



T.C

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİOSMANPAŞA
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

AİLE HEKİMLİğİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
DİYABETİK AYAK ÜLSERİ RİSKİNİN ARAŞTIRILMASI VE
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr. Müzeyyen şALVA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2022



T.C

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİOSMANPAŞA
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

AİLE HEKİMLİğİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
DİYABETİK AYAK ÜLSERİ RİSKİNİN ARAŞTIRILMASI VE
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr. Müzeyyen ŞALVA

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Okcan BASAT

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım 3 yıl boyunca engin tıbbi bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam, tez danışmanım ve Aile Hekimliği Klinik ve Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Okcan BASAT'a sonsuz saygıyla teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında emeğini, desteğini ve yardımlarını bir an bile benden esirgemeyen Uzman Dr.Sibel TUNÇ KARAMAN'a

Eğitim hayatım boyunca yolumun kesiştiği tüm hocalarım, uzman hekimler, asistan arkadaşlarım ve yardımcı sağlık personeline,

Yaşamım boyunca bana destek olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI	3
2.2. DİYABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.3. PATOFİZYOLOJİ VE SINIFLAMA	5
2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	7
2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	7
2.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	8
2.3.4. Spesifik Diyabet Tipleri	9
2.4. TARAMA YÖNTEMLERİ	9
2.4.1. Tip 1 DM Tarama Endikasyonları	9
2.4.2. Tip 2 DM Tarama Endikasyonları	10
2.4.3. Gestasyonel Diyabet Taraması	10
2.5. DİYABETES MELLİTUS SEMPTOMLARI	11
2.6. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ	12
2.7. DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI	13
2.7.1. Diyabetik Ketoasidoz	13
2.7.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum	13
2.7.3. Laktik Asidoz	13
2.7.4 Hipoglisemi	14
2.8. DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI	14
2.8.1 Makrovasküler Komplikasyonlar	15
2.8.1.1. Koroner arter hastalığı	15
2.8.1.2. Serebrovasküler hastalıklar	15
2.8.1.3. Periferik arter hastalığı	15
2.8.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	15
2.8.2.1. Diyabetik retinopati	15
2.8.2.2. Diyabetik nefropati	16
2.8.2.3. Diyabetik nöropati	16

2.8.2.4. Diyabetik ayak ülseri	17
2.8. DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ	20
2.8.1. Tip 1 DM Tedavisi	20
2.8.2. Tip 2 DM tedavisi.....	21
2.8.2.1. Biguanidler:	21
2.8.2.2. İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar:	21
2.8.2.3. Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar:	22
2.8.2.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri (AGİ):.....	22
2.8.2.5. İncretin Bazlı İlaçlar:	22
2.8.2.6. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler):.....	23
2.8.2.7. İnsülin:	23
2.8.2.8. Tıbbi Beslenme Tedavisi :	25
2.8.2.9. Egzersiz :.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. ETİK KURUL İZNİ:	26
3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ:	26
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:	26
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ:	26
3.5. HASTA BİLGİ FORMU ÖZELLİKLERİ:	27
3.6. KISA DİYABETİK AYAK ÜLSERİ RİSKİ KONTROL LİSTESİ.....	27
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	52
6. KISITLILIKLAR	60
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
8. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR

DAÜ:	Diyabetik Ayak Ülseri
DM:	Diyabetes Mellitus
DAÜRKL:	Kısa Diyabetik Ayak Ülseri Riski Kontrol Listesi
APG:	Açlık Plazma Glukozu
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DNP:	Diyabetik Nöropati
UDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
GDM:	Gestasyonel Diyabet
ICA:	Adacık Stoplazmik Antikoru
IAA:	İnsülin Otoantikörleri
Anti-GAD:	Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
PG:	Plazma Glukozu
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
HHD:	Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
LA:	Laktik Asidoz
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
PAH:	Periferik Arter Hastalığı
DR:	Diyabetik Retinopati
NPDR:	Non Proliferatif Diyabetik Retinopati
PDR:	Proliferatif Diyabetik Retinopati
DN:	Diyabetik Nefropati
GİS:	Gastrointestinal Sistem
AGİ:	Alfa Glukozidaz İnhibitörleri
TPG:	Tokluk Plazma Glukozu

PPG: Postprandiyal Plazma Glukozu

HT: Hipertansiyon

HL: Hiperlipidemi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1 Dünya geneli 2021-2045 arası Diyabetes Mellitus'lu hasta sayısı tahminleri	4
Şekil-2. Erkeklerde ve kadınlarda diyabet prevalansı (20-79 yaş), 2021	4
Şekil-3 2021'de yaş grubuna göre yetişkinlerde (20-79 yaş) diyabetli kişi sayısı (sütunlar) ve 2045'te yaş grupları arasında tahmini yaygınlık (siyah çizgi)	5
Şekil-4. Farklı nöropati tiplerinin vücutta dağılımı	17



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1.Diyabetes Mellitus'un etyolojik sınıflaması	6
Tablo-2. Diyabet riski yüksek bireyler	10
Tablo-3. Gestasyonel DM tanı kriterleri	11
Tablo-4 : DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	12
Tablo-5. PEDIS Sınıflaması	19
Tablo-6. Wagner Sınıflaması	19
Tablo-7 Bazal bolus rejimde kullanılan bazı insülin preparatları	24
Tablo-8 Glisemik Hedefler	24
Tablo-9. Katılımcıların sosyodemografik ve tıbbi özelliklerine yönelik verilerin dağılımı.	29
Tablo-10. Katılımcıların DM hastalığına ilişkin bilgilerinin dağılımının incelenmesi ..	30
Tablo-11. Katılımcıların laboratuvar incelemeleri ve antropometrik ölçümlerine yönelik verilerin incelenmesi	31
Tablo-12. Katılımcıların DAÜRKL toplam skoruna göre risk gruplarının sosyodemografik ve tıbbi özelliklerine yönelik verilerin dağılımı.	32
Tablo-13. Katılımcıların DAÜRKL toplam skoruna göre risk gruplarının DM hastalığına ilişkin bilgilerinin dağılımının incelenmesi	33
Tablo-14. Katılımcıların DAÜRKL toplam skoruna göre risk gruplarının laboratuvar incelemeleri ve antropometrik ölçümlerine yönelik verilerin incelenmesi	34
Tablo-15. Çeşitli değişkenler ile DAÜRKL toplam skoruna göre risk gruplarının karşılaştırılması	35
Tablo-16. DAÜRKL sorularına verilen cevapların dağılımlarının incelenmesi	36
Tablo-17. Katılımcıların mevcut ayak bulgularının dağılımının incelenmesi.	37
Tablo-18. DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon sonuçlarının incelenmesi.	38
Tablo-19. DAÜRKL toplam skorlarının sosyodemografik ve tıbbi özellikler açısından karşılaştırılması.	40
Tablo-20. Cinsiyete göre DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon	42
Tablo-21. Sigara kullanımına göre DAÜRKL toplam skorları ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki korelasyon	43
Tablo-22. DM tedavisine göre DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon	45

Tablo-23. DM Dışı Kronik Hastalık Varlığına göre katılımcıların DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon.	46
Tablo-24. Son bir yıl içinde hastaneye yatış öyküsüne göre katılımcıların Kısa DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon.	47
Tablo-25. Diyetle dikkat etme durumlarına göre katılımcıların DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon.	49
Tablo-26. Tedaviye uyum durumlarına göre katılımcıların DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon.	51



ÖZET

Giriş ve Amaç: Diyabetik ayak ülseri (DAÜ), Diyabetes Mellitus (DM)'un ekstremitte kaybı gibi ciddi sonuçlara neden olabilen bir komplikasyonudur. Bu çalışmada; Tip 2 DM'lu hastaların DAÜ riskini araştırmak ve etkileyen faktörleri incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma; tek merkezli, prospektif, analitik bir araştırma olarak planlandı. Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne 30 Kasım-5 Nisan 2022 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri hastalardan en az 1 yıldır Tip 2 DM tanısı olan ve bilinen DAÜ olmayanlar ile gerçekleştirildi. Verilerin elde edilmesinde; Hasta Bilgi Formu ve Kısa Diyabetik Ayak Ülseri Riski Kontrol Listesi (DAÜRK) kullanıldı. 10gr Semmes-Weinstein monofilaman testi ile duyu değerlendirmesi yapıldı. Antropometrik ölçümler ile açlık plazma glukozu (APG), HbA1c, üre, kreatinin ve CRP düzeyleri kaydedildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS25 programı kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 150 kişinin yaş ortalaması $60,37\pm10,56$ yıl olup (min:33-max:88), %62,7'si (n=94) kadındı. Ortalama DM süresi $10,19\pm6,78$ yıl (min:1-max:35), APG $202,38\pm91,63$ (min:64-max:620) mg/dl, HbA1c $8,97\pm2,31$ (min:5,40-max:15,30) idi. DAÜRK'den alınan toplam puan $1,81\pm1,42$ (min:0-max:6) idi. 17 kişinin (%11,3) DAÜRK skoru ≥ 4 idi. DAÜRK skoru erkeklerde, DAÜ dışında bilinen komplikasyonu olanlarda ve ek ilaç kullanımı olanlarda daha yüksekti ($p=0,037$; $p<0,001$; $p=0,024$, sırasıyla). DAÜRK skoru ile yaş, DM süresi, üre, kilo, bel çevresi ve kalp hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı ($p=0,002$; $p<0,001$; $p=0,014$; $p=0,046$; $p=0,026$; $p=0,025$, sırasıyla). APG, HbA1c, kreatinin, CRP, BKİ ve kan basıncı değerleri ile DAÜRK skoru arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada; Tip 2 DM'da erkek cinsiyet, komplikasyon varlığı, yaş, hastalık süresi, kilo, bel çevresi ve kalp hızı DAÜ açısından risk faktörü olarak saptandı. Hastalarla sıkı temas noktası olan birinci basamak hekimlerine rutin ayak muayenesi yapılması ve DAÜ' ne yönelik risk değerlendirmesi sonucu riski yüksek saptananların ilgili merkezlere yönlendirilmesi açısından büyük sorumluluk düşmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Diyabetik Ayak Ülseri, Diyabetik Ayak Ülseri Riski Kontrol Listesi, komplikasyon

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Diabetic foot ulcer (DFU) is a complication of Diabetes Mellitus (DM) that can cause serious consequences such as limb loss. This study aimed to examine the DFU risks and affecting factors in patients with Type 2 DM.

Method: This study was designed as a single-center, prospective, analytical study. The study was conducted with patients aged 18 and over who applied to the Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital Family Medicine Outpatient Clinic between November 24-April 5, 2022, who had type 2 DM for at least 1 year and with no known DFU. To obtain data, the Patient Information Form and the Brief Diabetic Foot Ulceration Risk Checklist (BDURC) were used. 10g Semmes-Weinstein monofilament test was used for sensory assessment. Anthropometric measurements, fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, urea, creatine, and CRP levels were recorded. IBM SPSS25 was used in the statistical analyses. $p < 0.05$ was accepted as the significance level.

Findings: The mean age of the 150 people included in the study was 60.37 ± 10.56 years (min:33-max:88), and 62.7%(n=94) were women. The mean DM duration was 10.19 ± 6.78 years (min:1-max:35), APG was 202.38 ± 91.63 (min:64-max:620) mg/dl, and HbA1c was $8.97\% \pm 2.31$ (min:5.40-max:15.30). The total score obtained in the BDURC was 1.81 ± 1.42 (min:0.00- max:6.00). 17 people (11.3%) had a score of ≥ 4 . The BDURC score was higher in men, in those with known complications other than DFU, and those with additional medication use ($p=0.037$; $p<0.001$; $p=0.024$, respectively). A statistically significant positive relationship was found between the BDURC score and age, DM duration, urea, weight, waist circumference and heart rate ($p=0.002$; $p<0.001$; $p=0.014$; $p=0.046$; $p=0.026$; $p=0.025$, respectively). No significant relationship was found between APG, HbA1c, creatine, CRP, BMI, and blood pressure values and the BDURC score.

Conclusion: In this study, male gender, presence of complications, age, duration of the disease, weight, waist circumference, and heart rate were determined to be risk factors in Type 2 DM patients in terms of DFU. Primary care physicians, who have close contact with patients, have a great responsibility in performing routine foot examinations and referring those who are found to be at high risk as a result of the risk assessment for DFU to the relevant centers.

Keywords: Diabetes Mellitus, diabetic foot ulcer, diabetic foot ulcer risk control list, complication

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), kan glukozunu düzenleyen insülin hormonunun mutlak veya göreceli eksikliği sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; 21. yüzyılın en hızlı büyüyen küresel sağlık sorunlarından biri olan DM ve DM'e bağlı komplikasyonlar nedeniyle her yıl yaklaşık 3,4 milyon kişi kaybedilmektedir (1). 2021 senesi itibariyle Dünya genelinde yaklaşık 537 milyon tanı konmuş DM hastası olup 2045 yılında bu rakamın 783 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde ise 2021 yılında 20-79 yaşları arasında DM tanısı almış yaklaşık 9 milyon hasta bildirilmiştir (2).

DM' lu hastalarda kontrolsüz plazma glukoz seviyelerine bağlı olarak birçok sistem, organ ve dokuda "komplikasyon" adı verilen hasarlar ortaya çıkabilir. Hipergliseminin akut dönemde ortaya çıkan sonuçları olabileceği gibi uzun vadede de organ sistemleri üzerine etkileri ortaya çıkabilir. DM komplikasyonları mortaliteyi, morbiditeyi ve dolayısıyla sağlık maliyetlerini artırmakla beraber hastaların yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır (3)

Diyabetik ayak ülseri (DAÜ), DM'e bağlı ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan diyabetik nöropatinin (DNP) klinik belirtilerinden biridir. DNP ve farklı derecelerde periferik vasküler hastalık ile ilişkili ülserasyon, enfeksiyon ve/veya kangren gibi ayağın yapısal veya fonksiyonel değişiklikleri ile karakterizedir (4).DM hastalarında DAÜ görülme riski yaklaşık %15-25'dir. Takip eden beş yıl içinde tekrar etme ihtimali ise %50-70'e yükselmektedir. Dünya çapında travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının %25-90' ı DAÜ ile ilişkilidir (5).

DAÜ; dünya çapında 40-60 milyon civarı DM hastasını etkilemektedir (2). Tedavisi güç bir durum olup hastanede kalışa en çok neden olan DM komplikasyonudur. Kronikleşen ülserler ve sebep olduğu ekstremitte kayıpları iş gücü kaybına, sakatlıklara, psikososyal travmaya, yaşam kalitesinde azalmaya ve sağlık bakım maliyetinin artmasına neden olur (6).

