrahi debridman → yara bakımı → eğer ülserasyon düzelir ya da Derece 1'e dönüşürse basıncın rahatlatılması (gereğinde antibiyotik)
3	Kemiğin açığa çıkması ve/veya derin infeksiyon (osteomyelit veya abse) ile birlikte yoğun ülserasyon	Cerrahi debridman → ray veya parsiyel ayak amputasyonlar ->IV antibiyotikler → eğer yara Derece 1'e dönüşürse baskının rahatlatılması
İskemi Sınıflandırması		
A	İskemi yok.	İyileşme için uygun vaskülarite
B	Gangren olmaksızın iskemi	Vasküler değerlendirme (Doppler, $TcPO_2$*, arteriogram vb.) → gerektiğinde vasküler rekonstrüksiyon
C	Ayağın parsiyel gangreni (ön ayak)	Vasküler değerlendirme → Vasküler rekonstrüksiyon (proksimal ve/veya distal Bypass veya anjioplasti) → parsiyel ayak amputasyonu
D	Tüm ayağın gangreni	Vasküler değerlendirme → major ekstremite amputasyonu (diz altı-diz üstü amputasyon olası praksimal vasküler rekonstrüksiyon ile birlikte

$TcPO_2$: Transkütanöz oksijen basıncı

2.3 Adropin

Adropin, bir peptid hormondur ve 2008'de Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Yaklaşık moleküler ağırlığı 7.927 Kda dır ve 76 aminoasitten oluşmaktadır (3). Enerji dengesi ile ilgili gen (ENHO) kodu üzerinden kodlanmaktadır. Karaciğer, beyin pankreas, kalp, böbrek ve serebellumda üretilir. Yüksek oranda pankreastan salındığı gösterilmiştir. (38). Bir çalışmada, diyabetik farelerin renal dokusunda adropinin artmış olduğu gösterilmiştir (39) . Adropin, insülin yanıtı ve enerji dengesine katılmak için salınan proteindir. Adropin salınımı, beslenme ve açlık- tokluk durumlarından etkilenmektedir. Kumar ve arkadaşları yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmalarında, karbonhidrat içeriği yüksek-yağ içeriği düşük besinlerle beslenen fareler ile yağ içeriği yüksek-karbonhidrat içeriği düşük besinlerle beslenen farelerin serum adropin düzeylerinde anlamlı fark bulmuştur. Yağdan zengin beslenme durumunda serum adropin düzeyinin artmış olduğunu saptamışlardır. Ayrıca yağ içeriği yüksek besinlerle beslenen farelerin karaciğer dokusunda, adropin hormonunu kodlayan

ENHO gen düzeyinde aşırı artış olduğunu göstermişlerdir. ENHO gen düzeyinde aşırı artış olması adropinin lipogenez metabolizmasında rolü olabileceğini düşündürmüştür.(3) Yaptıkları başka bir çalışmada adropin eksikliğinin, artmış yağ dokusu ve insülin direnciyle ilişkisini bulmuşlardır. Ve bu çalışma sonucunda adropin molekülünün glikoz metabolizması, insülin direnci, lipid metabolizması bozukluğu ve metabolik sendromla ilişkisi üzerinde durmuşlardır (4). Diğer bir insan çalışmasında, obez olan kişilerde obez olmayan kişilere göre serum adropin seviyesinin düşük olduğunu göstermişlerdir (40). Bu alanda yapılmış olan diğer bir çalışmada ise, obezite oluşturulan farelerde adropin molekülünün fazla salınımı veya tedavi amaçlı verilmesinin insülin direncinde azalma ve glukoz metabolizmasında iyileşme sağladığı saptanmıştır. Çelik ve arkadaşlarının yaptığı başka çalışmada ise gestasyonel DM tanılı hasta grubu ile sağlıklı olan kontrol kadın grubunun serum adropin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, gestasyonel DM'si olan hasta grubunda serum adropin düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptamışlardır.(4) Ama yapılan bir çalışmada, Aydın ve arkadaşları streptozinle diyabet oluşturulan farelerde kan adropin düzeyini, diyabet olmayan farelere göre anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır(41). Bu sonuç, yüksek adropin seviyesinin

diyabet gelişimine neden olabileceğini gösterebileceği gibi diğer taraftan yüksek serum glukoz seviyesine sekonder yükselen adropin düzeyinin, kan glukoz seviyesini düşürmek amacı ile yükselmiş olabileceğini de düşündürmektedir.

Sonraki çalışmalarda, adropin molekülünün endotel üzerinde koruyucu görevi olduğu gösterilmiştir. Adropin, damar duvarı endotelinde vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör-2 ve fosfatidil inositol-3-fosfat kinaz yolunu aktive eder. Ve endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesini arttırarak nitrik oksit (NO) sekresyonuna katkıda bulunur. İndirekt etki ile damar duvarında vazodilatasyon yapar (42). Lovren ve arkadaşları yaptığı hayvan deneyi çalışmasında, iskemi gelişmiş dokuya sentetik adropin molekülü enjekte etti ve adropinin reperfüzyon sağlayarak dokuda iyileşme yaptığını gösterdi.(43)

Efor ile gelen göğüs ağrısı, egzersiz testinin pozitif olması ve normal koroner anjıyografi bulguları ile seyreden duruma Kardiyak sendrom X denir. (44). Çelik ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Kardiyak Sendrom X tanılı hastalarda serum adropin düzeyini düşük bulmuşlardır.(45)

Sonuç olarak; yapılan birçok çalışma ile adropinin insülin direnci, diyabet, obezite, endotel disfonksiyonu ile ilişkisi kanıtlanmış olup, diyabetin etyopatogenezinde rol alabileceği ve diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.11.2019 tarihinde onay alındı.

Çalışmamızda Kasım 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğine müracaat eden en az 1 yıldır tip 2 dm tanısı olan, sigara kullanımı, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı ve aşikâr renal yetmezliği olmayan 40 hasta kontrol grubu olarak yer aldı. Aynı özelliklere sahip ve iloprost tedavisi almamış olan, diyabetik ayak hastalığı mevcut 40 hasta vaka grubu olarak yer aldı.