Yaşam süresinin uzaması ve DM ile yaşanan yılların artması ekstremitte amputasyonlarına kadar ilerleyebilecek bir komplikasyon olan DAÜ'nin gelişme riskini artırmaktadır. Oluşan yaraların erken farkedilip iyileştirilmesi ya da enfekte olmuş yaralara uygun tedavinin başlanması ile gelişmiş DAÜ'nin olası ağır sonuçları

önlenebilir. DAÜ' nin henüz ortaya çıkmadan önlenmesi ise DM hastalığının kontrol altına alınması ve uygun ayak bakımının sağlanmasına yönelik eğitimlerin verilmesiyle başarılabılır (6) Rutin yapılan ayak muayenesi ve DAÜ' ne yönelik risk değerlendirmesi ile riski yüksek saptanan hastaların daha sık takip edilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda hastalar ile sıkı temas noktası olan birinci basamak hekimlerine büyük sorumluluk düşmektedir. (7)

Bu çalışmada; Tip 2 DM tanısı olan hastaların DAÜ riskini araştırmak ve etkileyen faktörleri incelemek amaçlanmıştır. Riski yüksek saptanan hastaların ileri değerlendirme için ilgili birime yönlendirilmesi planlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

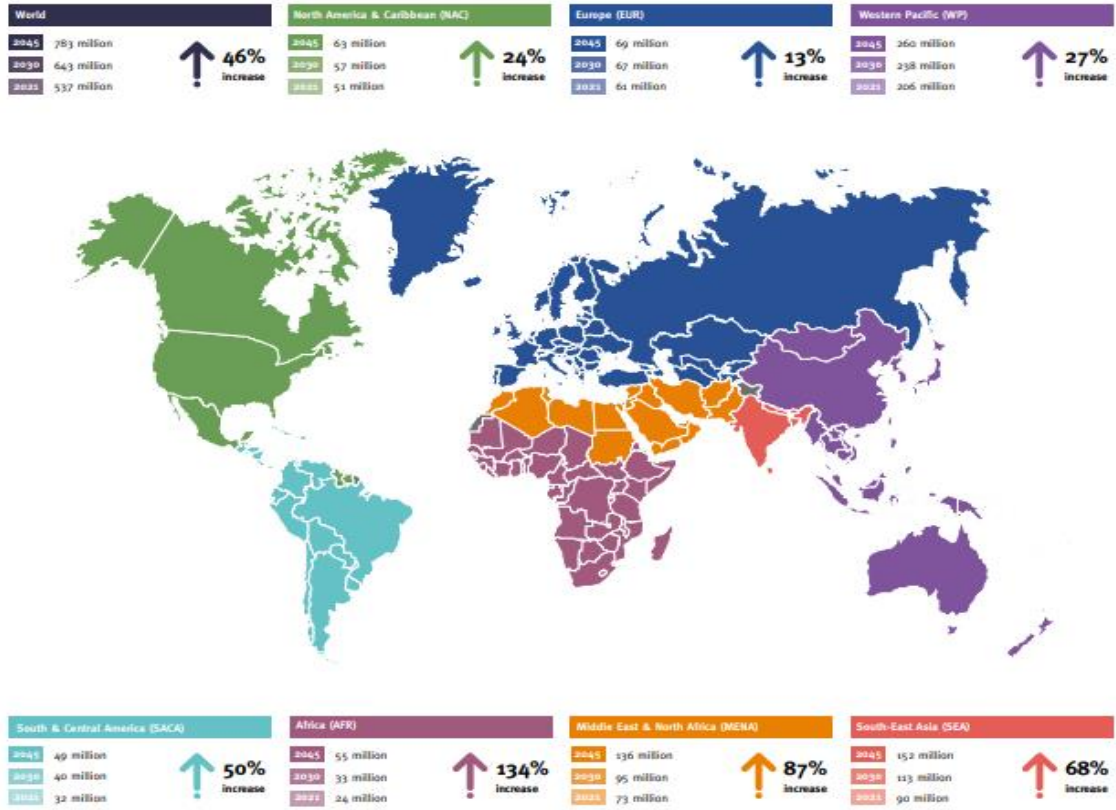
2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI

DM, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (8)

2.2. DİYABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ

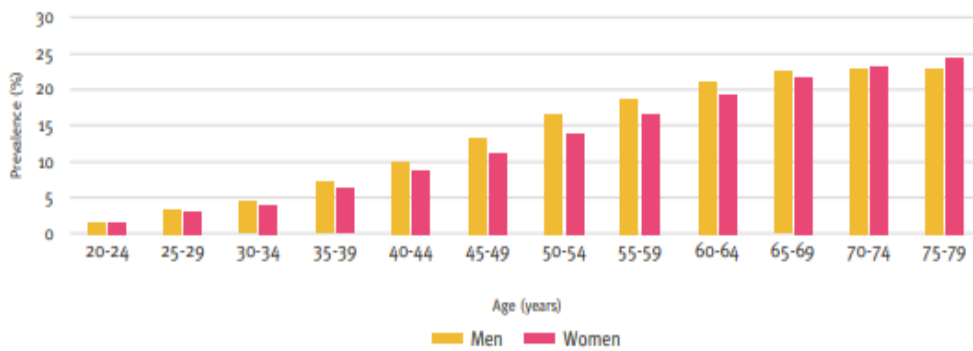
DM, milattan önce 1500 ‘lü yıllardan beri bilinen kronik bir hastalıktır. (1) DSÖ’ ne göre her yıl yaklaşık 3,4 milyon kişi DM’e ve DM komplikasyonlarına bağlı nedenlerle kaybedilmektedir. UDF’ na göre ise 2021 yılında 6,7 milyon kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (1)(2)

DM, bulaşıcı bir hastalık olmadığı halde 2000’li yıllardan bu zamana kadar salgın boyutunda artış gösterdiği için DSÖ tarafından “epidemik” hastalık olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda tüm dünyada artış devam ettiği için diyabet pandemisinden de söz edilebilmektedir. 2000’li yıllardan bu yana dünya genelinde diyabet epidemiyolojisi ile ilgili veriler toplanmaktadır. UDF’na göre 2021 yılı itibarıyla 20-79 yaş arası DM prevalansı %10,5 olup, 537 milyon erişkin DM hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. DM tanılı hastaların %80’inin düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı bildirilmiştir. UDF’nin tahminlerine göre 2045 yılına gelindiğinde DM’li hasta sayısının %46 artış göstererek 783 milyona ulaşması beklenmektedir (9) (Şekil-1).

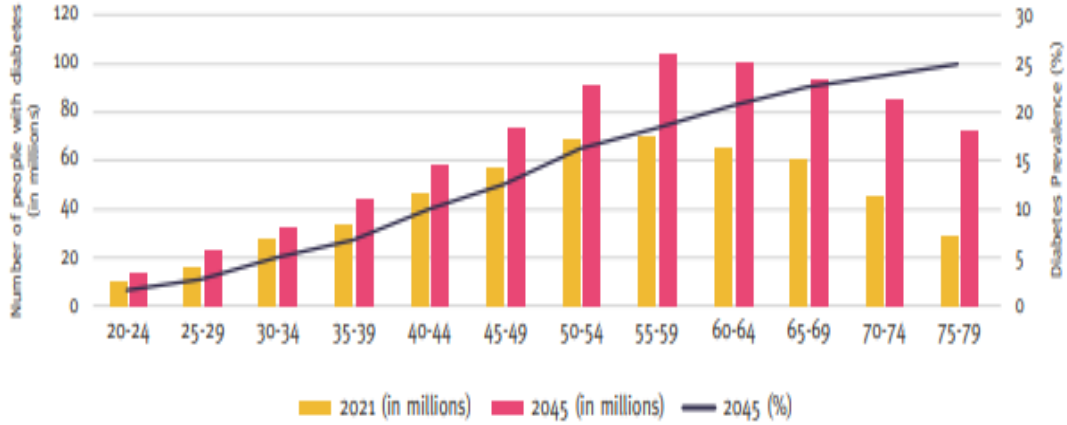


Şekil-1. Dünya geneli 2021-2045 arası Diyabetes Mellitus’lu hasta sayısı tahminleri

1998’de gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-1) çalışmasında DM prevalansı ülkemizde %6,7 bulunmuştur. 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise %13,7’e yükseldiği saptanmıştır. DM prevalansının ülkemizde 12 yılda yaklaşık iki kat arttığı söylenebilir (10) UDF’na göre ülkemizde 20-79 yaş DM’lu hasta sayısı 2011’de yaklaşık 3,5 milyon iken 2021’de 9 milyona ulaşmıştır. 2045’te bu rakamın 13.4 milyona olacağı tahmin edilmektedir (2) (Şekil 2-3).



Şekil-2. Erkeklerde ve kadınlarda diyabet prevalansı (20-79 yaş), 2021



Şekil-3. 2021'de yaş grubuna göre yetişkinlerde (20-79 yaş) diyabetli kişi sayısı (sütunlar) ve 2045'te yaş grupları arasında tahmini yaygınlık (siyah çizgi)

2.3. PATOFİZYOLOJİ VE SINIFLAMA

DM, temel bulgusu kronik hiperglisemi olan heterojen metabolik bozuklukların ortak adıdır (11). DM; Tip 1, Tip 2, diğer spesifik diyabet tipleri ve Gestasyonel DM (GDM) olmak üzere dörde ayrılır (12).

DM etiyojisine yönelik sınıflama Tablo-1'de özetlenmiştir (Tablo-1).

Son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim Tip 2 DM'a benzeyen, fazla kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble Diyabet, Dual Diyabet veya Tip 3 Diyabet' olarak adlandırılan Tip 1 DM formu da tanımlanmıştır (13).

Tablo-1. Diyabetes Mellitus'un etyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-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-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL(MODY8) • 7. Kromozom, PAX4(MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM(INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11(MODY13) • 3. Kromozom, APL1(MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksit • Fenitoin • Glukokortikoidler • α -İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri(Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmünoaracılık nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM, insülin eksikliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Temelde insülin üreten β hücrelerinin T hücresi saldırısına uğradığı bir otoimmün bozukluk gibi görünmektedir. Ancak çevresel faktörler ile mikrobiyom, metabolizma ve kişiden kişiye değişen bağışıklık sistemleri arasındaki karmaşık bir etkileşimden de kaynaklanabileceği kabul edilmektedir(14).

Tip 1 DM; Tip 1A ve Tip 1B olmak üzere ikiye ayrılır. Tip 1A; pankreasın Langerhans adacıklarında insülin sentezleyen beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu ortaya çıkar. Tip 1B' de ise otoimmün olmayan beta hücre yıkımı vardır (15). Çocukluk çağında genellikle poliüri, polidipsi ve kilo kaybı şeklinde bulgu verir. Tanı anında vakaların yaklaşık üçte birinde diyabetik ketoasidoz saptanır (16).

Tip 1 DM' de adacık stoplazmik antikoru (ICA), insülin otoantikorları (IAA), glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru (anti-GAD), protein tirozin fosfataz proteinine karşı gelişen antikor ve adacık hücrelerinin çinko taşıyıcısına karşı gelişen otoantikorlar bulunmaktadır (17). Tip 1 DM diğer otoimmün hastalıkları geliştirme riskini artırır. Otoimmün hastalıklardan en sık Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroiditler ve çölyak hastalığı görülebilir. Diğer ilişkili durumlar arasında romatoid artrit ve lupus gibi kolajen-vasküler hastalıklar, otoimmün gastrit veya pernisiyöz anemi, vitiligo ve Addison hastalığı yer alır (18)

2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM'da insülin direncine ilerleyici insülin sekresyon defekti eşlik eder. Genetik yatkınlık ile çevresel tetikleyiciler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkabilir. Sistemik insülin direncine pankreas adacık yetmezliğinin eklenmesi ile hiperglisemi gelişir. Tip 2 DM' de insülin direnci esas olarak iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu üzerinde kendini gösterir. Bozulmuş insülin ile uyarılan glukoz atımı, hepatik glukoz üretiminin baskılanamaması ve yüksek yağ dokusu lipolizi ve inflamasyonu ile karakterizedir (19)

İnsülin salınımını sağlayan gastrointestinal sistem kaynaklı humoral veya nöral faktörler olarak bilinen ve gıda alımı sonrasındaki insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumlu olan inkretin hormonlarının yetersizliğinin de Tip 2 DM'a neden olabileceği düşünülmektedir (20)(8)

Tip 2 DM; ortalama 40 yaşından sonra ortaya çıkar. Yaşlanma ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır (21) Genetik yatkınlığı olanlarda çevresel faktörlerin etkisi ile tetiklenen, giderek azalan insülin salınımı ve artan insülin direnci söz konusudur (2). Günümüzde günlük aktivitede azalma, sedanter yaşam koşulları ve artan obezite oranları nedeniyle daha erken yaşlarda görülme sıklığı artmıştır. Dengeli ve sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve oral antidiyabetik ilaçlar ile hipergliseminin yıkıcı etkilerini azaltmak mümkündür (21).

2.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GDM; daha önce DM tanısı konmamış kadınların gebelik sırasında kronik hiperglisemi geliştirdiği ciddi bir gebelik komplikasyonudur. Hiperglisemi, kronik insülin direnci zemininde pankreas β -hücre disfonksiyonu nedeniyle bozulmuş glukoz toleransının bir sonucu olarak ortaya çıkar. GDM için risk faktörleri arasında aşırı kilolu veya obez olmak, ileri anne yaşı ve aile öyküsünde DM olması bulunur (22). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından GDM; ‘‘ilk olarak gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen diyabet ve gebelik öncesinde Tip 1 veya Tip 2 diyabeti olmayan diyabet’’ olarak sınıflandırılmaktadır (23). Ülkemizde yapılan çalışmalarda GDM prevalansı %2,6–27,9 arasında bildirilmiştir (24).

GDM; zor doğum, doğum yaralanması ve sezaryen riskini artırır. GDM’ lu annelerin bebeklerinde; omuz distosisi ve buna bağlı olarak doğum yaralanması, doğum asfiksisi, l doğum ve yenidoğanın hipoglisemisi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (25).

GDM’ lu kadınlarda doğum sonrası plazma glukoz değerleri normale dönse bile 5-30 yıl içinde Tip 2 DM olma riski yaklaşık %50-70 artmaktadır (26) Hastaneden taburcu edilmeden önce kapiller kan glukoz düzeyleri ölçülmelidir. Yüksek değerler; venöz kandan bakılan APG ve tokluk plazma glukozu (TPG) lmleriyle dğrlanmalıdır (23).

GDM taramasında tek aşamalı ya da iki basamaklı yaklaşım ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) nerilmektedir (27) Doğum sonrası ilk testten sonra OGTT’nin 1 yıl içinde ve sonrasında en az 3 yılda bir tekrarlanması tavsiye edilmektedir.(28)

2.3.4. Spesifik Diyabet Tipleri

Diğer spesifik diyabet tipleri ise; monogenik diyabet formları, insülinin etkisindeki genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasallara bağlı diyabet, immun aracılıklı nadir diyabet formları, enfeksiyonlar, diyabetle ilişkili genetik sendromlardan kaynaklanabilmektedir (12).

Gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY); otozomal dominant geçişli, genellikle 25 yaşın altında normal kilolu bireylerde görülen, insülin tedavisi gerektirmeyen ve insülin direnci olmayan bir diyabet tipidir (29) Tüm diyabetlilerin %1-5'ini temsil eder. MODY'nin 14 farklı varyantı vardır. Örneğin, MODY 2'de glukokinaz genini etkileyen mutasyonlar vardır. Pdx1 ve Glukokinaz dışında, MODY'de yer alan ve hepatosit nükleer faktörleri (HNF'ler) olan başka bir önemli mutasyona uğramış gen grubu daha vardır (30). HNF1A geni MODY diyabetinin en yaygın nedenlerinden biridir (31).

Genç yaşta başlayan, insülin direnci olmayan ve sülfonilüre grubu ilaçlara aşırı yanıtı hastalarda MODY akla gelmelidir. MODY düşünülen hastalarda genetik tarama olanakları mevcut ise, diğer formlara göre nispeten daha sık görülen MODY3, MODY2 ve MODY1'in araştırılması uygundur (8)

Latent otoimmün erişkin diyabeti (LADA); hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM özelliklerine sahip heterojen bir DM şeklidir. Yetişkinlerin gizli otoimmün diyabeti olarak bilinen LADA'li bazı hastalarda yüksek antikor titreleri bulunur. Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan bu hastalar insülin tedavisine daha hızlı ilerler. Bazılarında ise düşük antikor titreleri bulunmaktadır. Daha yüksek BKİ gibi insülin direnci özelliklerine sahip olan bu hastalarda insülin ihtiyacı daha yavaş ortaya çıkmaktadır (32).

2.4. TARAMA YÖNTEMLERİ

2.4.1. Tip 1 DM Tarama Endikasyonları

Tip 1 DM'e gidişi önlemek için herhangi bir öneri veya tedavi yöntemi olmadığı için rutin bir tarama önerilmez. DM semptomları olan hastalarda tanı amacıyla PG ölçümü yapılmalıdır (33). Genetik olarak Tip 1 DM'e yatkınlığı olan kişiler erişkin yaşta da olsalar Tip 1 DM yönünden araştırılmalıdır. Tip 1 DM'lu birinci derece akrabası olan ve bilinen tanı konmuş DM'u olmayan bir kişide 2 ve daha fazla otoantikörün bulunması Tip 1 DM riskinin yüksek olduğunu yansıtır (8).

2.4.2. Tip 2 DM Tarama Endikasyonları

DM risk faktörleri açısından tüm bireyler değerlendirilmelidir. DM riski yüksek bulunanlar aşağıdaki önerilere uygun olarak takip edilmelidir. Ülkemizde 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, APG ile DM taraması yapılmalıdır. BKİ>25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıda tabloda sunulan risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) DM yönünden araştırılmaları gerekmektedir (8) (Tablo-2).

Tablo-2. Diyabet riski yüksek bireyler

Birinci ve ikinci derece yakınlarında DM bulunan kişiler
DM prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
Hipertansif bireyler (KB >140/90 mmHg)
Dislipidemikler (HDL-kolesterol 250 mg/dl)
Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
Düşük doğum tartılı doğan kişiler
Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar

Daha önce prediyabet, bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya yüksek risk grubunda saptanan kişilerde de yılda bir kez DM taraması yapılmalıdır. Daha önce GDM tanısı almış kadınlara da üç yılda bir DM taraması yapılmalıdır. Tip 2 DM riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren iki yılda bir DM taraması yapılmalıdır (8).