Dahil olmama kriterleri:

1. Periferik damar hastalığı olanlar
2. Sigara kullananlar
3. Aşikar renal disfonksiyonu olanlar, GFR<60 ml/dk/1.73 m2.
4. Koroner arter hastalığı olanlar
5. İlioprost kullanımı olanlar

Dahil olma kriterleri:

1. En az 1 yıldır tip 2 dm hastalığı olanlar
2. Diyabetik ayak hastalığı olanlar

Çalışmaya katılan hastalarda koroner arter hastalığı, klinik durum ve ekg değerlendirmesiyle dışlandı. Hastaların gfr düzeyleri hesaplanarak GFR<60 ml/dk/1.73 m2 olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Çalışmamızda vaka grubunda yer alan hastalara periferik damar hastalığının ekartasyonu açısından ayak bileği- kol indeksi ölçümü yapıldı. Hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken tansiyon aleti manşonu ayak bileğine sarılarak şişirilip, manşon indirilirken, bir el doppleri

probu vasıtasıyla ATP ve ADP de akımın başlama anı saptandı. Okunan basınç değeri eş zamanlı ölçülen kol sistolik basıncına oranlandı. Sonuçları normal aralıkta olan (0.9-1.2) hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, diyabet yaşı, kullanmakta olduğu ilaçlar öğrenildi, sistemik fizik muayeneleri yapıldı ve çalışma formuna kaydedildi. **.** Hastaların glukoregulasyon değerlendirmesi sistemde mevcut olan son 6 ayda tetkik edilmiş HBA1C değerine göre yapıldı. Lipit düzeyi değerlendirilmesi, renal parametreler ve b12 vitamin düzeyi için sistemde mevcut olan son 6 ayda tetkik edilmiş değerler kullanıldı. Tetkik sonuçları analiz edilmek üzere çalışma formlarına kaydedildi. Tüm katılımcıların, VKİ'leri [VKİ=Ağırlık (kg)/Boy $(m)^2$] hesaplandı ve bel çevresi ölçümü yapıldı.

Çalışmaya katılan hastalardan, başvuruları sırasında bir defaya mahsus olmak üzere 8-10 saat açlığı takiben adropin düzeylerini çalışmak üzere antekübital venden 5 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri için düz biyokimya tüpü kullanıldı. Biyokimya tüpüne alınan kanlar 45 dakika bekletildikten sonra 3500-4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 2 mm'lik eppendorf tüplerinde adropin düzeyleri çalışılmak üzere SBÜ İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde -80ºC derecede derin dondurucuda saklandı. Serumlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra serum adropin düzeyleri uygun ELISA kiti (Bioassay Technology Laboratory Human Adropin Elisa Kit, katalog no: E3231Hu Shanghai, CHİNA) ile çalışma şekline uygun şekilde SBÜ İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Araştırmada kullanılan veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS 25.0 yardımıyla çözümlenmiştir.

Araştırmada hastalara ilişkin demografik özelliklerin dağılımını gösteren frekans ve parametrelere ilişkin aritmetik ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Çözümlemelere geçilmeden önce verilerin normal dağılıma uygunluğu *Kolmogorov-Smirnov* test ile değerlendirilmiş ve verilerin normal dağılım özelliği gösterdiği saptanmıştır.

Çözümlemelerde iki grup karşılaştırmasında veri testi normal dağıldığı için parametrik testlerden *bağımsız t testi* (independent t test) ve ikili kategorik grup karşılaştırmalarında *ki-kare testi* (Chi-Square test) kullanılmıştır.

Tüm istatistiksel hesaplamalarda anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir ve uygulanan sonuçlar bu doğrultuda değerlendirilmiştir. Bu değerler araştırma doğrultusunda uygun tablolarla açıklanmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan hastaların cinsiyetlerinin hasta gruplarına göre nasıl değiştiği ki-kare testi ile araştırılmıştır. Yapılan testin sonucuna göre cinsiyet hasta gruplarına göre istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. X2 (1) =3.274, p=0,070. Bu sonuç göstermektedir ki kontrol ve vaka grubunda yer alan hastaların cinsiyeti homojenlik göstermektedir.

Tablo 6. Hasta Grubunun cinsiyete göre değişimi

			Hasta Grubu		
			Kontrol Grubu (n=40)	Vaka Grubu (n=40)	Toplam
Cinsiyet	Kadın	n	21	13	34
		%	52.5%	32.5%	42.5%
	Erkek	n	19	27	46
		%	47.5%	67.5%	57.5%
Toplam		n	40	40	80
		%	100.0%	100.0%	100.0%

- *X^2 (1) =3.274, p=.070*
- *Ki-Kare Testi*

Örneklem grubunu oluşturan hastaların demografik özelik puanlarının hasta grupları değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan bağımsız grup t testi sonucu tablo 7'de gösterilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde katılımcıların yaş ortalaması hasta gruplarına göre istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir t (78)=2.479; p<0,05. Kontrol grubunda ki hastaların yaş ortalaması (ort=56.93/kg) vaka grubundan (ort=51.93/kg) daha yüksektir. Boy değişkeni hasta grubuna göre farklılık göstermiştir t (78)=-3.729; p<0,001. Vaka grubunda (165.93 cm)yer alan hastaların ortalama boyu kontrol grubuna (172.55

cm) göre daha yüksektir. Diğer yandan VKİ ortalaması kontrol grubunda (29.54 kg/m2) daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır t (78)=2.952; p<0,01.

Hastaların bel çevresinin uzunluğu hasta gruplarına göre farklılığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 7. Demografik Özelliklerinin Hasta Grubuna Göre Değişimi

	Hasta Grubu					
	Kontrol Grubu (n=40)		**Vaka Grubu (n=40)**		**Test İstatistiği ***	
	Ort.	*SS*	*Ort.*	*SS*	*t*	*p*
Yas	56.93	9.17	51.93	8.87	2.479	.015
Boy (cm)	165.93	7.18	172.55	8.64	-3.729	.001
Kilo (kg)	80.95	11.06	80.93	11.61	0.010	.992
VKİ (kg/m2)	29.54	4.18	27.13	3.03	2.952	.004
Bel Çevresi (cm)	96.15	12.15	93.80	10.18	0.938	.351

- (*) Bağımsız t test

Araştırmaya katılan hastaları diyabet yaşı ve kan değerlerinin diyabetik ayağı bulunma durumuna göre nasıl değiştiği bağımsız t testi ile araştırılmıştır. Yapılan test sonucuna göre hastaların Glukoz değerleri hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir t (78)=-2.171; p=0.033. Vaka grubu hastalarının glukoz ortalaması (ort.=173.87 mg/dL) kontrol grubuna (ort.=143.57 mg/dL) göre daha yüksek tespit edilmiştir. Diğer yandan Hemoglabin A1C değeri ortalaması vaka grubu için daha yüksek (ort.=8.82) ve istatistiksel olarak kontrol grubuna (ort.=7.75) göre anlamlı farklılaştığı saptanmıştır. t (78)=-2.545; p=0,013.

Diyabet yaşı ve Vitamin b12 ortalama değerleri, diyabetik ayağı bulunan ve bulunmayan tip 2 DM hastalarında (kontrol ve vaka) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05).

Tablo 8. Hastaların Kan Değeri ve Diyabet Yaşının Özelliklerinin Hasta Grubuna Göre Değişimi

	Hasta Grubu					
	Kontrol Grubu (n=40)		**Vaka Grubu (n=40)**		**Test İstatistiği***	
	Ort.	*SS*	*Ort.*	*SS*	*t*	*p*
Diyabet Yaşı (Yıl)	9.17	5.19	8.99	5.13	0.162	.871
Glukoz (mg/dL)	143.57	42.90	173.87	77.14	-2.171	.033
Vitamin B12 (pg/ml)	483.60	190.68	528.18	127.09	-1.230	.222
Hemoglobin a1c (%)	7.75	1.38	8.82	2.25	-2.545	.013

- (*) Bağımsız t test

Örnek grubunu oluşturan tip 2 diyabetik hastalarının bazı kan değerlerinin hastalarda diyabetik ayak bulunma veya bulunmama durumuna göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği bağımsız t testi ile araştırılmıştır ve tablo'9 de sonuçlar sunulmuştur. Testin sonucu göstermektedir ki HDL ortalama değeri kontrol ve vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. t (78)=2.509; p=014. HDL değeri ortalaması Vaka grubunda daha düşük tespit edilmiştir (ort.= 43.35 mg/dL) dolayısıyla diyabetik ayak rahatsızlığı olan hastalarda HDL değerlerinin bu rahatsızlığı olmayanlara göre daha düşük olduğunu söyleyebiliriz. Toplam kolesterol, LDL, Trigliserit değerleri tip 2 diyabetik hastalarının diyabetik ayağı bulunup bulunmama durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 9. Kan Değeri Verilerinin Vaka ve Kontrol Göre Değişimi

	Hasta Grubu					
	Kontrol Grubu (n=40)		**Vaka Grubu (n=40)**		**Test İstatistiği***	
	Ort.	SS	Ort.	SS		
Toplam kolesterol (mg/dL)	201.60	46.69	191.88	45.42	0.944	.348
LDL (mg/dL)	121.67	43.34	115.21	32.66	.753	.454
HDL(mg/dL)	50.30	13.36	43.35	11.33	2.509	.014
Trigliserit (mg/dL)	150.63	70.69	167.88	89.25	-0.958	.341
Kreatin (mg/dL)	.80	.14	.78	.12	-0.743	.460

- (*) Bağımsız t test

Tablo 10'da araştırmaya katılan tip 2 diyabetik hastalarının diyabetik ayağı olma durumuna göre kan basıncı, kalp hızı ve adropin düzeyi ortalamalarının nasıl değiştiği ve bağımsız t testi sonuçlarını göstermektedir. Buna göre adropin düzeyi ortalaması tip 2 diyabetik hastalarından diyabetik ayağı olan (vaka) ve olmayanlar (kontrol) arasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir t (78)=4.547; p=014. Diyabetik ayağı olan vaka hastalarının adropin düzeyi ortalaması (ort.=45.01) diyabetik ayağı olmayan kontrol grubu hastalarına (ort.=100.14) göre oldukça düşüktür. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ortalama değerleri hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 10. Kan Basıncı, Kalp Hızı ve Adropin düzeyi Verilerinin Diyabetik Ayağı Bulunan (Vaka) ve Bulunmayan (Kontrol) Göre Değişimi

	Hasta Grubu					
	Kontrol Grubu (n=40)		**Vaka Grubu (n=40)**		**Test İstatistiği***	
	Ort	*SS*	*Ort.*	*SS*		
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	129.75	12.96	130.25	11.32	-0.184	.855
Diyastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	78.88	8.95	79.63	7.20	-0.413	.681
Kalp Hizi (v/dk)	76.78	6.72	77.55	5.66	-0.558	.579
Adropin Düzeyi (ng/L)	100.14	75.69	45.01	12.28	4.547	.000

- (*) Bağımsız t test

Tablo 11'de araştırmaya katılan diyabet 2 hastalarının ayağı olma durumunun (kontrol ve vaka) statin kullanımına göre farklılık gösterip göstermediği ki-kare testi ile araştırılmış ve buna ilişkin sonuçlar gösterilmiştir. Buna göre statin kullanımı hastaların diyabetik ayak olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir X2 (1) =0.313, p=.576. Kontrol grubu hastalarının %22,5'i ve vaka grubu hastalarının %17,5'i statin kullandığı görülmüştür.

Tablo 11. Statin Kullanma Durumunun Hasta Grubuna Göre Değişimi

			Hasta Grubu		Toplam
			Kontrol Grubu (n=40)	Vaka Grubu (n=40)	
Statin Kullanımı	Var (*)	n	9	7	16
		%	22.5%	17.5%	20.0%
	Yok	n	31	33	64
		%	77.5%	82.5%	80.0%
Toplam		n	40	40	80
		%	100.0%	100.0%	100.0%

- *X^2 (1) =0.313, p=.576*
- *(*): Atorvastatin. Fenofibrat, Pitavastatin ve Rosuvastatin kullananlar*

Tablo 12'de araştırmaya katılan diyabet 2 hastalarının ayağı olma durumunun (kontrol ve vaka) insülin kullanımına göre farklılık gösterip göstermediği ki-kare testi ile araştırılmış ve buna ilişkin sonuçlar gösterilmiştir. Buna göre insülin kullanımı hastaların diyabetik ayak olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir X2 (1) =7.273, p=.007. Kontrol grubu hastalarının %30,0'ı ve vaka grubu hastalarının %60,0'ı insülin kullandığı görülmüştür. Diyabetik ayak rahatsızlığı olanların daha fazla insülin kullandıklarını söyleyebiliriz.