2.4.3. Gestasyonel Diyabet Taraması

Bilinen DM tanısı olmayan tüm gebelerde (semptomu olmayanlar da dahil), ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG ≥ 126 mg/dl olan gebelerde ikinci kez APG ölçülmeli ya da HbA1c veya OGTT ile tanı desteklenmelidir. Glukoz toleransının bozulması yaklaşık 3. trimesterde ortaya çıkar. Gebe ve fetüsün sağlığını korumak için, Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde 24-28. haftalarda OGTT ile GDM araştırması yapılması önerilmektedir. Eğer

risk faktörleri varsa taramaya ilk trimesterden başlanmalıdır. Sonuç normal ise bile diğer trimesterlerde tekrar değerlendirilmelidir (34) (8) GDM taramasında tek aşamalı 75 gr OGTT ya da iki basamaklı yaklaşım önerilmektedir. İki basamaklı yaklaşımda günün herhangi bir saatinde 50 gr glukoz ile ön tarama testi yapılır. Birinci saatteki plazma glukozu 140 mg/dl'nin altında ise normal olarak değerlendirilir. Bu gebelerde GDM risk faktörleri varsa üçüncü trimesterde tekrar değerlendirilir. Birinci saat plazma glukozu 140-170 mg/dl arasında saptananlarda 100 gr glukoz içeren bir glukoz şurubu solüsyonu tüketmesi sonrası 3 saatlik PG takibi yapılmalıdır. Bu testte ölçülen plazma glukozu değerlerinden iki veya daha fazlasının yüksek gelmesi GDM, bir değer yüksek gelmesi gebelikte bozulmuş glukoz toleransı olduğunu gösterir. 50 gr glukoz ile yapılan tarama testinde birinci saatteki plazma glukozunun 180mg/dl ve üzerinde saptandığı gebelerde GDM tanısı koymak için 100gr OGTT yapılmasına gerek yoktur. Tek aşamalı yaklaşımda ise 75 gr glukoz içeren bir glukoz şurubu solüsyonu tüketmesi sonrası 2 saatlik PG takibi yapılarak OGTT yapılır. Bir değer yüksek gelmesi GDM tanısı koydurur (8) (Tablo-3).

Tablo-3. Gestasyonel DM tanı kriterleri

İki aşamalı test		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
IADPSG kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği

2.5. DİYABETES MELLİTUS SEMPTOMLARI

DM' un hiperglisemiye bağlı gelişen klasik semptomları; poliüri, polidipsi, polifaji, ağız kuruluğu ve noktüridir. Bunların yanı sıra hastalar çabuk yorulma, halsizlik ve iştahsızlık, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı, dirençli enfeksiyonlar, açıklanamayan kilo kaybı ve bulanık görme gibi tipik olmayan şikayetler ile de başvurabilir (35)

2.6. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

ADA' ne göre DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarına yönelik tanı kriterleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (36) (Tablo-4). Şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom varlığında APG, rastgele PG ve/veya HbA1c tetkiki yapılarak tanı konulabilir (8).

Tablo-4 : DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG +BGT	YRG
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 gr glukoz)	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl ve DM semptomları				
HbA1c	$\geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol)				$\%5,7-6,4$ (39-47 mmol/mol)

Teşhisin dayandığı ölçüm, yeni kan örneği kullanılarak yaklaşık 14 gün içinde doğrulanmalıdır. Doğrulama yapılırken, ölçülen değişkenlerden herhangi biri seçilebilir. Bulguların ara bir değerde çıkması durumunda aynı değişkenin ölçümü tekrarlanabilir veya farklı bir değişken (APG veya HbA1c) belirlenebilir. Ölçümlerin sonunda eşik değerlerine göre iki farklı sonuç çıkması halinde, yüksek olan değer yeni bir ölçümle onaylanmalıdır. Değerler tekrar ara bir değerde çıkarsa 3-6 ayda bir kontrol önerilir. (11) BGT; 2 saatlik 75 gram OGTT sırasında 2. saatte ölçülen PG değerinin 140-199 mg/dL olmasına denir. BAG; 2. saatte ölçülen PG değerinin 100-125 mg/dL arasında geldiği durumları tarifler (37). Prediyabet terimi ise, normoglisemiden DM'a uzanan disgliseminin bir ara aşamasını ifade eder (38) Gelecekte DM için risk altında olan bireyleri tanımlamak için kullanılır. Aynı zamanda yüksek kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkilidir. BAG, BGT ve/veya HbA1c $\%5,7-6,4$ arasında olması durumlarında prediyabetten bahsedilir (38)

2.7. DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemi olmak üzere dört ana başlık altında incelenebilir (8)

2.7.1. Diyabetik Ketoasidoz

DKA tanısı; ketonemi, hiperglisemi ve asidemiden oluşan biyokimyasal üçlüye dayanır. Yeni tanı Tip 1 DM, insülin tedavisine uyumsuzluk, hastanede yetersiz insülin tedavisi, enfeksiyonlar, akut koroner/vasküler olaylar, alkol, pankreatit, travma, yanıklar, kortikosteroidler gibi karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar, yeme bozuklukları ve DM dışı endokrinolojik hastalıklar (hipertiroidi, feokromositoma, akromegali gibi) DKA'a neden olabilmektedir (39)(8) DKA için yaygın olarak kabul edilen kriterler, PG'nun 250 mg/dl'den yüksek olması, arteriyel pH'nın 7.3'ün altında olması, serum bikarbonatın 15 mEq/l'den az olması ve ketonemi veya ketonürinin varlığıdır (40). Fizik muayenede, sıklıkla kuru muköz membranlar ve cilt turgorunda azalma, taşikardi veya hipotansiyon ile dehidratasyon belirtileri ile birlikte zor, derin ve hızlı solunum ile karakterize Kussmaul solunumu oluşabilir. Hastanın nefesinde aseton varlığının göstergesi olarak meyveli bir koku olabilir (41) DM tanılı hastalarda kullanılan sodyum-glukoz cotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri de DKA'a neden olabilir. Bu hastalarda hiperglisemi yerine normal veya sadece hafif yüksek kan şekeri seviyeleri olabildiğinden tanı gecikebilir (42).

2.7.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

HHD; çoğunlukla erişkinlerde ve yaşlı hastalarda görülür. %5-16 oranında ölüm oranı ile DKA' dan daha yüksek mortaliteye sahiptir. HHD' daki glukoz seviyeleri, DKA'dan daha yüksektir. Hastalar, hiperglisemiye bağlı gelişen şiddetli dehidratasyon bulguları ile başvururlar. İnsülinopenik duruma rağmen ketonların olmaması veya düşük keton üretimi ile ayırt edilir (43) Tanı kriterleri; ciddi hiperglisemi (PG> 600 mg/dl) ve normale yakın pH (> 7.3) ve bikarbonat (>20 mEq/L), hiperozmolalite ve serum ve/veya idrar da ketonun minimal olması veya olmamasıdır (44)

2.7.3. Laktik Asidoz

LA; genellikle yetersiz doku perfüzyonu, karbonhidrat metabolizmasındaki anormallikler ve bazı ilaçların kullanımı ile ortaya çıkar. Laktat seviyelerinde yükselme,

artan üretim, azalan klirens veya her ikisinin sonucu ortaya çıkar (45) Kan laktat düzeyinin >5 mmol/l olması ve pH'nın <7.30 saptanması ile tanı konur (46). Metformin kullanımı sırasında da eksik eliminasyon veya aşırı alım nedeniyle metformin birikimi olursa, karaciğer tarafından laktat alımında azalma sonucu LA meydana gelebilir. Metformine bağlı LA çok nadir görülmektedir (47)

2.7.4 Hipoglisemi

Hipoglisemi, DM tedavisinin en yaygın görülen ve sıklıkla tedaviyi sınırlayan ciddi bir yan etkisidir. PG' nun 70 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, PG konsantrasyonları 55 mg/dL'nin altına düşene kadar belirti ve bulgular ortaya çıkmayabilir (48). Hipoglisemi belirtileri nörojenik ve nöroglükopenik olmak üzere ikiye ayrılır. Nörojenik semptomlar; terleme, sıcaklık, kaygı, titreme, bulantı ve çarpıntıdır. Nöroglükopenik semptomlar; davranış değişiklikleri, görsel değişiklikler, konuşma güçlüğü, baş dönmesi, sersemlik ve letarjidir. Semptomatik hipoglisemi klinik olarak Whipple triadı kullanılarak teşhis edilir (49) Whipple triadı; hipoglisemi semptomlarının olması, düşük PG (<50 mg/dl) ve PG yükseldiğinde semptomların düzelmesini ifade eder (48) Tedavide temel adım, hipoglisemiye hızlı bir şekilde tersine çevirmektir. Hasta karbonhidrat alabiliyorsa, hipoglisemi düzelene kadar her 15 dakikada bir $15-20$ gr glukoz verilmelidir. Hasta karbonhidrat alamıyorsa veya hipoglisemik atak şiddetli ise parenteral glukoz uygulanmalıdır(50)Hipoglisemi, çoklu komorbiditesi olan yaşlı hastalarda, uzun DM süresi olan hastalarda veya önceden hipoglisemi öyküsü olan hastalarda daha fazla görülür. İnsülin ve sülfonilüre kullanımı da hipoglisemi riskini artırır (51)

2.8. DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Kronik hiperglisemi; reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, uzun süre yüksek kalan kandaki glukozun protein ve lipidlere bağlanarak oluşturduğu ileri glikasyon ürünleri, protein kinaz C'nin aktivasyonu ve çeşitli moleküler mekanizmalar yoluyla DM hastalarında mikrovasküler (kılcal damarlar gibi küçük damarları tutan) ve makrovasküler (atardamar ve toplardamar gibi büyük damarları tutan) komplikasyonların gelişiminde rol oynar (52).

2.8.1 Makrovasküler Komplikasyonlar

2.8.1.1. Koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH); miyokardı oksijen ve diğer besinlerle besleyen koroner arterlerdeki aterosklerozun sonucu meydana gelir. Miyokard infarktüs (MI) gibi ciddi komplikasyonlar nedeniyle dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. DM; diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, KAH riskinde artış ile ilişkilidir (52).

2.8.1.2. Serebrovasküler hastalıklar

DM, serebrovasküler hastalık için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak hem iskemik hem de hemorajik inme geçirme riskini arttırdığını gösterilmiştir(52)

2.8.1.3. Periferik arter hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH); alt ekstremité arterlerinin aterosklerozu sonucunda arteriyel daralma veya tıkanma ile karakterizedir. DM'un PAH insidansını arttırdığı, hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı ve hastalık şiddetini arttırdığı bilinmektedir. Eşzamanlı DM ve PAH tanıları olan hastalar, amputasyon gibi majör komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır (53)

2.8.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.8.2.1. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati (DR); diyabetin görme kaybı ve körlük gibi ciddi sonuçlara neden olabilen mikrovasküler bir komplikasyonudur(54). DR; non-proliferatif (NPDR) ve proliferatif (PDR) olarak ikiye ayrılmaktadır. NPDR; progresif intraretinal mikrovasküler değişiklikleri içerir (55). PDR ise; retina veya optik disk üzerinde yeni oluşan damarların büyümesi ile karakterizedir. PDR'de gözlenen klinik olarak anlamlı diyabetik maküler ödem, traksiyonel retina dekolmanı ve vitreus kanamaları DR'nin görmeyi tehdit eden aşamalarıdır (56).NPDR'li hastalar tipik olarak asemptomatik iken hastalık ilerledikçe bulanık görme, çift görme, uçuşmalar, parlamalar, kısmi veya tam görme kaybı, gece görüşünde azalma ve nadir durumlarda renkli görmede bozulma görülebilir (57). Hipergliseminin ve hipertansiyonun (HT) kontrolü ile birlikte dislipidemisinin tedavisi DR'nin başlama ve ilerleme riskini en aza indirmek için kritik

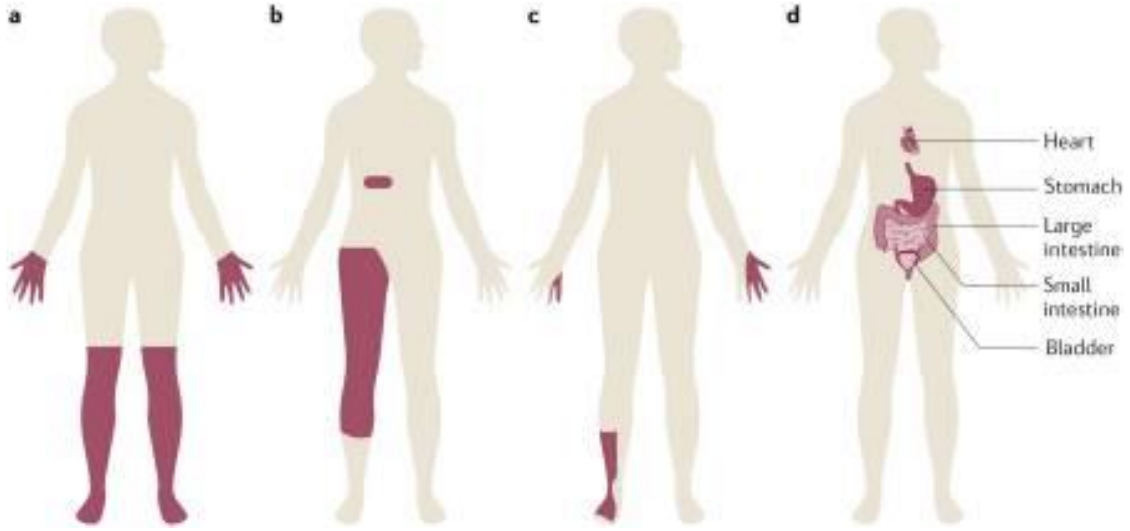
öneme sahiptir. Görmeyi tehdit eden retinopatide lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve intravitreal farmakoterapötik tedaviler düşünülür (58).

2.8.2.2. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati (DN); diyabetin en sık görülen ve ciddi komplikasyonlarından biridir. Mikrovasküler bir komplikasyon olup hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM’ de görülebilir. Bozukluk, kalıcı albüminüri ve glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici bir düşüş ile kendini gösterir (59). DN, DM tanılı hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (60) DM hastalarında DN’yi gösteren karakteristik özellik DR ile birlikte mikro veya makroalbüminüri olmasıdır (61). Tip 2 DM’lu tüm hastaların tanı anında ve sonrasında yıllık olarak böbrek fonksiyonu ve idrarda albümin atılımı ölçülerek DN taramaları yapılmalıdır. Tip 1 DM’de ise DN taraması tanıdan 5 yıl sonra başlamaktadır. Tip 2 DM’lu hastalarda, DM tanısı konulduğunda hastaların %7’sinde mikroalbüminüri bulunmaktadır. Tarama testi mikroalbüminüriyi ortaya çıkarmazsa, hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastaları için tarama yıllık olarak tekrarlanmalıdır (62).

2.8.2.3. Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati (DNP): Ağrı, duyu kaybı ve uzuv amputasyonuna neden olan, yaşam kalitesini bozan, uzun süreli ve yaygın görülen bir komplikasyondur (63). Yeni tanı konmuş DM’ lu hastalarda DNP prevalansının %8 civarında olduğu bildirilmiştir (64). Yapılan bir çalışmada klinik muayene ile DM’lu hastaların %40,4’ünde DNP tespit edilebildiği, klinik muayeneye sinir iletim çalışmaları eklenilirse bu oranın %62,2’ye yükseldiği gösterilmiştir. DM’lu hastaların %83’ünde orta ve ciddi düzeyde DNP tespit edilmiştir. Kötü glisemik kontrol, retinopati, mikroalbüminüri ve hiperlipidemini(HL) DNP gelişimine katkıda bulunduğu saptanmıştır (65). DNP’nin en yaygın formu distal simetrik polinöropatidir. Distal simetrik polinöropati; eller ve alt uzuvlarda yaygın olarak etkilenme ile karakterize çorap-eldiven dağılımı ile kendini gösterir. DM’a sekonder olarak kardiyak otonom nöropati, gastrointestinal dismotilite ve diyabetik sistopati ve iktidarsızlık gibi otonom nöropatiler de gelişebilir. Fokal nöropatiler daha nadir görülür (66) Şekil-4’ te farklı nöropati tiplerinin vücutta dağılımı görülmektedir (Şekil-4).



Şekil-4. Farklı nöropati tiplerinin vücutta dağılımı

a. Distal simetrik polinöropati; küçük lif baskın nöropati veya tedaviye bağlı nöropatidir.

b.Radikülopleksopati veya radikülopati. c. Mononöropati. d.Otonom nöropati veya tedaviye bağlı nöropati (66)

Yaygın DNP semptomları arasında uyuşma, parestezi ve yanma, elektriksel veya keskin sızlama hissi olarak tanımlanan nöropatik ağrı bulunur. Erken muayene bulguları arasında aşil refleksinde azalma veya yokluk, küçük lif işlevine (ağrı/sıcaklık) karşı azalan distal duyum ve büyük lif işlevinde (titreşim/propriosepsiyon) azalma yer alır (67)

2.8.2.4. Diyabetik ayak ülseri

DM' lu bir hastanın yaşam boyu DAÜ geliştirme riskinin %25 kadar yükselebileceği tahmin edilmektedir (68). DAÜ ve amputasyon için risk faktörlerini belirlemek adına DM tanısı olan her hastanın ayaklarının en az yılda bir kez değerlendirilmesi önerilmektedir. Pedal nabızı azalmış ya da hiç olmayan hastaların ayak bileği-kol indeksinin değerlendirilmesi için sevk edilmesi gerekmektedir (69).

DAÜ'li hastaların büyük çoğunluğu enfekte olmaktadır. Beş yıl içindeki morbidite riskleri 2.5 kat daha fazladır. Nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının %40-60'ı DM'a bağlı olduğu bilinmektedir (70).

DM' lu kişilerde DAÜ gelişimi için risk faktörleri; 65 yaş üstü olmak, zayıf glisemik kontrol, uç organ hasarı ve böbrek hastalığı olmak, distal periferik nöropati, anormal nabız ve/veya PAH, tekrarlayan travma, ayak deformitesi, önceki ülserler ve/veya amputasyondur (71) (72). Periferik nöropatinin diyabetik ayakla ilişkili ana formları; distal simetrik sensorimotor nöropati ve otonom nöropatidir. Nöropati;

duyularda tam kayba kadar azalmaya neden olabildiğinden küçük travmalar bile ülserle neden olabilir. Nöropatik ayak deforme olmuş bir görünüme sahiptir. Cilt kuru görünür ve plantar yüzeyde hiperkeratoz bulunur. Dokunulduğunda sıcaktır, damarlar şişkindir ve arteriyel nabızlar palpe edilebilir. Otonomik nöropati; kılcal mikrosirkülasyonun kontrolünde değişikliklere neden olur, arterioller ve damarlar arasında şantlar açılır ve ayak damarlarının şişkinliği, sıcak fakat kuru bir cilt yüzeyi ile, özellikle topuklarda fissür geliştirmeye eğilimlidir (73).

DAÜ gelişimi genellikle 3 aşamada gerçekleşir. İlk aşama; nöropatiden kaynaklanan kallusun gelişimidir. Motor nöropati; ayağın fiziksel deformitesine neden olurken duyu nöropati devam eden travmaya yol açan duyu kaybına neden olur. Otonomik nöropati nedeniyle cildin kuruması da sürece katkıda bulunan başka bir olumsuz faktördür. Son olarak, kallusun sık travması deri altı kanama ile sonuçlanır ve sonunda aşınarak ülserle dönüşür (74)

DM'lu hastalarda ayrıca bacaklar ve ayaklardaki küçük kan damarlarında şiddetli ateroskleroz gelişir ve bu da diyabetik ayak enfeksiyonlarının başka bir nedeni olan vasküler uzlaşmaya yol açar. Kan yaraya ulaşamadığı için iyileşme gecikir ve sonunda nekroz ve kangrene yol açar (75).

DAÜ tespitinde ve değerlendirmesinde kullanılan bazı sınıflama sistemleri bulunmaktadır. En sık PEDIS (Perfusion, Extent, Depth, Infection and Sensation) ve WAGNER sınıflamaları kullanılmaktadır. PEDIS sınıflandırma sistemi ise öncelikle araştırma için geliştirilmiştir ve klinik uygulamada prognozla ilgili olarak henüz doğrulanmamıştır (Tablo-5) (160).

Tablo-5. PEDIS Sınıflaması

Evre	Perfüzyon	Yara Büyüküğü	Yara Derinliğı	İnfeksiyon	Koruyucu Duyu	Skor
1	PAH belirti ve bulgusu yok	<2cm ²	Yüzeyel, Dermis ve Epidermis tutulumu	İnflamasyona ait bulgular ve pürülan akıntının olmaması	Duyu kaybı yok	0
2	PAH belirtisi/ bulgusu var. Kritik iskemi yok	<2cm ²	Subkutan dokuyu da tutmuş ülser	≥ 2 adet eritemli alan, ülser lezyon çapı <2cm ² , infeksiyon deri ve/veya yüzeyel cilt altı doku ile sınırlı, lokal veya sistemik belirti yok.	Duyu kaybı var	1
3	Alt ekstremitede kritik iskemi var	>2cm ²	Fasya, kas ve/ veya kemik dokuları ve eklemi tutan ülser	Selülit, lenfanjit, gangren, yumuşak dokuda apse ve fasya altına yayılmış, kas, tendon, eklem ve/veya kemiğı içeren infeksiyon, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bulguları yok		2
4				Herhangi bir ayak infeksiyonu ile birlikte sepsis.		3

Tablo-6’de gösterilen Wagner sisteminin dezavantajı iskemi ve nöropati gibi komorbiditeler olmaksızın sadece ülser derinliğini değerlendirmesidir (Tablo-6).

Tablo-6. Wagner Sınıflaması

Wagner Sınıflaması
Grade 0 : Yüksek riskli ayak
Grade 1 : Ayakta ülser
Grade 2 : Subkutan dokuya invaze ülser (ligamente, kasa, kemiğı penetrasyon ve abse formasyonu yok)
Grade 3 : Selülit ve abse formasyonu ile birlikte derin ülser (sıklıkla osteomyelit mevcut)
Grade 4 : Lokalize gangren
Grade 5 : Tüm ayağı tutan yaygın gangren

Klinik olarak hafif diyabetik ayakta cilt kurudur. Yüzeyel ülserasyon (selülit minimal ya da yok, osteomyelit yok, sistemik toksisite yok) vardır. Tedavi olarak nemlendirici kremler, lokal yara bakımı, gerekirse antibiyotik tedavisi uygulanır.

Ekstremitayı tehdit eden orta-ağır formunda derin dokulara ülserasyon, selülit, hafif/orta derecede nekroz, osteomyelit olabilir. Kültür gönderilip antibiyograma göre uzun süreli antibiyotik tedavisi yapılmalı, revaskülarizasyon değerlendirmeli, gerekirse kemik rezeksiyonu yapılmalıdır.

Hayatı tehdit eden ağır formunda derin dokulara ülserasyon, pürülan drenaj, ağır nekroz/ gangren ve septik şok görülebilir. Tedavide cerrahi debridman, cerrahi drenaj, uygun geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, revaskülarizasyon ve gerekirse lokal amputasyon ve sepsis tedavisi yapılmalıdır (70).

DAÜ tedavisi, optimal bir sonuç için sistematik olmalıdır. En önemli nokta, üşüme, ateş öyküsü alarak, pürülan akıntı varlığına veya ağrı, sıcaklık, eritem veya endurasyon gibi en az iki inflamasyon belirtisinin varlığına bakarak devam eden enfeksiyon kanıtı olup olmadığını belirlemektir. Ciddi diyabetik ayak enfeksiyonu varlığında bile minimal sistemik enfeksiyon belirtileri olabileceği dikkate alınmalıdır (75). DAÜ’nde en sık etken olan organizmalar S. aureus, Streptococcus, Pseudomonas aeruginosa ve nadiren E. coli’dir. DM’lu hastaların burun ve deride S. aureus taşıma oranı daha yüksektir. Bu da ülserde enfeksiyon gelişme olasılığını artırır (76). Parenteral antibiyotik rejimleri arasında piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam, penisilin alerjisi varlığında ertapenem veya meropenem, karbapenemler bulunur. Diğer kombinasyon rejimleri, anaerobik kapsama için metronidazolün yanı sıra siprofloksasin veya levofloksasin gibi kinolonlar veya seftriakson, sefepim veya seftazidim gibi sefalosporinlerle birlikte eklenmesini içerir. MRSA’yı kapsayan intravenöz ajanlar arasında vankomisin, linezolid veya daptomisin bulunur (77).

2.8. DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

2.8.1. Tip 1 DM Tedavisi

Tip 1 DM; mutlak insülin yetmezliği sonucu ortaya çıktığı için tedavisinde “bazal-bolus” insülin tedavisi esastır (78). Eksojen insülinlerin kullanımında, hipoglisemi riskini azaltmak için aralıksız glisemik izleme ve doz titrasyonu gerekir (79). Günümüzde; Tip 1 DM’lu kişiler için en iyi etkinlik ve güvenlik kombinasyonunu sağlamak için, günde

birden fazla insülin enjeksiyonu veya bir insülin pompası aracılığıyla sürekli subkutan uygulama kullanarak daha yoğun insülin replasmanını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (80). Tip 1 DM’de pankreas ve adacık hücre nakli gibi cerrahi tedaviler de düşünülebilir. PG seviyelerinin normalleşmesi ile Tip 1 DM’e bağlı mikrovasküler komplikasyonlar azaltılabilir. Fakat bu hastalar, greft reddinin ve/veya otoimmün adacık yıkımının tekrarının önlenmesi için ömür boyu immünosupresyona ihtiyaç duyarlar (80)

2.8.2. Tip 2 DM tedavisi

Tip 2 DM için başlangıç tedavisinin temelini terapötik yaşam tarzı değişikliği oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra oral antidiyabetik ilaçlar ve insülinde oluşan birçok farmakolojik tedavi seçeneği bulunmaktadır.

2.8.2.1. Biguanidler

Metformin; vücudun doğal insüline tepkisini artırır, bağırsaktan glukoz emilimini azaltır ve karaciğer tarafından üretilen glukoz miktarını azaltır. İnsülin reseptör aktivitesini artırarak insülin sinyalini artırır (81). Tip 2 DM’lu hastaların çoğunda tanı anında ilk farmakoterapi olarak metformin önerilir. Kontrendikasyonu olmayan hastalarda metformin güvenli ve etkili olarak kabul edilir. Metformin HbA1c seviyelerinde %1-%1.5 civarında azalma sağlayabilmektedir. Aşırı kilolu ve/veya obez kişilerde kardiyovasküler olaylar ve ölüm riskini azaltabilir. Evre 4-5 kronik böbrek hastalığı, ileri kalp yetmezliği veya laktik asidoz öyküsü gibi durumlarda metformin kullanımı kontrendikedir (82). Karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal sistemde (GİS) yan etkilere neden olur. Uzun süreli metformin kullanımı; B12 vitamini eksikliği ve kötüleşen nöropati ile ilişkilendirilmiştir (83)

2.8.2.2. İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar:

Pankreasın beta hücre membranında bulunan ATP duyarlı potasyum kanallarını uyarak insülin sekresyonunu artırır. Sülfonilüreler ve glinidler pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerini uyartılmasına ek olarak hepatik insülin klirensini azaltmak glukagon salınımını azaltmak ve periferik dokuların insülin duyarlılığını arttırmak gibi çeşitli pankreas dışı etkileri vardır. Fakat bu ilaçları kullanırken hipoglisemi, kilo artışı ve kardiyovasküler riskler gibi yan etkilerine dikkat etmek gerekmektedir (84).

2.8.2.3. Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar:

Mezenkimal kök hücrelerin adipositlere farklılaşmasını kolaylaştıran, periferik adipositlerde lipogenezi destekleyen, hepatik ve periferik trigliseritleri azaltan, viseral adipositlerin aktivitesini azaltan ve adiponektini artıran PPAR γ reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla doğrudan insülin direncini azaltır. Tiazolidindionların bu etkileri insülin direncini ve metabolik sendromu belirgin şekilde iyileştirir ve insülin gereksinimlerini azaltır. Tiazolidindionların sıvı tutulumu, kalp yetmezliği insidansını arttırması, kilo aldırması ve artan periferik kırık riski, bulunmaktadır. Pioglitazon ile mesane kanserindeki artışlar olması sebebiyle kullanımında endişelere yol açmaktadır (85)

2.8.2.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri (AGİ):

Sindirilmemiş karbonhidratı ince bağırsağın ve kolonun distal kısmına hareket ettirerek GİS’de karbonhidrat emilim sürecini geciktirir. Postprandiyal hiperglisemide azalmaya yardımcı olur (86) AGİ grubundan ülkemizde sadece akarboz bulunmaktadır (8) AGİ'lere bağlı olarak şişkinlik, gaz gibi GİS’e yönelik yakınmalar ortaya çıkabilir (87).

2.8.2.5. İncretin Bazlı İlaçlar:

İncretin mimetikleri, endojen inkrinin eylemlerini taklit eder. GLP-1 bağırsağın özelleşmiş enteroendokrin L hücrelerinden gıda alımına tepki olarak salınır. Glukoza bağımlı insülin sekresyonunu artırır ve glukagon sekresyonunu ve hepatik glukoz çıkışını inhibe eder. Böylece güçlü bir şekilde PG seviyelerini düşürür. GLP-1 ve benzer şekilde mimetikleri veya analogları ayrıca mide boşalmasını gecikme, iştahta azalma ve tokluk hissinde artış sağlamaktadır. Bu sayede kilo kaybına neden olabilir. GLP-1 in vivo olarak DPP-4 enzimi tarafından birkaç dakika içinde inaktive edildiğinden, GLP-1 bazlı iki ilaç geliştirilmiştir (88). GLP-1 agonistleri (veya analogları), Tip 2 DM tedavisinde enjeksiyon yoluyla kullanılan bir ilaç grubudur (89) İnsülin sekresyonunu artırarak ve glukagon salınımını inhibe ederek, incretin mimetikleri, HbA1c düzeylerini düşürmeye yardımcı olan kan şekeri düşürücü etkilere sahiptir (90). DPP-IV inhibitörleri GLP-1'in aktivitesini arttırır. DPP-IV'ün etkisizleştirilmesi, GLP-1'in yarı ömründe artışa neden olur (91).İncretin mimetiklerinin yan etkileri arasında ishal, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, artan terleme, hazımsızlık, kabızlık ve iştahsızlık yer alır (90).

2.8.2.6. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler)

SGLT2 inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozin), proksimal tübülde bulunan ve glukozun yeniden emilimini önleyen ve idrarda glukoz atılımını artıran SGLT2' yi inhibe eder. Glukoz idrarla atıldığından, kandaki glukoz seviyesi ve diğer glisemik parametreler korunur (92). SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetmezliği insidansını azalttığı ve böbrek üzerinde faydalı etkileri olduğu gözlemlenmiştir (93)(94). İdrarla glukoz atılımını arttırması nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu, ürosepsis ve pyelonefrit riskinde artış gözlenmektedir (95) SGLT2 inhibitörleri kullanımı ile Fournier gangreni arasında potansiyel bir ilişki olduğu da kabul edilmektedir (96) Canagliflozin ile tedavi edilen hastalarda, plasebo alanlara göre önemli ölçüde daha yüksek amputasyon ve kırık riski olduğu gösterilmiştir (97)

2.8.2.7. İnsülin

DM tanılı hastaların %15'inden fazlası insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadır. (98) Tip 1 DM'lu hastalarda tedavinin temelini insülin oluşturur. Tip 2 DM' lu hastalarda insülin direnci, ardından β hücre disfonksiyonu ve β hücre kaybı ve en nihayetinde insülin sekresyonu kaybı olması nedeniyle onlarda hastalığın ilerleyen zamanlarında insüline ihtiyaç duymaktadırlar. İnsülin, özellikle egzersiz, diyet ve oral antidiyabetik ilaçların kombinasyonu ile glisemik kontrolün sağlanamadığı diyabetli hastalarda endikedir (99). Yeni teşhis edilen Tip 2 DM'de $HbA1c \geq \%10,0$ ise, bazal-bolus veya önceden karıştırılmış bir insülin rejimi düşünülmelidir (23). Tip 1 DM'lu hastalarda, diyet, egzersiz ve oral antidiyabetiklere rağmen normoglisemi sağlanamamış Tip 2 DM'lu hastalarda, steroidin neden olduğu kötüleşen hiperglisemide, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, gebelik ve emzirme döneminde, akut enfeksiyon durumlarında, DKA ve HHD gibi diyabetin acil durumlarında, majör cerrahi operasyon geçirecek hastalarda ve pankreas yetmezliğine neden olan durumlarda insülin tedavisi uygulanmaktadır (100).