Tablo 12. İnsülin Kullanma Durumunun Hasta Grubuna Göre Değişimi

			Hasta Grubu		Toplam
			Kontrol Grubu (n=40)	Vaka Grubu (n=40)	
İnsülin Kullanımım	Var	n	12	24	36
		%	30.0%	60.0%	45.0%
	Yok	n	28	16	44
		%	70.0%	40.0%	55.0%
Toplam		n	40	40	80
		%	100.0%	100.0%	100.0%

- *X^2 (1) =7.273, p=.007*
- *Ki-Kare Testi*
- *(*): Glar + ASP, Glarjin, Detemir Novomix vb.*

Tablo 13'te araştırmaya katılan diyabet 2 hastalarının ayağı olma durumunun (kontrol ve vaka) oral anti diyabettik ilaç kullanımına göre farklılık gösterip göstermediği ki-kare testi ile araştırılmış ve buna ilişkin sonuçlar gösterilmiştir. Buna göre oral anti diyabettik ilaç kullanımı hastaların diyabetik ayak olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir X2 (1) =10.141, p=.001. Kontrol grubu hastalarının tamamı ve vaka grubu hastalarının %77,5'i oral anti diyabettik ilaç kullandığı görülmüştür. Diyabetik ayak rahatsızlığı olmayan kontrol grubu hastalarının daha fazla oral anti diyabetik ilaç kullandıklarını söyleyebiliriz.

Tablo 13. Oral Anti Diyabettik İlaç Kullanma Durumunun Hasta Grubuna Göre Değişimi

			Hasta Grubu		Toplam
			Kontrol Grubu (n=40)	Vaka Grubu (n=40)	
Oral anti diyabettik İlaç Kullanımı	Var	n	40	31	71
		%	100.0%	77.5%	88.8%
	Yok	n	0	9	9
		%	0.0%	22.5%	11.3%
Toplam		n	40	40	80
		%	100.0%	100.0%	100.0%

- *X^2 (1) =10.141, p=.001*
- *Ki-Kare Testi*
- *(*): Metformin, Sit-Met, Vil-Met, Met+Glik, Lina+Met vb*

Tablo 14'te araştırmaya katılan diyabet 2 hastalarının ayağı olma durumunun (kontrol ve vaka) anti hipertansif ilaç kullanımına göre farklılık gösterip göstermediği ki-kare testi ile araştırılmış ve buna ilişkin sonuçlar gösterilmiştir. Buna göre anti hipertansif ilaç kullanımı hastaların diyabetik ayak olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir X2 (1) =1.352, p=.245. Kontrol grubu hastalarının %42,5'i ve vaka grubu hastalarının %30,0'1 anti hipertansif ilacı kullandığı görülmüştür.

Tablo 14. Anti hipertansif İlaç Kullanma Durumunun Hasta Grubuna Göre Değişimi

			Hasta Grubu		
			Kontrol Grubu	Vaka Grubu	Toplam
Anti hipertansif İlaç Kullanımı	Var	n	17	12	29
		%	42.5%	30.0%	36.3%
	Yok	n	23	28	51
		%	57.5%	70.0%	63.7%
Toplam		n	40	40	80
		%	100.0%	100.0%	100.0%

- *X^2 (1) =1.352, p=.245*
- *Ki-Kare Testi*
- *(*): Amlo, Metoprolol, Amlodipin, Perindopril*

Tablo 15'da araştırmaya katılan diyabet 2 hastalarının ayağı olma durumunun (kontrol ve vaka) Aspirin kullanma durumuna göre farklılık gösterip göstermediği ki-kare testi ile araştırılmış ve buna ilişkin sonuçlar gösterilmiştir. Buna göre aspirin kullanımı hastaların diyabetik ayak olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir X2 (1) =6.646, p=.010. Kontrol grubu hastalarının %7,5 ve vaka grubu hastalarının %30,0'ı aspirin kullandığı görülmüştür. Diyabetik ayak rahatsızlığı olan vaka grubu hastalarının daha fazla aspirin kullandıklarını söyleyebiliriz.

Tablo 15. Aspirin Kullanma Durumunun Hasta Grubuna Göre Değişimi

			Hasta Grubu		
			Kontrol Grubu	Vaka Grubu	Toplam
Aspirin (asetilsalisilik asit) kullanımı	Var	n	3	12	15
		%	7.5%	30.0%	18.8%
	Yok	n	37	28	65
		%	92.5%	70.0%	81.3%
Toplam		n	40	40	80
		%	100.0%	100.0%	100.0%

- *X^2 (1) =6.646, p=.010*
- *Ki-Kare Testi*

TARTIŞMA

Tip 2 DM görülme oranı her geçen yıl artan, gerekli kontrol sağlanamadığında komplikasyonlara neden olan kronik bir hastalıktır. Şuan ülkemizde bir buçuk milyon diyabetik hasta olduğu tahmin edilmektedir. Kronik komplikasyonlar görülmeye başlandıktan sonra tedavi fazlasıyla güçleşmekte ve diyabetik hastalara düşen sağlık giderleri hızla artmaktadır (46). Şu ana kadar yapılan çalışmalar tıbbi bakım maliyeti ve hba1c arasında doğru orantı olduğunu göstermiştir. HbA1c'deki her %1'lik artış, tıbbi harcamalarda %7 artışa neden olmaktadır. Kronik komplikasyonların oluşmasının engellenmesi veya geciktirilmesi, diyabetik hastanın yaşam kalitesinin artmasını sağlar.Sağlık harcamalarının azaltılabilmesi için etkin glisemik kontrolün sağlanması gerekmektedir (47).

Diyabetin makrovasküler veya mikrovasküler komplikasyonları vardır. Diyabetin makrovasküler komplikasyonlarında etkilenen organların damarlarında diffüz daralmalar oluşur. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, renovasküler hastalık, periferik damar hastalığı ve ayakta ülser gelişmesi başlıca makrovasküler komplikasyonlardır (48). Yüksek glisemi düzeyleri damar endotelinde hasar yapar ve mikrovasküler dolaşımı regüle eden endotele bağımlı nitrik oksit (NO) seviyesini azaltır. NO seviyesinin düşmesi mikrovasküler dolaşımı da etkileyecektir (49).

DM'li hastalarda vasküler komplikasyonların gelişmesiyle proteinler üzerinde glikasyon son ürünlerinin birikmesi arasında ilişki vardır. Önemli bir antioksidan olan süperoksit dismutaz enzimi glikasyon ile inhibe olur. Ayrıca, oksidan koşullar NO seviyesini azaltırken, endotelin-1 sentezini artırırlar. Bunun sonucunda hücresel ve dokusal düzeyde lipid peroksidayonu ve vazokonstrüksiyonda artış meydana gelir (50).

Diyabetin ilerleyen dönemlerdeki vasküler komplikasyonları hiperglisemi ile önemli oranda ilişkilidir. Konu ile ilgili yapılan bilimsel araştırmalarda mikrovasküler komplikasyonu az olan hastaların glisemik kontrollerinin daha iyi olduğu ifade edilmiştir (51). Hem tip 2 hem de tip 1 diyabette Mikrovasküler diyabet

komplikasyonlar sıklıkla görülebilir. Vasküler sistem uzun süre devam eden kronik hastalıklarda deforme olarak fonksiyonlarını yapamaz hale gelirler. Bu hasarlar başta kapiller damarlar olmak üzere arteriolleri ve diğer vasküler membran ve yapıları kapsar (49,52).

Diyabetik ayak ise, diyabetin kronik, mikrovasküler bir komplikasyonu olan nöropati ve yine diyabetin komplikasyonu sonucu meydana gelen iskemi zeminine, enfeksiyon ve aşırı basınç yükünün de eklenmesiyle meydana gelen, organ kaybına götürülebilen, sosyal ruhsal, bedensel ekonomik yönden ayrıcalığı olan bir komplikasyondur (53)

Vasküler inflamasyondaki artış diyabetik ayakta vasküler yapılardaki düz kas ve endotel hücrelerinde hasarlar oluşturur. Bunlara ek olarak tromboz ile fibrinolizis arasındaki denge de bozulmuş olur. Sonuç olarak kollajen, fibronektin, glikoprotein gibi destek dokusu miktarında artış meydana gelir (54).

Diyabetik ayakta damar endotelinin özellik ve yapısı bozularak dolaşım sisteminde bozukluklar meydana gelmektedir. Ayrıca alkol ve sigara kullanımı gibi faktörler de endotel yapının bozulmasına sebep olur. Metabolik kontrolun yetersiz olması ise hiperglisemiye; "bu da antiagregan etkili prostasiklinlerin yapımında azalmaya neden olmakta, trombositlerde tromboksan A2 sentezi artmakta, buna bağlı trombositlerin agregasyon ve adezyonu belirginleşmektedir" (55)

Adropinin endotel üzerindeki rolü bilinmektedir. Önceki yıllarda, adropinin endotel yapı ve fonksiyonu üzerinde koruyucu rolü olduğunu gösteren birtakım çalışmalar yapılmıştır. Fakat bildiğimiz kadarıyla diyabetik ayak ile adropin arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma yoktur. Bu çalışma ile tip 2 dm nin bir komplikasyonu olan diyabetik ayak hastalarında meydana gelen endotel disfonskiyonu ile serum adropin düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Sonuçlar incelendiğinde katılımcıların yaş ortalaması hasta gruplarına göre istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması vaka grubundan daha yüksektir.

Çalışmamızda serum adropin düzeyi ortalaması tip 2 dm hastalarından diyabetik ayağı olan (vaka) ve olmayanlar (kontrol) arasında istatistiksel olarak

anlamlı farklılık göstermiştir Diyabetik ayağı olan vaka grubu hastalarının adropin düzeyi ortalaması diyabetik ayağı olmayan kontrol grubu hastalarına göre oldukça düşüktür. Bu durum bize diyabetin bir komplikasyonu olan diyabetik ayak hastalarındaki endotel disfonskiyou ile düşük adropin düzeyi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalar ile, adropin molekülünün endotel üzerinde koruyucu görevi olduğu gösterilmiştir. Adropinin, damar duvarı endotelinde vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör-2 ve fosfatidil inositol-3-fosfat kinaz yolunu aktive ederek ve endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesini arttırarak nitrik oksit (NO) sekresyonuna katkıda bulunduğu, indirekt etki ile damar duvarında vazodilatasyon yaptığı saptanmıştır. Yine Lovren ve ark.yaptığı hayvan deneyi çalışmasında, iskemi gelişmiş dokuya sentetik adropin molekülü injekte etti ve adropinin reperfüzyon sağlayarak dokuda iyileşme yaptığını gösterdi.

İleri yaş, endotel disfonksiyonu için risk faktörüdür. Diyabetik ayak hastalığı bulunan vaka grubundaki hastaların yaş ortalaması kontrol grubu hastalara göre daha düşük olmasına rağmen vaka grubunda endotel disfonksiyonu bulunması, adropin düzeyi düşüklüğü ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi daha kuvvetli düşündürmektedir.