Tablo-7. Bazal bolus rejimde kullanılan bazı insülin preparatları

	Kategori	İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Bazal insülin	Çok uzun etkili	Degludek	30 - 60 dk	Piksiz	< 42 st
		Glargine U300	90 dk	Piksiz	< 36 st
	Uzun etkili	Glargine U100	90 dk	Piksiz	24 st
		Detemir	3 - 4 st	6 - 8 st (≈Piksiz)	20 - 24 st
	Orta etkili	NPH	1 - 2 st	4 - 10 st	> 14 st
Prandiyal insülin	Kısa etkili	Regüler	30 - 60 dk	2 - 4 st	5 - 8 st
	Hızlı etkili	Aspart	< 15 dk	1 - 3 st	3 - 5 st
		Lispro	< 15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st
		Glulisin	15 - 30 dk	30 - 60 dk	4 st
	Çok hızlı etkili	Çok hızlı etkili aspart	4 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st

İnsülin derialtı, damar içi ve kas içi yoldan uygulanabilmektedir. Deri altı yol; en yaygın uygulama yolu olup uygulama kolaylığı sayesinde hastanın tedaviye uyumu iyidir (101). Sağlıklı bireylerde, hepatik glukoz çıkışına yanıt olarak bazal insülin sürekli olarak düşük seviyelerde salınırken, yemekten sonra yükselen glukoz seviyelerine yanıt olarak prandiyal (bolus) insülin aralıklı olarak salgılanır. Bazal insülin, pankreas tarafından salgılanan ve beslenmeden bağımsız olarak gün boyunca arka planda mevcut insülinidir (102). İnsülin tedavisinin amacı, fizyolojik insülin sekresyon profilini taklit ederek, hem APG hem de TPG düzeylerini kontrol etmektir(99).

Tablo-8. Glisemik Hedefler

	Hedef	Gebelikte
HbA1c	$\leq 7\%$ (53mmol/mol)	6-6.5% (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<95
1.st PPG	-	<140mg/dl (tercihen <120mg/dl)
2.st PPG	<160mg/dl	<120mg/dl

(APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiya plazma glukoz)

2.8.2.8. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tip 2 DM, aşırı kilo ve obezite, hareketsiz yaşam tarzları ve sağlıksız beslenme seçimleri ile yakından ilgilidir (103). İyi yönetilmeyen DM inme, böbrek fonksiyon bozukluğu, ekstremiteler amputasyonu, kardiyovasküler hastalıklar, görme kaybı ve nöropati için bir risk faktörüdür. DM yönetme stratejileri; sigarayı bırakma, düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı vücut ağırlığını koruma ve sağlıklı beslenmeyi içerir. Ek olarak, DM yönetiminde beslenme müdahaleleri, diyetlerdeki kalorilerin azaltılmasını, düşük glikemik indeksli diyetlerin tercih edilmesini ve beslenmedeki lif içeriğinin artırılmasını içerir (104) Tip 1 ve Tip 2 DM’ de tanı konulduktan sonra ilk bir ay, GDM’de ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde hastaların bir beslenme uzmanına yönlendirilmesi önerilmektedir (8) Tip 2 DM’li hastalarda düşük kalorili diyetlerin etkinliğini değerlendiren randomize klinik çalışmaların sayısı sınırlı olsa da, veriler kısa süreli düşük kalorili diyetlerin önemli kilo kaybı, iyileştirilmiş beta hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğunu ve yaşam kalitesinin arttığını göstermektedir. Tip 2 DM’li hastalarda başarılı kilo kaybı için geniş çapta uygulanan ideal bir beslenme programı bulunmamaktadır ve makro besin oranlarının bireyselleştirilmesi gerekmektedir (105)

2.8.2.9. Egzersiz

Egzersiz kan şekeri kontrolünü iyileştirdiği, kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı, kilo kaybına katkıda bulunduğu ve dolayısıyla sağlığı genel olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (106). Glisemi ve genel sağlık yönetiminin bir parçası olarak tüm DM hastalarına fiziksel aktivite ve egzersiz önerilmelidir. Spesifik öneriler ve önlemler diyabetin tipine, yaşa, yapılan aktiviteye ve diyabetle ilgili sağlık komplikasyonlarının varlığına göre düzenlenmelidir (107). Tip 1 DM ve Tip 2 DM’li yetişkinlerin, haftada en az 3 gün, ve toplamda 150 dakika veya daha fazla olacak şekilde orta derece yoğunlukta aerobik aktivite yapması önerilmektedir. Yaşlılar için ise haftada 2-3 kez esneklik eğitimi ve denge eğitimi önerilir. En az 8 haftalık egzersizin, BKİ’nde önemli bir değişiklik olmasa bile, Tip 2 DM tanılı kişilerde HbA1c’yi ortalama %0,66 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (108).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.11.2021 tarih ve 379 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma; tek merkezli, prospektif ve analitik bir araştırma olarak planlandı. Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne 30 Kasım-5 Nisan 2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri Tip 2 DM tanılı hastalardan çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayan 150 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen kişiler detaylı olarak bilgilendirilerek çalışmanın amacı anlatıldı. Sözlü ve yazılı onamları alındı. Sosyodemografik verileri, genel sağlık durumu ve diyabet hastalığına ilişkin bilgileri tarafımızca hazırlanan Hasta Bilgi Formu kullanılarak yüzyüze görüşme tekniği ile sorgulandı. Tansiyon arteryel, bel çevresi, boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) ölçümleri tarafımızca yapılarak kaydedildi. APG, HbA1c, üre, kreatinin, CRP düzeyleri kaydedildi. Duyu değerlendirmesi için 10 gr Semmes-Weinstein monofilament testi kullanıldı. DAÜ risklerini belirlemek için Kısa Diyabetik Ayak Ülseri Riski Kontrol Listesi (DAÜRKL) kullanıldı.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya herhangi bir sebeple Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran, bilinen en az bir yıldır DM tanısı olan, tanı konmuş DAÜ olmayan, sorulan soruları anlama ve cevap verebilme kabiliyeti olan, okuryazarlığı olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş ve üzeri gönüllüler dahil edildi.

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

18 yaş altı olanlar, iletişim kurmaya engel durumu olanlar (işitme ve konuşma bozuklukları olanlar, bilişsel fonksiyonlarında bozukluk olanlar, koopere olamayanlar), GDM tanılılar, Tip 1 DM tanısı olanlar, 1 yıldan daha kısa süre önce DM tanısı almış olanlar ve okur-yazarlığı olmayanlar çalışma dışında bırakıldı.

3.5. HASTA BİLGİ FORMU ÖZELLİKLERİ

Tarafımızca literatürden faydalanılarak hazırlanan Hasta Bilgi Formu ile katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu), DM hastalığına ilişkin bilgileri (DM tipi, DM süresi, kullanılan tedavi, DM'e bağlı komplikasyon varlığı, son bir yılda hastaneye yatma durumu, diyetine uyum durumu, tedaviye uyum durumu) ve DM dışı ek hastalık varlığı, ilaç kullanım durumu, alkol ve sigara kullanma durumuna yönelik bilgiler sorgulandı. Tansiyon arteryel, bel çevresi, boy, kilo ve BKİ ölçümleri tarafımızca yapılarak kaydedildi. APG, HbA1c, üre, kreatinin ve CRP düzeyleri kaydedildi.

3.6. KISA DİYABETİK AYAK ÜLSERİ RİSKİ KONTROL LİSTESİ

Kısa Diyabetik Ayak Ülseri Riski Kontrol Listesi (DAÜRKİL); 2018 yılında Zhou ve ark. tarafından DM tanılı hastaların DAÜ riskini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir (109) Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dinçer ve ark. tarafından 2021 yılında yapılmıştır. Ölçek 12 madde ve nöropati ve vaskülopati, yapısal deformite ve buna bağlı değişiklikler, DM seyri ve komorbiditesi, DAÜ öyküsü ve genel cilt değişikliği ile deri ve ayak tırnağında mantar enfeksiyonu olmak üzere beş boyuttan oluşmaktadır. Ölçekte yer alan sorular evet-hayır şeklinde yanıtlanabilmekte olup "Evet" yanıtı:1 puan, "Hayır" yanıtı:0 puan olarak skorlanmaktadır. Ölçekten toplam 0-12 arasında puan alınabilmekte olup puan artışı DAÜ riskinin arttığını göstermektedir. Ölçeğin Türkçe formunun Cronbach alfa katsayısı 0,79 olarak saptanmıştır (110).

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Katılımcıların sosyodemografik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler sayı (%), Ortalama±Standart sapma tabloları şeklinde verildi. Çalışmanın verileri normallik varsayımları açısından incelendiğinde, Kolmogorov-Smirnov değerleri $p<0.05$ olarak belirlendi. DAÜRKİL skorları ile çeşitli sayısal değişkenlerin arasındaki ilişkiyi belirlemek için nonparametrik testlerden spearman korelasyon analizi yapıldı. Bununla birlikte DAÜRKİL skorları ile katılımcıların sosyodemografik verileri arasında anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek üzere nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi uygulandı. Gruplar arasında anlamlı fark çıkması durumunda, anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-Hoc testi yapıldı. Varyansın homojen

dağılmaması ve örneklem sayılarının eşit olmamasından dolayı Games Howell Post-Hoc testi seçildi. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 150 kişinin yaşları 33 ila 88 arasında değişmekte olup ortalama $60,37 \pm 10,56$ yıl idi. Katılımcıların sosyodemografik ve tıbbi özelliklerine yönelik verilerin dağılımı Tablo-9'da sunulmuştur (Tablo-9).

Tablo-9. Katılımcıların sosyodemografik ve tıbbi özelliklerine yönelik verilerin dağılımı.

		Min-Max	Ort $\pm$ SD
Yaş (yıl)		33-88	60,37 $\pm$ 10,56
		N	%
Cinsiyet	Kadın	94	62,7
	Erkek	56	37,3
Eğitim durumu	Okur-yazar	63	42,0
	İlkokul	61	40,7
	Ortaokul	18	12,0
	Lise ve üstü	8	5,3
Medeni durum	Evli	147	98,0
	Bekar	3	2,0
Çalışma durumu	Hayır	128	85,3
	Evet	22	14,7
Sigara kullanımı	Aktif içici	27	18,0
	Eski içici	33	22,0
	Hiç içmemiş	90	60,0
DM dışında kronik hastalık varlığı	Yok	13	8,7
	Var	137	91,3
DM dışındaki kronik hastalıkların dağılımı	Kalp hastalığı	38	14,0
	Hipertansiyon	92	34,0
	Hiperlipidemi	71	26,2
	Solunum hastalıkları	11	4,0
	Nörolojik hastalıklar	8	2,9
	Psikiyatrik hastalıklar	3	1,1
	Böbrek hastalığı	9	3,3
	Tiroid hastalığı	20	7,4
	Diğer	18	6,6
Ek ilaç kullanımı	Var	134	89,3
	Yok	16	10,7

Katılımcıların ortalama DM süreleri $10,19 \pm 6,78$ yıl (min:1-max:35) idi. % 40,7'si (n=61) oral antidiyabetik ilaç, %11,3' ü (n=17) insülin kullanıyor iken, %48,0'i (n=72) oral antidiyabetik ilaç ile insülin kombinasyonu kullanıyordu. %38,0'inde (n=57) DM' a bağlı tanı konmuş komplikasyon var idi. Bilinen komplikasyonu olan hastaların %68,4'ünde (n=56) DN, %28,0'inde (n=23) DR, %3,6'sında (n=3) DNP vardı. %4,0'ü (n=6) son 1 yıl içerisinde DM nedeniyle hastane yatış öyküsü tarifledi. Tedaviye uyum durumu sorgulandığında katılımcıların %70,7'si (n=106) yeterli düzeyde, %18,7'si (n=28) ise kısmen uyum sağladığını belirtti. Diyetle uyum durumu açısından ise; yeterli uyum sağladığını ifade edenler %30,0 (n=45) iken % 49,3'ü (n=74) kısmen uyum sağlamakta idi. DAÜRKİL'den alınan toplam puan $1,81 \pm 1,42$ (min:0,00-max:6,00) idi Katılımcıların DM hastalığına ilişkin bilgilerinin dağılımı Tablo-10' da özetlenmiştir (Tablo-10).

Tablo-10. Katılımcıların DM hastalığına ilişkin bilgilerinin dağılımının incelenmesi

		Min-Max	Ort± SD
DM süresi (yıl)		1,00-35,00	10,19±6,78
DAÜRKİL toplam skoru		0,00-6,00	1,81±1,42
		N	%
DM'a bağlı komplikasyon	Yok	93	62,0
	Var	57	38,0
DM' a bağlı komplikasyon	Retinopati	23	28,0
	Nefropati	56	68,4
	Nöropati	3	3,6
Son bir yıl içinde DM nedeniyle hastaneye yatış öyküsü	Hayır	144	96,0
	Evet	6	4,0
DM tedavisi	Oral antidiyabetik ilaç	61	40,7
	İnsülin	17	11,3
	Kombine tedavi	72	48,0
Tedaviye uyum durumu	Evet	106	70,7
	Kısmen	28	18,7
	Hayır	16	10,7
Diyete dikkat etme durumu	Evet	45	30,0
	Kısmen	74	49,3
	Hayır	31	20,7

Katılımcıların laboratuvar incelemeleri ve antropometrik ölçümlerine yönelik veriler Tablo-11’ de özetlenmiştir (Tablo-B3). APG değeri ortalama 202,38±91,63 (min:64,00-max:620,00) mg/dl idi. HbA1c değerleri %5,40 ila %15,30 arasında değişmekte idi (ort: 8,97±2,31). BKİ değerleri ortalama 30,87±5,82 kg/m² idi. Sistolik kan basıncı ölçümleri ortalama 126,30±17,40 (min:90,00-max:200,00) mmHg iken, diyastolik kan basıncı ölçümleri ortalama 76,99±8,32 (min:60,00-max:100,00) mmHg idi (Tablo-11).

Tablo-11. Katılımcıların laboratuvar incelemeleri ve antropometrik ölçümlerine yönelik verilerin incelenmesi

	Min-max	Ort± SD
APG (mg/dl)	64,00-620,00	202,38±91,63
HbA1c (%)	5,40-15,30	8,97±2,31
Üre (mg/dl)	11,00-248,00	41,54±34,48
Kreatinin (mg/dl)	0,40-4,96	0,91±0,62
CRP	0,00-210,00	11,63±29,57
Boy (m)	1,50-1,88	1,62±0,09
Kilo (kg)	48,00-130,00	81,29±15,20
Bel çevresi (cm)	70,00-142,00	107,69±12,19
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	17,30-54,11	30,87±5,82
Kalp hızı (atım/dk)	60,00-100,00	75,88±7,75
Sistolik kan basıncı (mmHg)	90,00-200,00	126,30±17,40
Diastolik kan basıncı (mmHg)	60,00-100,00	76,99±8,32

Tablo-12’ de katılımcıların DAÜRKL toplam skoruna göre risk gruplarının sosyodemografik ve tıbbi özelliklerine yönelik verilerin dağılımı incelenmiştir (Tablo-12). Katılımcıların %11,3’ünün (n=17) DAÜRKL toplam skoru $\geq$ 4 bulundu. DAÜRKL toplam skoru $\geq$ 4 olanlarda kadın erkek oranı benzerdi. Tamamının DM dışında bir kronik hastalığı var idi.

Tablo-12. Katılımcıların DAÜRKL toplam skoruna göre risk gruplarının sosyodemografik ve tıbbi özelliklerine yönelik verilerin dağılımı

DAÜRKL toplam skoruna göre risk grupları					
Değişkenler		Toplam skor<4 N=133		Toplam skor $\geq$ 4 N=17	
		Min-Max	Ort $\pm$ SD	Min-Max	Ort $\pm$ SD
Yaş (yıl)		33-88	59,86 $\pm$ 10,41	43-81	64,35 $\pm$ 11,18
		N	%	N	%
Cinsiyet	Kadın	86	64,7	8	47,1
	Erkek	47	35,3	9	52,9
Eğitim durumu	Okur-yazar	56	42,1	7	41,2
	İlkokul	56	42,1	5	29,4
	Ortaokul	14	10,5	4	23,5
	Lise ve üstü	7	5,3	1	5,9
Medeni durum	Evli	130	97,7	17	100,0
	Bekar	3	2,3	0	0,0
Çalışma durumu	Hayır	112	84,2	16	94,1
	Evet	21	15,8	1	5,9
Sigara kullanımı	Aktif içici	24	18,0	3	17,6
	Eski içici	29	21,8	4	23,5
	Hiç içmemiş	80	60,2	10	58,8
DM dışında kronik hastalık varlığı	Yok	13	9,8	0	0,0
	Var	120	90,2	17	100,0
DM dışındaki kronik hastalıkların dağılımı	Kalp hastalığı	30	12,8	8	21,6
	Hipertansiyon	80	34,3	12	32,4
	Hiperlipidemi	62	26,6	9	24,3
	Solunum hastalıkları	10	4,2	1	2,7
	Nörolojik hastalıklar	7	3,1	1	2,7
	Psikiyatrik hastalıklar	3	1,3	0	0,0
	Böbrek hastalığı	4	1,8	5	13,6
	Tiroid hastalığı	20	8,6	0	0,0
	Diğer	17	7,3	1	2,7
	Var	16	12,0	17	100,0

Katılımcıların DAÜRKİ toplam skoruna göre risk gruplarının DM hastalığına ilişkin bilgilerinin dağılımının incelenmesi Tablo-13’de sunulmuştur. DAÜRKİ toplam skoru ≥ 4 olanlarda DM süresi ortalama $14,64 \pm 7,68$ (min:3-max:31) idi. %82,4’ünde (n=14) DM komplikasyonu var idi (Tablo-13).