Kumar ve ark. yaptıkları bir insan çalışmasında, obez olan kişilerde obez olmayan kişilere göre serum adropin seviyesinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Yaptıkları başka bir çalışmada adropin eksikliğinin, artmış yağ dokusu ve insülin direnciyle ilişkisini bulmuşlardır. Ve bu çalışma sonucunda adropin molekülünün glikoz metabolizması, insülin direnci, lipid metabolizması bozukluğu ve metabolik sendromla ilişkisi üzerinde durmuşlardır. Çalışmamızda ise VKİ ortalaması kontrol grubunda daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Bilindiği üzere obezite ve VKİ yüksekliğinin damar ve endotel yapı üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada diyabetik ayak hastalığı bulunan vaka grubunda VKİ daha düşük olmasına rağmen endotel disfonksiyonu bulunması, bize adropin düzeyi düşüklüğü ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi daha kuvvetli düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışmada yapılan test sonucuna göre, hasta gruplarında diyabet yaşı açısından anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, vaka grubu hastalarının

glukoz ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Diğer yandan HBA1C değeri ortalaması vaka grubu için daha yüksek ve istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı farklılaştığı saptanmıştır. Ve kontrol grubu hastalarının %30,0'unun, vaka grubu hastalarının %60,0'ının insülin kullandığı görülmüştür. Diyabetik ayak rahatsızlığı olanların daha fazla insülin kullandıklarını söyleyebiliriz. Kontrol grubu hastalarının tamamının ve vaka grubu hastalarının %77,5'inin oral anti diyabetik ilaç kullandığı görülmüştür. Diyabetik ayak rahatsızlığı olmayan kontrol grubu hastalarının daha fazla oral anti diyabetik ilaç kullandıklarını söyleyebiliriz. Çalışmadaki bu durumun diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinin doğal seyrine uygun oluğu görülmektedir. Diyabetik ayağı bulunan vaka grubunda insülin tedavisinin daha fazla kullanımı komplikasyon varlığı ve glukoregülasyonun kötü oluşu ile ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmada, HDL ortalama değeri kontrol ve vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. HDL değeri ortalaması Vaka grubunda daha düşük tespit edilmiştir. Bu konuda daha önce Kumar ve ark. yaptığı adropin düzeyi ile metabolik sendrom ilişkisini inceleyen çalışma ile benzer sonuçlar elde ettik. Ancak çalışmamızda LDL ve Trigliserit değerlerinde hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemişir.

Çalışmanın kısıtlılığı; yapılan bu çalışmada adropin seviyesini daha düşük saptadığımız vaka grubunda HDL düzeyinin daha düşük olduğunu gördük. Bu durum serum adropin seviyesi düşüklüğü ile ilişkilendirilebilir. Ancak vaka grubundaki hastaların glukoregülasyonun daha kötü olduğu ve yüksek kan glikoz düzeyleri ile lipit metabolizması bozukluğu arasındaki ilişki düşünüldüğünde, HDL düzeyi düşüklüğünün sebebinin kötü glukoregülasyon durumu olduğu düşünülebilir. Ayrıca adropin düzeyini daha düşük saptadığımız vaka grubunda, endotel disfonksiyonu için risk faktörü olan yüksek HBA1C ve kan glikoz düzeylerinin görülmesi çalışmamızın zayıf yönlerinden biridir.

SONUÇ

Sonuç olarak, diyabet ve onun bir komplikasyonu olan diyabetik ayak hastalığı toplumda sık görülen, önemli sağlık sorunlarıdır. Günümüzde diyabet ve komplikasyonları için yeni tedavi ajanları üzerinde çalışılmaktadır. Adropin son dönemlerde üzerinde sık çalışılan, insülin cevabı ve enerji dengesinin korunması ile ilişkili bir peptid hormondur. Yaptığımız bu çalışmada diyabetik ayak hastalığında oluşan endotel disfonksiyonu ile serum adropin düzeyi düşüklüğünün ilişkili olduğunu saptadık. Adropin düzeyinin endotel disfonksiyonunu göstermede bir marker olarak kullanılabilmesi, cut-off aralığının belirlenmesi ve serum adropin düzeyini arttırmaya yönelik tedavilerin kullanılabilirliği için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2014;37(1):S81-S90.
2. World Health Organization. Global report on diabetes: World Health Organization; 2016.
3. Kumar GK, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN. Identification of adropin as a secreted factor linking dietarymacronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. Cell Metab 2008; 8: 468–481.
4. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. Obesity (Silver Spring) 2012; 20: 1394–1402
5. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. J Perinat Med 2013; 41: 375-380.
6. Kalpakçı P, Sezer RE, Yılmaz S, Öztürk H, Erturhan S. Cumhuriyet üniversitesi hastanesinde 2007-2012 döneminde diyabetik ayağa bağlı operasyon olan hastaların özellikleri ile yaş ve cinsiyetin diyabetik ayak operasyonlarını tahmin ettirici etkisi. Türk Aile Hek Derg 2014; 18(2): 54-57.
7. Yalın TY, Küçükaslan M. Endotel Disfonksiyonu Pam Tıp Derg 2011;4(3):152-157
8. Katusic ZS. Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. Free Radic Biol Med. 1996
9. Wu L,Fang J,Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C. Low serum adropın is associated with coronary atherosclerosis in type 2 dıabetic and non-diabetic patients.Clin Chem Lab Med 2013;9:1-8.
10. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas - 8th Edition. International Diabetes Federation; 2017.
11. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd edition. International Diabetes Federation Publ, Brussels, 2006.

12. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: Georgia, 2007: 4.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccağ N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-II). Eur J Epidemiol 2013; 28: 169-180.
14. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. Diabetes Care 1998; 21: 518–524.
15. Burant CF. Tip 2 Diyabetin Tıbbi Tedavisi. Amerikan Diyabet Cemiyeti. Uzel B (Çevirmen) s.3-15, İstanbul, Sigma Publishing Danışmanlık ve Organizasyon 2004: 3- 15
16. Bennett Peter H, Knowler WC. Joslin' s Diabetes Mellitus. Yumuk V (Çeviri Editörü), Tanyolaç S (Çeviren) s.331-338, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
17. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2017;40(1):11-24.
18. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2017.
19. Börü ÜT, Alp R, Sargın H, Koçer A, Sargın M, Lüleci A, Yayla A. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. Endocr J 2004; 51: 563-567.
20. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Commitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 5-20.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013; 36: 67-74.
22. You WP, Henneberg M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. BMJ open diabetes research & care 2016;4(1): 000161.

23. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. World journal of diabetes. 2017;8(12):489-511.
24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu Ankara: Miki Matbaacılık 2013; 128-129
25. Morbach S, Furchert H, Gröblinghoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-Term Prognosis of Diabetic Foot Patients and Their Limbs: Amputation and death over the course of a decade. Diabetes Care 2012; 18.
26. Levin ME. Foot lesions in patients with diabetes mellitus. End Met Clin North Amer 1996; 25: 447-462.
27. BresaterLE, Welin L, Romanus B: Foot pathology and risk factors for diabetic foot disease in elderly men. Diabetes Res Clin Pract 1996; 32: 103-9.
28. Bennett P.T, Stocks AE, Wh/ttam DJ: Analysis of risk factors for neuropathic foot ulceration in diabetes mellitus. J Anı Pediatr Med Assoc 1996: 86: 112-6.
29. Şensoy N, Gençoğlan G. Tip II diyabetli hastalarda deri bulgularının vücut kitle indeksi ve HbA1c ile ilişkisi. Anatol J Clin Investig 2009; 3(4): 213-217.)
30. Boulton AJM: The importance of abnormal foot pressure and gait in the causation of foot ulcers. in Connor H, Boulton AJM, \wards JD edts. The Foot in Diabetes, John Wiley & Sons 1987, pp. 11-21
31. Laing P. The development and conıplications of diabetic foot ulcers. Am J Surg 1998Aug 176 (Suppl 2A): 11-19
32. Eren Z. Davutoğlu M, Ulay M, Özsoy Z, Olcay E. Bayca 1. Diabetik ayak infeksiyonları. Türk Diyabet Yıllığı 1998-99: 323-327
33. Veves A, Manes C, Murray HJ: Painful neuropathy and foot ulcerations in diabetic patient. Diab Çare 1993; 16: 1187-89.
34. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML; Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: A prospective randomized multicenter clinical trial. Diabetes Care 2001;24(2):290-295
35. Meggitt B. Surgical management o□the diabetic foot. Br J Hosp Med 1976;16:227-332.

36. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981;2(2):64-122.

37. Brodsky JW. Outpatient diagnosis and management of the diabetic foot. *Instr Course Lect* 1993;42:121-139.))

38. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. J Investig Med 2013; 61: 1161-1164.

39. Kuloglu T, Aydin S. Immunohistochemical expressions of adropin and ınducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-ınduced experimental diabetes. Biotech Histochem 2014; 89: 104-110.

40. Butler AA, Tam S, Stanhope Kl, Wolfe M, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3783- 3791.

41. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocininduced diabetes Mol Cell Biochem 2013; 380: 73-81.

42. Schram JC, Dinh T, Vevas A. Microvascular changes in the diabetic foot. Int J Low Extreme Wounds 2006;5:149–59.

43. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. Circulation 2010; 122: 185–192

44. Vermeltfoort IA, Raijmakers PG, Riphagen II, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A,Teule GJ. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. Clin Res Cardiol 2010; 99: 475–481.

45. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. Cardiovasc Ther 2013; 31: 174-178.

46. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı 2001; 69-85

47. Olgun N, Eti Aslan F, Coşansu G, Çelik S. Diabetes mellitus. "Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım" içinde. (ed) Karadakovan A, Aslan FE. Adana, Nobel Tıp Kitabevi, 2010;829-864

48. Satman İ. Diabetes mellitus: Giriş, sekonder komplikasyonlar. Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2010; 3(1): 1-5.
49. Baykin JV Jr, Baylis C, Allen SK, Humphries YM, Shawler LG, Sommer VL, et al. Treatment of elevated homocysteine to restore normal wound healing. A possible relationship between homocysteine, nitric oxide, and wound repair. Adv Skin Wound Care 2005; 18(6): 297-300.
50. Busch M, Franke S, Ruster C, Wolf G. Advenced glycation end-products and the kidney. Eur J Clin Invest 2010; 40(8): 742-755
51. Pugh JA, Medina RA, Cornell JC. NIDDM is the major cause of diabetic endstage renal disease. More evidence from a tri-ethnic community. Diabetes 1995; 44: 1375-1380
52. Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. Vasc Health Risk Manag 2007; 3(1): 65-76.
53. Slovenkai MP:Foot problems in diabetes. Med Clin North Am 1 998: 82: 949- 71
54. Erbaş T. Diyabet ve sinir sistemi. İçinde: İmamoğlu Ş, editör. Diabetes mellitus 2009 –Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. p.363–94
55. Kerr M, Rayman G, Jeffcoate WJ. Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England. Diabet Med 2014;31(12):1498–504

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yunus Emre YAYMAN

Doğum yeri ve tarihi: HATAY – 11.12.1991

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Yapıldı

İletişim adresi ve telefonu:yunusemreyayman@hotmail.com 05303769878

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2009-2015 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

2005-2009 İstiklal Makzume Anadolu Lisesi

1997-2005 Mithatpaşa İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

Tıpta Uzmanlık Öğrencisi 2016-halen

IV- Mesleki Deneyimi

SBÜ İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (Mart 2016-halen)

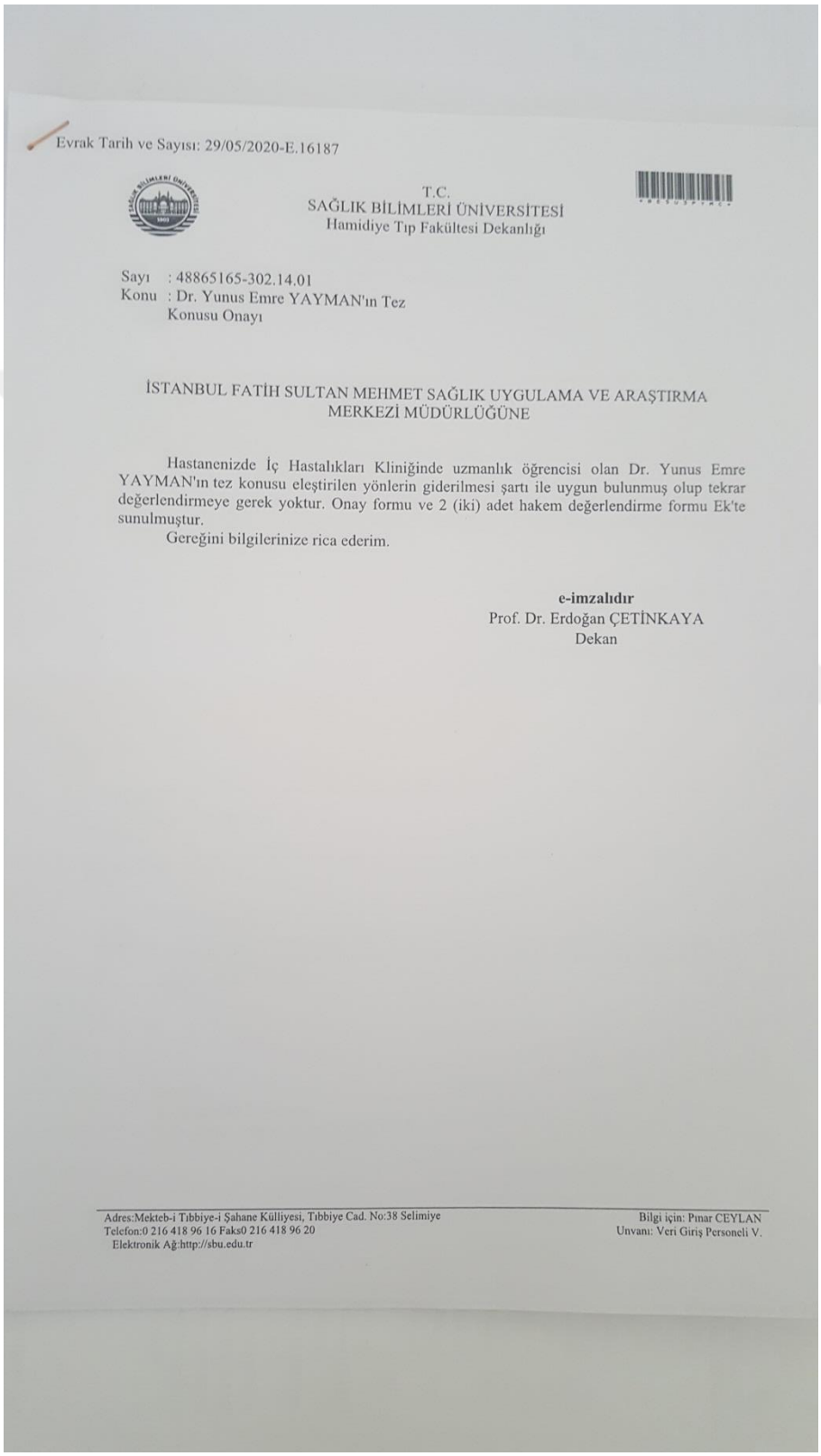
Hatay Yayladağ Devlet Hastanesi (Kasım 2015-Mart 2016)

VI- Diğer Bilgiler

1. 20. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi - Acil Dahiliye ve Yoğun Bakım Kursu
2. 16. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi
3. 17. Ulusal Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar Kongresi

EKLER

EK 1: TEZ KONUSU ONAY FORMU



Evrak Tarih ve Sayısı: 29/05/2020-E.16187

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Yunus Emre YAYMAN'ın Tez Konusu Onayı

İSTANBUL FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde İç Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Yunus Emre YAYMAN'ın tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA
Dekan

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:0 216 418 96 16 Faks0 216 418 96 20
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Pınar CEYLAN
Unvanı: Veri Giriş Personeli V.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	YUNUS EMRE YAYMAN
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	FATİH SULTAN MEHMET SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	27.05.2020
Karar No:	335
Tez Konusu:	( ) Uygundur. (x) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	YUNUS EMRE YAYMAN
Kurumu	FATİH SULTAN MEHMET SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	**Diyabetik ayak hastalarında serum adropin düzeyi tayini**
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	**Uygun**
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	**Uygun**
3-Araştırma amacı (Objectives)	**Uygun**
4-Hipotez (Hypothesis)	**Uygun**
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	**Uygun**
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	**Uygun**
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	**Uygun**
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	**Uygun**
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	**Uygun**
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	**Uygun**
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	**Uygun**
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	**Uygun**
13- Anahtar kelimeler (Key words)	**Uygun**
Hakemin kararı	**(X) Tez konusu uygundur.** **(…….) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **(…….) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **(…….) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	**Doç Derun Taner Ertuğrul, SBU Keçiören EAH 25.5.2020**

Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

****Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.***

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	YUNUS EMRE YAYMAN
Kurumu	FATİH SULTAN MEHMET SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	**'Diyabetik Ayak Hastalarında Endotel Disfonksiyonunu Belirlemede Serum Adropin Düzeyinin Rolü ' Şeklinde daha tanımlayıcı ve çalışmayı kapsayıcı bir başlık seçilmelidir.**
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	**Uygundur.**
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	**Özet Literatür bilgisi ışığında Adropin'nin fonksiyonları , endotel hasarındaki rolü , Diyabetik ayaktaki endotel hasarının patofizyolojisi ve araştırma gerekçesi detaylandırılmalıdır.**
3-Araştırma amacı (Objectives)	**Araştırmanın Amaçları birincil ve ikincil sonlanım noktalarına göre detaylandırılmalıdır.**
4-Hipotez (Hypothesis)	**Uygundur.**
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	**'Prospektif Kohort Çalışması ' olarak değerlendirilmelidir.**
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	**Uygundur.**
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	**Çalışmaya dahil edilecek/ çıkarılacak hastaların kriterlerinin detaylandırılması (yaş aralığı , çalışmaya alınancak diyabetik ayak olan hastaların tanımı , periferik arter hastalığı açısından bakılacak parametreler vb. gibi) daha uygundur.**
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	**Araştırmanın birincil ve ikincil sonuçları detaylandırılmalıdır.**
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	**Uygundur.**
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	**Uygundur.**
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	**Yapılacak istatistiksek analizler ve kullanılacak değişkenler özetlenmelidir.**
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	**Uygundur.**
13- Anahtar kelimeler (Key words)	**Uygundur**
Hakemin kararı	**(…….) Tez konusu uygundur.** **(……X….) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **(…….) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **(…….) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	**Doç Dr Mehmet Sinan Dal** **SBÜ Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH** **08.05.2020**

**Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

***Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.*