Tablo-13. Katılımcıların DAÜRKİ toplam skoruna göre risk gruplarının DM hastalığına ilişkin bilgilerinin dağılımının incelenmesi

DAÜRKİ toplam skoruna göre risk grupları					
Değişkenler		Toplam skor <4 N=133		Toplam skor ≥ 4 N=17	
		Min-Max	Ort± SD	Min-Max	Ort± SD
DM süresi (yıl)		1,00-35,00	9,62±6,47	3,00-31,00	14,64±7,68
		N	%	N	%
DM ‘a bağlı komplikasyon	Yok	90	67,7	3	17,6
	Var	43	32,3	14	82,4
DM’ a bağlı komplikasyon	Retinopati	15	23,8	8	38,1
	Nefropati	43	68,3	13	61,9
	Nöropati	5	7,9	0	0,0
Son bir yıl içinde DM nedeniyle hastaneye yatış öyküsü	Hayır	128	96,2	16	94,1
	Evet	5	3,8	1	5,9
DM tedavisi	Oral antibiyotik ilaç	57	42,9	4	23,5
	İnsülin	17	12,8	0	0,0
	Kombine tedavi	59	44,4	13	76,5
Tedaviye uyum durumu	Evet	41	30,8	4	23,5
	Kısmen	65	48,9	9	52,9
	Hayır	27	20,3	4	23,5
Diyete dikkat etme durumu	Evet	96	72,2	10	58,8
	Kısmen	24	18,0	4	23,5
	Hayır	13	9,8	3	17,6

Katılımcıların DAÜRKİ toplam skoruna göre risk gruplarının laboratuvar incelemeleri ve antropometrik ölçümlerine yönelik verilerin incelenmesi Tablo-14’de özetlenmiştir (Tablo-14).

Tablo-14. Katılımcıların DAÜRKİ toplam skoruna göre risk gruplarının laboratuvar incelemeleri ve antropometrik ölçümlerine yönelik verilerin incelenmesi

DAÜRKİ toplam skoruna göre risk grupları				
Değişkenler	Toplam skor<4 N=133		Toplam skor≥4 N=17	
	Min-max	Ort± SD	Min-max	Ort± SD
APG (mg/dl)	81,00-620,00	202,14±91,98	64,00-369,00	204,24±91,56
HbA1c (%)	5,40-15,30	8,92±2,23	5,80-14,40	9,35±2,92
Üre (mg/dl)	11,00-248,00	39,41±31,76	19,00-182,00	58,17±49,18
Kreatinin (mg/dl)	0,40-4,96	0,85±0,49	0,51-3,95	1,41±1,13
CRP	0,00-204,00	10,36±25,72	1,00-210,00	22,74±52,75
Boy (m)	1,50-1,88	1,61±0,08	1,50-1,85	1,68±0,09
Kilo (kg)	48,00-130,00	80,68±15,24	60,00-107,00	86,00±14,42
Bel çevresi (cm)	70,00-135,00	107,19±12,07	90,00-142,00	111,59±12,74
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	17,30-54,11	30,92±5,95	24,84-41,78	30,49±4,88
Kalp hızı (atım/dk)	60,00-92,00	75,41±7,53	65,00-100,00	79,53±8,74
Sistolik kan basıncı (mmHg)	90,00-200,00	126,58±17,70	100,00-150,00	124,12±15,12
Diastolik kan basıncı (mmHg)	60,00-100,00	77,17±8,48	60,00-80,00	75,59±7,04

Tablo-15’ te görüldüğü üzere DAÜRKL toplam skoruna göre risk grupları ile DM süresi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.003). Ancak DAÜRKL toplam skoruna göre risk grupları ile yaş, BKİ AKŞ ve HbA1c grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo-15).

Tablo-15. Çeşitli değişkenler ile DAÜRKL toplam skoruna göre risk gruplarının karşılaştırılması

DAÜRKL toplam skoruna göre risk grupları				
Değişkenler		Toplam skor<4 N (%)	Toplam skor≥4 N (%)	p
Yaş	33-64 yaş	99 (66,9)	9 (52,9)	0,254
	65-88 yaş	44 (33,1)	8 (47,1)	
DM süresi	1-10 yıl	90 (67,7)	5 (29,4)	0,003
	11-20 yıl	38 (28,6)	9 (52,9)	
	21 yıl ve üzeri	5 (3,8)	3 (17,6)	
BKİ grupları	Normal	17 (12,8)	3 (17,6)	0,787
	Fazla kilolu	43 (32,3)	6 (12,6)	
	Obez	73 (54,9)	8 (47,1)	
APG	64-200	80 (60,2)	10 (58,8)	0,916
	201 ve üstü	53 (39,8)	7 (41,2)	
HbA1c *	5,4-10,9	101 (77,2)	12 (70,6)	0,551
	11 ve üstü	30 (22,9)	5 (29,4)	

N (%),Chi Square test, *Fisher’s Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

DAÜRKL sorularına verilen cevapların dağılımları Tablo-16’ da sunulmuştur (Tablo-16).

Tablo-16. DAÜRKL sorularına verilen cevapların dağılımlarının incelenmesi

Maddeler	Hayır		Evet	
	N	%	N	%
1-Hastanın ifadesine göre 10 yıl veya daha fazla süredir diyabet varlığı	66	44,0	84	56,0
2-Hekim tarafından tespit edilmiş nefropati varlığı	108	72,0	42	28,0
3-Hekim tarafından tespit edilmiş retinopati varlığı	130	86,7	20	13,3
4-Hastanın ifadesine göre ayakta daha önce var olan yara veya amputasyon	147	98,0	3	2,0
5-Dermatolog tarafından tespit edilmiş deri değişiklikleri (yara, kızarıklık veya ödem) varlığı	133	88,7	17	11,3
6-Dermatolog tarafından tespit edilmiş ayakta mantar enfeksiyonu varlığı.	139	92,7	11	7,3
7-Dermatolog tarafından tespit edilmiş kallus veya nasır varlığı.	126	84,0	24	16,0
8-Hemşire tarafından tespit edilmiş ayakta yapısal deformite (talipes kavus, ekinus, kalkaneovalgus, kalkaneovarus, düz taban, çekiç parmak, halluks valgus) varlığı.	145	96,7	5	3,3
9-Dermatolog tarafından tespit edilmiş ayak tırnağında mantar.	115	76,7	35	23,3
10-İnfrared termometre ile ölçülen normal olmayan ayak deri sıcaklığı (ayağın üst derisinden ya da parmaklar arasından ölçülen sıcaklığın $\leq 26^{\circ}\text{C}$ ya da ayaklar arası sıcaklık farkının $\geq 2^{\circ}\text{C}$ olması	143	95,3	7	4,7
11-Hemşire tarafından tespit edilmiş Dorsalis Pedis nabızı zayıflaması	126	84,0	24	16,0
12-Hemşire tarafından Semmes-Weinstein 5.07/10g monofilament testi kullanılarak ölçülen koruyucu duyu kaybı	24	84,0	24	16,0

Katılımcıların yapılan fizik muayenelerinde saptanan ayak bulgularının dağılımı Tablo-17’ de gösterilmiştir (Tablo-17).

Tablo-17. Katılımcıların mevcut ayak bulgularının dağılımının incelenmesi

Bulgular	Sol ayak		Sağ ayak	
	N	%	N	%
Deri değişiklikleri (yara, kızarıklık veya ödem) varlığı	16	10,7	15	10,0
Ayakta ve ayak tırnağında mantar enfeksiyonu varlığı	31	20,7	30	20,0
Kallus veya nasır varlığı	22	14,7	24	16,0
Ayakta yapısal deformite (talipes kavus, ekinus, kalkaneovalgus, kalkaneovarus, düz taban, çekiç parmak, halluks valgus) varlığı	4	2,7	4	2,7
İnfrared termometre ile ölçülen normal olmayan ayak deri sıcaklığı (ayağın üst derisinden ya da parmaklar arasından ölçülen sıcaklığın $\leq 26^{\circ}\text{C}$ ya da ayaklar arası sıcaklık farkının $\geq 2^{\circ}\text{C}$ olması	7	4,7	7	4,7
Dorsalis Pedis nabızı zayıflaması	24	16,0	24	16,0
Semmes-Weistein 5.07/10g monofilament testi kullanılarak ölçülen koruyucu duyu kaybı	23	15,3	22	14,7

Tablo-18’ de DAÜRKİL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon sonuçlarının incelenmesi sunulmuştur. DAÜRKİL toplam skoru ile katılımcıların yaş ($r=0,246$ $p=0,002$), hastalık süresi ($r=0,431$ $p<0,001$), üre ($r=0,200$ $p=0,014$), boy ($r=0,164$ $p=0,045$), kilo ($r=0,163$ $p=0,046$), bel çevresi ($r=0,182$ $p=0,026$) ve kalp hızı ($r=0,183$ $p=0,025$) değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Katılımcıların yaş, hastalık süresi, üre, boy, kilo, bel çevresi ve kalp hızları arttıkça DAÜRKİL toplam skorunun arttığı saptandı (Tablo-18).

Katılımcıların APG, HbA1c, Kreatinin, CRP değerleri, BKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri ile DAÜRKİ toplam skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-18).

Tablo-18. DAÜRKİ toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon sonuçlarının incelenmesi

Değişkenler	DAÜRKİ Toplam Skoru	
Yaş	r	,246**
	p	0,002
Hastalık Süresi	r	,431**
	p	<0,001
APG	r	-0,037
	p	0,651
HbA1c	r	-0,045
	p	0,590
Üre	r	,200*
	p	0,014
Kreatinin	r	0,129
	p	0,115
CRP	r	0,153
	p	0,065
Boy	r	,164*
	p	0,045
Kilo	r	,163*
	p	0,046
Bel çevresi	r	,182*
	p	0,026
BKİ	r	0,067
	p	0,417
Kalp hızı	r	,183*
	p	0,025
Sistolik kan basıncı	r	-0,016
	p	0,848
Diastolik kan basıncı	r	-0,127
	p	0,122

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), **Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi).

DAÜRKL toplam skorlarının sosyodemografik ve tıbbi özellikler açısından karşılaştırılmasına yönelik incelemeler Tablo-19'da özetlenmiştir. Katılımcıların DAÜRKL toplam skorları kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi. DAÜRKL toplam skorları kadınlara kıyasla erkeklerde daha yüksek bulundu ($Z=-2,081$ $p=0,037$). Hastaların DAÜRKL toplam skorları ek ilaç kullanana ve kullanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi. Hastaların DAÜRKL toplam skorları ek ilaç kullanmayanlara kıyasla kullananlarda daha yüksek bulundu ($Z=-2,259$ $p=0,024$). Katılımcıların DAÜRKL toplam skorları komplikasyon varlığı olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi. DAÜRKL toplam skorları komplikasyon varlığı olmayanlara kıyasla komplikasyonu olanlarda daha yüksek bulundu ($Z=-4,557$ $p<0,001$) (Tablo-19).

Katılımcıların eğitim durumu, medeni durum, sigara kullanımı, DM dışında kronik hastalık varlığı, DM tedavisi, son 1 yıl içinde hastaneye yatış öyküsü, diyet ve tedaviye dikkat etme durumları ile DAÜRKL toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-19).

Tablo-19. DAÜRKL toplam skorlarının sosyodemografik ve tıbbi özellikler açısından karşılaştırılması

DAÜRKL toplam skoru					
Değişkenler		N	Ort±SS	Z/KV	p
Cinsiyet	Kadın	94	1,61±1,31	-2,081	0,037
	Erkek	56	2,14±1,54		
Eğitim Durumu	Okuryazar	63	1,60±1,43	3,251	0,197
	İlkokul	61	1,91±1,24		
	Ortaokul ve üstü	26	2,07±1,74		
Medeni durum	Evli	147	1,80±1,43	-0,936	0,350
	Bekar	3	2,33±0,57		
Sigara kullanımı	Aktif içici	27	1,70±1,29	3,923	0,141
	Eski içici	33	2,21±1,45		
	Hiç içmemiş	90	1,70±1,43		
DM dışı kronik hastalık varlığı	Yok	13	1,07±0,95	-1,944	0,052
	Var	137	1,88±1,44		
Ek ilaç kullanımı	Var	134	1,90±1,43	-2,259	0,024
	Yok	16	1,06±1,06		
DM tedavisi	Oral antidiyabetik	61	1,54±1,22	4,343	0,114
	İnsülin	17	1,58±1,17		
	Kombine tedavi	72	2,09±1,54		
Komplikasyon varlığı	Yok	93	1,38±1,18	-4,557	<0,001
	Var	57	2,50±1,48		
Son bir yılda hastane yatış öyküsü	Hayır	144	1,82±1,39	-0,909	0,363
	Evet	6	1,50±2,07		
Diyete dikkat etme durumu	Evet	45	1,77±1,27	0,919	0,632
	Kısmen	74	1,74±1,44		
	Hayır	31	2,03±1,58		
Tedaviye uyum durumu	Evet	106	1,73±1,38	0,968	0,616
	Kısmen	28	1,89±1,34		
	Hayır	16	2,18±1,79		

Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test, $p<0,05$

Cinsiyete göre katılımcıların DAÜRKL toplam skorları ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyonun incelenmesi Tablo-20' de gösterilmiştir (Tablo-20).

Kadınlarda DAÜRKL toplam skorları ile yaş ve hastalık süresi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Kadın katılımcıların yaşları arttıkça DAÜRKL toplam skorları artmakta idi ($r=0,248$ $p=0,016$). Kadın katılımcıların DM süreleri arttıkça DAÜRKL toplam skorları artmakta idi ($r=0,413$ $p<0,001$) (Tablo-20).

Kadın katılımcıların APG, HbA1c, üre, Kreatinin, CRP değerleri, kilo, bel çevresi, BKİ, kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri ile DAÜRKL toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Tablo-20).

Erkeklerde DAÜRKL toplam skorları ile hastalık süresi, üre ve bel çevresi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Erkek katılımcıların hastalık süresi arttıkça DAÜRKL toplam skorları artmakta idi ($r=0,543$ $p<0,001$). Üre değerleri arttıkça DAÜRKL toplam skorları artmakta idi ($r=0,382$ $p=0,004$). Bel çevresi arttıkça DAÜRKL toplam skorları artmakta idi ($r=0,275$ $p=0,040$) (Tablo-20).

Erkek katılımcıların yaş, APG, HbA1c, Kreatinin, CRP, kilo, BKİ, kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri ile DAÜRKL toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Tablo-20).

Tablo-20. Cinsiyete göre DAÜRKİL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon

Değişkenler	DAÜRKİL Toplam Skoru			
	Kadın		Erkek	
Yaş (yıl)	r	,248*	r	0,259
	p	0,016	p	0,054
Hastalık Süresi (yıl)	r	,413**	r	,543**
	p	<0,001	p	<0,001
APG	r	0,065	r	-0,188
	p	0,532	p	0,166
HbA1c	r	0,040	r	-0,223
	p	0,705	p	0,098
Üre	r	0,062	r	,382**
	p	0,551	p	0,004
Kreatinin	r	0,026	r	0,146
	p	0,802	p	0,282
CRP	r	0,133	r	0,200
	p	0,203	p	0,148
Kilo (kg)	r	0,133	r	0,147
	p	0,203	p	0,280
Bel çevresi (cm)	r	0,149	r	,275*
	p	0,152	p	0,040
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	r	0,122	r	0,059
	p	0,240	p	0,665
Kalp hızı (atım/dk)	r	0,164	r	0,234
	p	0,114	p	0,082
Sistolik kan basıncı (mmHg)	r	0,092	r	-0,177
	p	0,375	p	0,192
Diastolik kan basıncı (mmHg)	r	-0,051	r	-0,205
	p	0,626	p	0,129

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi).

Tablo-21’de gösterildiği üzere; aktif ve eski sigara içicilerinin DM süresi arttıkça DAÜRKİ toplam skoru istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmakta idi ($r=0,416$ $p=0,031$; $r=0,546$ $p=0,001$). Hiç sigara içmeyenlerin DAÜRKİ toplam skoru ile DM süresi ve yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. DM süresi arttıkça DAÜRKİ toplam skoru artmakta idi ($r=0,418$ $p=0,001$). Hastaların yaşı arttıkça da DAÜRKİ toplam skorunun arttığı tespit edildi ($r=0,267$ $p=0,011$) (Tablo-21).

Tablo-21. Sigara kullanımına göre DAÜRKİ toplam skorları ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki korelasyon

Değişkenler	DAÜRKİ Toplam Skoru					
	Sigara Kullanım Öyküsü					
	Aktif içici		Eski içici		Hiç içmemiş	
Yaş (yıl)	r	0,077	r	0,328	r	,267*
	p	0,701	p	0,063	p	0,011
DM Süresi (yıl)	r	,416*	r	,546**	r	,418**
	p	0,031	p	0,001	p	<0,001
APG	r	-0,174	r	-0,314	r	0,105
	p	0,384	p	0,075	p	0,324
HbA1c	r	-0,255	r	-0,159	r	0,063
	p	0,209	p	0,376	p	0,559
Üre	r	-0,090	r	,430*	r	0,144
	p	0,657	p	0,013	p	0,174
Kreatinin	r	-0,234	r	,424*	r	0,106
	p	0,240	p	0,014	p	0,320
CRP	r	,479*	r	0,170	r	0,067
	p	0,012	p	0,360	p	0,532
Boy (m)	r	0,120	r	0,130	r	0,093
	p	0,551	p	0,469	p	0,386
Kilo (kg)	r	0,351	r	0,166	r	0,094
	p	0,072	p	0,357	p	0,380
Bel çevresi (cm)	r	,385*	r	0,295	r	0,098
	p	0,047	p	0,096	p	0,360
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	r	0,274	r	0,077	r	0,057
	p	0,167	p	0,671	p	0,591
Kalp hızı (atım/dk)	r	0,327	r	0,179	r	0,173
	p	0,096	p	0,320	p	0,103
Sistolik kan basıncı (mmHg)	r	0,060	r	0,113	r	-0,040
	p	0,767	p	0,531	p	0,707
Diastolik kan basıncı (mmHg)	r	-0,197	r	0,123	r	-0,150
	p	0,324	p	0,496	p	0,159

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

Kullanılan DM tedavisine göre DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon Tablo-22’ de sunulmuştur. Buna göre; OAD tedavisi, DAÜRKL toplam skoru ile yaş ve hastalık süresi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. OAD tedavisi alanların DM süresi arttıkça DAÜRKL toplam skoru artmakta idi ($r=0,387$ $p=0,002$). Yaşları arttıkça DAÜRKL toplam skoru artmakta idi ($r=0,280$ $p=0,029$) (Tablo-22).

Kombine ilaç tedavisi alanlarda DAÜRKL toplam skoru ile yaş hastalık süresi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. DM tedavisinde OAD ile insülini kombine kullananların DM süresi arttıkça DAÜRKL toplam skoru artmakta idi ($r=0,429$ $p<0,001$). Bu kişilerin yaşları arttıkça da DAÜRKL toplam skoru artmakta idi ($r=0,285$ $p=0,015$). DAÜRKL toplam skoru ile APG arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. DAÜRKL toplam skoru arttıkça APG değerleri azalmakta idi ($r=-0,233$ $p=0,049$) (Tablo-22).

Tablo-22. DM tedavisine göre DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon

Değişkenler	DAÜRKL Toplam Skoru					
	DM tedavisi					
	OAD		İnsülin		Kombine tedavi	
Yaş (yıl)	r	,280*	r	0,011	r	,285*
	p	0,029	p	0,965	p	0,015
Hastalık Süresi (yıl)	r	,387**	r	0,450	r	,429**
	p	0,002	p	0,070	p	<0,001
APG	r	0,053	r	-0,018	r	-,233*
	p	0,686	p	0,946	p	0,049
HbA1c	r	-0,051	r	-0,207	r	-0,168
	p	0,695	p	0,442	p	0,161
Üre	r	0,147	r	-0,026	r	,285*
	p	0,259	p	0,921	p	0,015
Kreatinin	r	0,081	r	0,064	r	0,207
	p	0,533	p	0,807	p	0,081
CRP	r	0,099	r	0,215	r	0,169
	p	0,448	p	0,407	p	0,165
Boy (m)	r	0,137	r	-0,017	r	0,185
	p	0,294	p	0,949	p	0,119
Kilo (kg)	r	0,143	r	0,248	r	0,137
	p	0,273	p	0,336	p	0,252
Bel çevresi (cm)	r	0,220	r	0,355	r	0,119
	p	0,088	p	0,162	p	0,320
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	r	0,127	r	0,406	r	-0,012
	p	0,329	p	0,106	p	0,923
Kalp hızı (atım/dk)	r	0,158	r	0,412	r	0,122
	p	0,224	p	0,101	p	0,309
Sistolik kan basıncı (mmHg)	r	-0,046	r	0,075	r	-0,062
	p	0,723	p	0,774	p	0,606
Diastolik kan basıncı (mmHg)	r	-0,130	r	-0,040	r	-0,210
	p	0,316	p	0,880	p	0,076

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

İlave kronik hastalığı olmayanlarda DAÜRKİL toplam skoru ile DM süresi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup DM süresi arttıkça DAÜRKİL toplam skorları artmakta idi ($r=0,622$ $p=0,023$) (Tablo-23). İlave kronik hastalığı olanlarda DAÜRKİL toplam skoru ile yaş ($r=0,218$ $p=0,011$), DM süresi ($r=0,389$ $p<0,001$), CRP ($r=0,172$ $p=0,047$), kilo ($r=0,189$ $p=0,027$), bel çevresi ($r=0,191$ $p=0,025$) ve kalp hızı ($r=0,176$ $p=0,040$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. İlave kronik hastalığı olan katılımcıların DM süresi, yaş, CRP, kilo, bel çevresi ve kalp hızı arttıkça DAÜRKİL toplam skorları artmakta idi (Tablo-23).

Tablo-23. DM Dışı Kronik Hastalık Varlığına göre katılımcıların DAÜRKİL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon

Değişkenler	DAÜRKİL Toplam Skoru			
	DM haricinde kronik hastalık			
	Yok		Var	
Yaş (yıl)	r	0,377	r	,218*
	p	0,204	p	0,011
Hastalık Süresi (yıl)	r	,622*	r	,389**
	p	0,023	p	<0,001
APG	r	-0,077	r	-0,003
	p	0,804	p	0,969
HbA1c	r	-0,081	r	-0,016
	p	0,793	p	0,852
Üre	r	-0,078	r	,195*
	p	0,800	p	0,022
Kreatinin	r	-0,465	r	0,161
	p	0,110	p	0,060
CRP	r	-0,061	r	,172*
	p	0,844	p	0,047
Boy (m)	r	-0,041	r	,213*
	p	0,895	p	0,012
Kilo (kg)	r	-0,311	r	,189*
	p	0,302	p	0,027
Bel çevresi (cm)	r	-0,130	r	,191*
	p	0,672	p	0,025
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	r	-0,340	r	0,068
	p	0,255	p	0,431
Kalp hızı (atım/dk)	r	0,262	r	,176*
	p	0,387	p	0,040
Sistolik kan basıncı (mmHg)	r	0,045	r	-0,056
	p	0,883	p	0,516
Diastolik kan basıncı (mmHg)	r	-0,395	r	-0,152
	p	0,181	p	0,077

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

Tablo-24'te belirtildiği üzere; son bir yılda hastaneye yatış öyküsü olmayanlarda DAÜRKİL toplam skoru ile yaş ($r=0,237$ $p=0,004$), hastalık süresi ($r=0,397$ $p<0,001$), üre ($r=0,166$ $p=0,047$), Bel çevresi ($r=0,173$ $p=0,038$) ve kalp hızı ($r=0,183$ $p=0,028$) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Son bir yıl içinde hastaneye yatış öyküsü olan katılımcıların yaş, hastalık süresi, bel çevresi ve kalp hızı değerleri arttıkça DAÜRKİL toplam skoru artmakta idi (Tablo-24).

Tablo-24. Son bir yıl içinde hastaneye yatış öyküsüne göre katılımcıların Kısa DAÜRKİL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon

Değişkenler	DAÜRKİL Toplam Skoru			
	Son bir yıl içinde hastaneye yatış öyküsü			
	Hayır		Evet	
Yaş (yıl)	r	,237**	r	0,246
	p	0,004	p	0,638
DM Süresi (yıl)	r	,397**	r	0,698
	p	<0,001	p	0,123
APG	r	0,016	r	-0,123
	p	0,848	p	0,816
HbA1c	r	-0,034	r	-0,308
	p	0,684	p	0,614
Üre	r	,166*	r	0,739
	p	0,047	p	0,093
Kreatinin	r	0,120	r	0,308
	p	0,153	p	0,553
CRP	r	0,147	r	0,516
	p	0,081	p	0,373
Boy (m)	r	0,163	r	0,246
	p	0,051	p	0,638
Kilo (kg)	r	0,153	r	-0,030
	p	0,067	p	0,954
Bel çevresi (cm)	r	,173*	r	0,062
	p	0,038	p	0,908
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	r	0,053	r	0,213
	p	0,531	p	0,686
Kalp hızı (atım/dk)	r	,183*	r	-0,031
	p	0,028	p	0,954
Sistolik kan basıncı (mmHg)	r	-0,049	r	0,031
	p	0,560	p	0,954
Diastolik kan basıncı (mmHg)	r	-0,163	r	0,254
	p	0,051	p	0,627

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

Diyete dikkat etme durumlarına göre katılımcıların DAÜRKİ toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon Tablo-25'te incelenmiştir (Tablo-25). Diyetle dikkat edenlerde DAÜRKİ toplam skoru ile yaş ($r=0,311$ $p=0,038$), CRP ($r=0,325$ $p=0,029$), boy ($r=0,311$ $p=0,037$) değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Diyetine dikkat ettiğini ifade eden katılımcıların yaş, CRP ve boy ölçüm değerleri arttıkça DAÜRKİ toplam skoru artmakta idi. Ancak diyetine dikkat edenlerde DAÜRKİ toplam skoru ile BKİ ($r=-0,339$ $p=0,023$) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. BKİ değerleri azaldıkça DAÜRKİ toplam skoru artmakta idi (Tablo-25).

Diyete kısmen dikkat edenlerde DAÜRKİ toplam skoru ile yaş ($r=0,357$ $p=0,002$), hastalık süresi ($r=0,518$ $p<0,001$), kilo ($r=0,285$ $p=0,014$) ve kalp hızı ($r=0,312$ $p=0,007$) değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Diyetine kısmen dikkat eden katılımcıların yaş, hastalık süresi, kilo ve kalp hızı değerleri arttıkça DAÜRKİ toplam skoru artmakta idi (Tablo-25).

Diyetine dikkat etmeyenlerde DAÜRKİ toplam skoru ile DM süresi ($r=0,590$ $p<0,001$), kilo ($r=0,387$ $p=0,032$) ve BKİ ($r=0,412$ $p=0,021$) değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Diyetine dikkat etmeyen katılımcıların DM süresi, kilo ve BKİ değerleri arttıkça DAÜRKİ toplam skoru artmakta idi (Tablo-25).

Tablo-25. Diyetle dikkat etme durumlarına göre katılımcıların DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon

Değişkenler	DAÜRKL Toplam Skoru					
	Diyete dikkat etme durumu					
	Evet		Kısmen		Hayır	
Yaş (yıl)	r	,311*	r	,357**	r	-0,186
	p	0,038	p	0,002	p	0,315
DM Süresi (yıl)	r	0,110	r	,518**	r	,590**
	p	0,471	p	<0,001	p	<0,001
APG	r	0,200	r	-0,198	r	-0,126
	p	0,188	p	0,091	p	0,499
HbA1c	r	0,146	r	-0,171	r	-0,174
	p	0,343	p	0,149	p	0,349
Üre	r	0,226	r	,262*	r	-0,036
	p	0,135	p	0,024	p	0,848
Kreatinin	r	0,171	r	0,179	r	-0,057
	p	0,263	p	0,126	p	0,762
CRP	r	,325*	r	0,091	r	0,100
	p	0,029	p	0,445	p	0,600
Boy (m)	r	,311*	r	0,141	r	0,079
	p	0,037	p	0,230	p	0,672
Kilo (kg)	r	-0,265	r	,285*	r	,387*
	p	0,078	p	0,014	p	0,032
Bel çevresi (cm)	r	0,094	r	0,149	r	0,314
	p	0,541	p	0,206	p	0,085
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	r	-,339*	r	0,145	r	,412*
	p	0,023	p	0,216	p	0,021
Kalp hızı (atım/dk)	r	0,048	r	,312**	r	0,113
	p	0,755	p	0,007	p	0,546
Sistolik kan basıncı (mmHg)	r	-0,105	r	-0,018	r	0,171
	p	0,494	p	0,879	p	0,357
Diastolik kan basıncı (mmHg)	r	-0,214	r	-0,147	r	0,068
	p	0,158	p	0,212	p	0,715

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

Tedaviye uyum durumlarına göre katılımcıların DAÜRKİ toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon Tablo-26'da gösterilmiştir (Tablo-26).

Tedaviye uyum gösterdiğini ifade edenlerde DAÜRKİ toplam skoru ile yaş ($r=0,330$ $p=0,001$), DM süresi ($r=0,378$ $p<0,001$) ve CRP ($r=0,212$ $p=0,031$) değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bu katılımcıların yaş, DM süresi ve CRP değerleri arttıkça DAÜRKİ toplam skoru artmakta idi. Ancak tedaviye uyum gösteren katılımcıların DAÜRKİ toplam skoru ile diastolik kan basıncı ($r=-0,226$ $p=0,020$) değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup diastolik kan basıncı değerleri azaldıkça DAÜRKİ toplam skoru artmakta idi (Tablo-26).

Tedaviye kısmen uyum gösterenlerde DAÜRKİ toplam skoru ile hastalık süresi ($r=0,557$ $p=0,002$) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yani Tedaviye kısmen uyum gösteren katılımcıların DAÜRKİ toplam skoru arttıkça hastalık süreside artmaktadır. Ancak tedaviye kısmen uyum gösterenlerde DAÜRKİ toplam skoru ile APG ($r=-0,428$ $p=0,023$) ve Hb1ac ($r=-0,442$ $p=0,019$) değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yani DAÜRKİ toplam skoru arttıkça APG ve Hb1ac değerleri azalmaktadır (Tablo-26).

Tedaviye uyum göstermeyenlerde de DAÜRKİ toplam skoru ile hastalık süresi ($r=0,708$ $p=0,002$) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup hastalık süresi arttıkça DAÜRKİ toplam skoru da artmakta idi (Tablo-26).

Tablo-26. Tedaviye uyum durumlarına göre katılımcıların DAÜRKL toplam skoru ile çeşitli sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye ait korelasyon

Değişkenler	DAÜRKL Toplam Skoru					
	Tedaviye uyum durumu					
	Evet		Kısmen		Hayır	
Yaş (yıl)	r	,330**	r	0,303	r	0,098
	p	0,001	p	0,117	p	0,719
DM Süresi (yıl)	r	,378**	r	,557**	r	,708**
	p	<0,001	p	0,002	p	0,002
APG	r	-0,012	r	-,428*	r	-0,146
	p	0,900	p	0,023	p	0,589
HbA1c	r	-0,015	r	-,442*	r	0,076
	p	0,883	p	0,019	p	0,780
Üre	r	,280**	r	0,095	r	0,078
	p	0,004	p	0,630	p	0,773
Kreatinin	r	,227*	r	0,107	r	-0,249
	p	0,019	p	0,588	p	0,353
CRP	r	,212*	r	-0,194	r	0,211
	p	0,031	p	0,332	p	0,434
Boy (m)	r	,192*	r	-0,050	r	0,167
	p	0,049	p	0,801	p	0,537
Kilo (kg)	r	0,097	r	0,030	r	0,374
	p	0,321	p	0,878	p	0,153
Bel çevresi (cm)	r	0,126	r	0,075	r	0,363
	p	0,197	p	0,704	p	0,167
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	r	-0,023	r	0,071	r	0,382
	p	0,814	p	0,721	p	0,144
Kalp hızı (atım/dk)	r	0,180	r	0,273	r	0,077
	p	0,065	p	0,159	p	0,777
Sistolik kan basıncı (mmHg)	r	-0,094	r	0,187	r	0,128
	p	0,338	p	0,341	p	0,637
Diastolik kan basıncı (mmHg)	r	-,226*	r	0,067	r	0,029
	p	0,020	p	0,736	p	0,915

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM tanısı olan hastalarda DAÜ riskinin araştırıldığı ve etkileyen faktörlerin incelendiği bu çalışmada; erkek cinsiyet, yaş, DM süresi, DAÜ haricinde komplikasyon varlığı, kilo, bel çevresi ve kalp hızı DAÜ açısından risk faktörü olarak saptandı. Sigara içimi, ek hastalık varlığı, glisemik kontrol belirteçleri, BKİ ve kan basıncı ölçümleri ile DAÜRKL toplam skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

DM; insülin sekresyonu ve/veya kullanımındaki kusurların neden olduğu kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (111). Günümüzde Dünya genelinde yaklaşık 422 milyon kişinin DM hastası olduğu ve 2045 yılına kadar yaklaşık 271 milyon kişinin daha tanı alacağı tahmin edilmektedir (2).

Diyabet tanılı hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biri de ekstremitelerde amputasyona kadar varabilen ciddi sonuçlar doğurabilen bir komplikasyon olan DAÜ'dir. (112). DAÜ gelişimine neden olan en önemli faktörler; periferik nöropati (duyusal, motor ve otonomik) ve periferik vasküler hastalıktır. (113) DAÜ'ne yönelik risk faktörleri daha erken farkedilirse hastaneye yatış, sakatlık ve ölüm oranları azalacağı bilinmektedir (114). Yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, DM süresi, komplikasyon varlığı, glisemik kontrol ile DAÜ riski arasında ilişki gösterilmiştir (115) (116) (117) (118).

DFÜ'nün küresel prevalansı yaklaşık %6 dır (112). Bu oran ülkeler arasında %1,5-16,6 arasında değişmektedir.(119)DM tanılı hastaların %15-25' inde DAÜ görülmektedir (112).

DAÜRKL'nin geliştirildiği ana çalışmada Zhou ve ark. 477 DM hastasını değerlendirmiş ve yaklaşık yarısını bir yıl boyunca takip etmiştir. Takip sonucunda DAÜ'nin bir yıllık insidansı %3,6 saptanmıştır. Ölçek toplam skoru takip sonrası DAÜ gelişenlerde $4,2 \pm 2,3$ iken DAÜ gelişmeyenlerde $2,4 \pm 1,9$ saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup DAÜ riski için kesme noktası 4 olarak belirlenmiştir (109). DAÜRKL' nin Dinçer ve ark. tarafından Türkçe'ye uyarlandığı çalışmada ise hastaların % 86,7 sinde ölçek total skoru 4 ve üzerinde bulunmuş iken %13,3 ünde 4'ün altında saptanmıştır. (110).

Bizim çalışmamızda ise DAÜRKL'den alınan toplam puan ortalama $1,81 \pm 1,42$ (min:0,00-max:6,00) idi. Çalışmaya dahil edilen DM hastalarının yaklaşık %11,33'ü

(n=17) ölçekten 4 ve daha fazla puan aldığından DAÜ açısından yüksek riskli olarak değerlendirildi. Literatürde DAÜRKL kullanılarak DAÜ riskini ölçen çalışmalar sınırlı olmakla beraber çalışmamızda elde edilen sonuçlar DM hastalarının yaşam boyu DAÜ riski göz önünde bulundurulduğunda literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde DAÜ riskinin yaş ile arttığını gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır (116)(120)(121)(122)(123)(124). Kantanka ve ark. yaptıkları retrospektif bir kohort çalışmasında çalışmada hastaların yaşları arttıkça DAÜ riskinin önemli ölçüde arttığı göstermişlerdir (120). 2022 yılında yapılan bir çalışmada da ≥ 60 yaş ile DAÜ arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (116).

Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde katılımcıların yaşları arttıkça DAÜ riskinin arttığı saptandı. Bu durumun kişilerin yaşam yıllarının artması ve dolayısıyla DM ile geçen sürelerinin uzaması ile komplikasyonların görülme sıklığının artmasından kaynaklandığı kanısına varıldı.

Genel olarak erkek cinsiyetin DAÜ açısından bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (117) (125) (112) (126). Bununla birlikte cinsiyet ile DAÜ arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır(122) (127).

Uivaraseanu ve ark. erkeklerde DAÜ görülme sıklığını kadınlardan daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (117). Bir meta-analizde global DAÜ prevalansının %6,3 olduğu ve erkeklerde görülme oranının kadınlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (112). Neto ve ark. da benzer şekilde DAÜ'nin diyabetli erkek hastalarda kadınlara göre daha yaygın olduğunu göstermiştir. Bu farklılığın erkeklerde fiziksel çalışmaya katılımın kadınlardan daha fazla olmasından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (126)

Tolossa ve ark. ise yaptıkları meta analizde ise cinsiyet ile DAÜ arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır (128). Hastaneye başvuran Tip 2 DM'lu toplam 1940 hastada yapılan bir yıllık kesitsel bir çalışmada da cinsiyet ile DAÜ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (122).

Daha önce yapılan birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da DAÜ riski kadınlara kıyasla erkeklerde daha yüksek bulundu. Erkek cinsiyetin DAÜ için risk faktörü olmasının nedeni tam aydınlatılamamış olmakla birlikte yapılan çalışmalarda

cinsiyet faktörüne ek olarak katılımcıların yaş, DM süreleri gibi özelliklerinin dağılımından da etkilenebileceği düşünülmektedir.

Sigaranın insan vücudu üzerinde pek çok zararlı etkisi olduğu bilinmektedir. Sigara içmek DM ve PAH riskini ve dolayısıyla DAÜ riskini artırmaktadır. Ayrıca yara iyileşmesini de geciktirmektedir. Retrospektif bir araştırmada sigara içen DM hastalarında sigara içmeyenlere göre DAÜ gelişme ve amputasyona gidişat olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (129). 2021 yılında 45.000'den fazla DM hastasının dahil edildiği bir meta analizde de sigara içmenin DAÜ riskini arttırdığı gösterilmiştir (118).

Literatürün aksine bizim çalışmamızda DAÜRKL toplam skorları ile sigara içimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu durumun çalışmamızda hiç sigara içmemiş olan kişilerin sayısının daha fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da -şu an aktif olarak sigara içmeseler bile- daha önce sigara içmiş olanların DAÜRKL toplam puanları hafif yüksek saptanmıştır. Bu da sigarayı yaşamın herhangi bir döneminde içmiş olmanın DAÜ riskini devam ettirdiğini düşündürmektedir.

Ouyang ve ark. yaptıkları çalışmada HT, dislipidemi, KAH, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar gibi komorbiditelerin DR, DN ve DNP gibi DAÜ riskini de arttırdığını göstermişlerdir (115). Yazdanpanah ve ark. da yaptıkları çalışmada dislipidemisinin DAÜ gelişimi için bir risk faktörü olduğu göstermiştir (130). Uivaraseanu ve ark. KAH'nın kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya gelmesi nedeniyle DAÜ olan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu göstermişlerdir (117). HT ile DAÜ arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğu pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (131) (132)(133) (120). Tuttolomondo ve ark. DAÜ olmayan DM hastalarıyla karşılaştırıldığında, DAÜ olan hastaların daha yüksek sistolik kan basıncına ve daha yüksek BKİ'ne sahip olduğunu göstermiştir (134). Baba ve ark'nın 1296 hastada yaptığı çalışmada kötü glikemik kontrol ve uzun diyabet süresinin yanısıra dislipidemi ve HT ile DAÜ riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (131). Khan ve ark. yaptıkları çalışmada DM hastalarında komorbiditelerin DAÜ için güçlü bir risk faktörü olduğunu saptamıştır (125). Huang ve ark. ise yaptıkları meta-analizde total kolesterol düzeyleriyle DAÜ arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (135).

Bizim çalışmamızda katılımcıların tamamına yakınında herhangi bir kronik hastalık olmakla birlikte DAÜ riski ile anlamlı ilişki saptanmadı. Bunun nedeni komorbiditesi fazla olan hastaların hastane ziyaretinin daha fazla olması ve bu durumun DM'lerinin daha sıkı takip edilmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Ancak her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DAÜRK_L≥4 olanların (n=17) tamamında kronik hastalıklardan herhangi birinin olduğu gözlemlendi.

DM ile geçen yaşam yıllarının artışı DAÜ ve diğer komplikasyonların görülme sıklığını artırmaktadır. (136) (137) (138) Hu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DM süresinin DAÜ riskiyle güçlü bir şekilde ilişkisi olduğu saptanmıştır (138). Riaz ve ark. tarafından yapılan ve 18.119 DM tanılı hastanın değerlendirmeye alındığı çalışmada daha önce tanımlanmış risk faktörlerine benzer şekilde uzun DM süresinin DAÜ riskini arttırdığı gösterilmiştir (136). DM tanılı kadın hastalar ile yapılan bir çalışmada da daha önceki yapılan çalışmalara benzer şekilde DM süresi DAÜ gelişme riskini arttırmakta olduğu saptanmıştır (137).

Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde erkek ve kadın cinsiyette hastalık süresi uzadıkça DAÜ riskinin arttığı saptandı.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan DR, diyabetik nefropati ve DNP; DAÜ için en güçlü temel risk faktörleridir. Bu komplikasyonların semptomları ilk aşamada belirgin olmadığı için hastalar gözden kaçabileceğinden DAÜ riski daha da artabilmektedir (118).

Tuttolomondo ve ark. DR ve vasküler disfonksiyon gibi diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile DAÜ arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmiştir (134). Nöropati ve periferik arter hastalığı kombinasyonu, daha önce yapılan çalışmaların çoğunda yüksek ülser riski ile ilişkilendirilmiştir (120)(139)(140)(126). Alt ekstremité komplikasyonlarını önlemek ve risk faktörlerini belirlemek için yapılan bir çalışmada DAÜ gelişimi ile periferik nöropati ve periferik damar hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (120). DAÜ riski ve bununla ilişkili faktörlerin araştırıldığı çok merkezli bir kesitsel çalışmada nefropati ve retinopati gibi diyabetle ilişkili komplikasyonları olan hastalarda DAÜ riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (141).

Bizim de çalışmamızda literatür ile benzer şekilde DAÜ dışında DM komplikasyonu olmasının DAÜ riskini arttırdığı saptandı. Ayrıca DAÜ riski daha yüksek olan ($DAÜRKL \geq 4$) 17 kişinin büyük çoğunluğunda tanı konmuş nefropati varlığı olduğu tespit edildi. Çalışmamızda sadece tanı konmuş komplikasyonlar değerlendirilmiş olup henüz tanısı konmamış özellikle DNP gibi komplikasyonlar da olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Glisemik kontrolün DAÜ gelişimine önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Litertaürde kısa ve uzun vadeli glisemik bozuklukların DAÜ riskini artırdığını kanıtlayan pek çok çalışma bulunmaktadır (143) (133)(124).

Al-Rubeaan ve ark. hipergliseminin uzun vadeli yansımaları ifade eden HbA1c değerlerinin DAÜ olan diyabetiklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir (124). 2022 yılında yapılan bir çalışmada da benzer şekilde ortalama HbA1c değerleri DAÜ olanlarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Anlamlılığın hangi HbA1c seviyesinden kaynaklandığını belirlemek için yapılan posthoc analizlerde HbA1c değerleri %9' un üzerinde olanların DAÜ riski HbA1c değerleri %6,5' tan düşük olanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek çıkmıştır. HbA1c değerleri %6.5-9 arasında olanların ise HbA1c değerleri % 6,5'tan düşük olanlara göre anlamlı bir DAÜ riski artışına sebep olmadıkları saptanmıştır (143)

Dekker ve ark. ayak ülseri olan diyabet hastalarının, ayak ülseri olmayanlara göre HbA1c ortalamalarını daha yüksek saptamıştır. Anı zamanda daha fazla kümülatif glisemik yüke sahip olduklarını gösterilmiştir (133)

Naemi ve ark. yaptıkları ileriye dönük bir kohort çalışmasında yüksek PG düzeyleri olan hastaların gelecekte DAÜ oluşumu açısından daha yüksek riske sahip olduklarını göstermişlerdir (144). DM'lu hastalarda alt ekstremitte amputasyonlarını inceleyen bir çalışmada da DAÜ riski ile APG arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (145).

Tong T ve ark'ları yaptıkları retrospektif bir kohort çalışmasında yüksek APG ile DAÜ riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.(146)

Bizim çalışmamızda daha önce yapılan çalışmaların aksine AKŞ ve HbA1c ile DAÜ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Doku hasarı veya enfeksiyonun bir sonucu olarak, CRP normal değerlerin 1000 kat üzerine kadar çıkabilir, bu nedenle akut faz reaktanı olarak yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir. Rutinde doku hasarı, enfeksiyon ve inflamasyona yanıt verir. Yapılan çalışmalar, yüksek CRP düzeylerinin DAÜ ile ilişkili olduğunu göstermektedir. (147)(114)(148). DAÜ erken evrelerinde enfekte ve enfekte olmayan ülserleri ayırt etmede CRP, prokalsitonin ve diğer olağan inflamatuvar belirteçlerin öneminin araştırıldığı bir çalışmada CRP' nin en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip tek belirteç olduğunu gösterilmiştir (149) Bir başka çalışmada ise 29 sağlıklı, 39 DAÜ riski olmayan DM tanılı hasta, 25 DAÜ riski olan DM tanılı hasta ve 29 DAÜ hastası incelenmiştir. Bilinen DAÜ olan hastalarda 12 haftalık takip sonucunda, CRP düzeyinde görülen düşüklüğün DAÜ iyileşme biyobelirteçleri arasında olabileceği gösterilmiştir (150).

Biz çalışmamızda daha önce yapılan çalışmaların aksine CRP ile DAÜ riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Ancak DAÜ riski daha yüksek olan ($DAÜRK \geq 4$) hastalarda ortalama CRP değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Obezite; Tip 2 DM gelişimi için başlıca risk faktörlerinden biridir(111) Obezitenin DAÜ riskine katkısı ise tartışmalıdır. DAÜ ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. (151) (117). Birinci basamakta DM'lu hastalarda DAÜ riski ile ilişkili faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada obezitenin DAÜ geliştirme olasılığını 2,1 kat arttırdığı gösterilmiştir (151). 2020'de yapılan bir çalışmada da DAÜ'li hastaların daha yüksek BKİ'ne sahip olduğunu göstermişlerdir (117)

Bazı çalışmalar ise BKİ ile DAÜ arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını göstermektedir (122)(152). Younis ve ark.nın diyabet kliniğine başvuran Tip 2 DM'li kişilerde DAÜ sıklığını araştırdıkları çalışmada ise DAÜ ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (122) 2020 yılında yapılan sistematik bir derlemede DAÜ ile BKİ ilişkisini değerlendiren 10 çalışmadan sadece ikisinde DAÜ riski ile pozitif bir ilişki tanımlanmıştır (152)

Bizim çalışmamızda Younis ve Rossboth'un çalışmalarında olduğu gibi BKİ ile DAÜ riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi ancak kilo ve bel çevresiyle DAÜ riski arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Zantour ve ark. DM hastalarında DAÜ riskini araştırdıkları çalışmalarında yüksek bel çevresinin DAÜ riskini artırdığını bulmuşlardır (153). 2018’de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde artan bel çevresinin DAÜ için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (125)

Bizim çalışmamızda da aynı şekilde bel çevresinin artması DAÜ için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

DNP’nin temel olarak büyük sinir köklerinde oluşan aksonal dejenerasyona bağlı geliştiği bilinmektedir. Bununla birlikte nöropatinin sinir köklerindeki uzunluğa da bağlı olduğu, daha uzun sinir köklerinin dejenerasyondan daha erken etkilendiği ve bu nedenle de hastalarda boy uzadıkça nöropati riskinin de arttığı düşünülmektedir (154). Robinson ve ark. da bu bilgiyi destekler şekilde yaptıkları ileriye dönük bir kohort çalışmasında boy arttıkça DAÜ riskinin arttığını göstermişlerdir (155)

Bizde çalışmamızda da Robinson ve arkadaşlarına benzer şekilde boy ile DAÜ riski arasında anlamlı ilişki saptandı.

Literatürde birçok çalışma insülin ile DAÜ arasında pozitif bir ilişki saptamıştır (156) (157) (158) (159). Yazdanpanah ve ark. yaptıkları iki yıllık takip çalışmasında insülin ile tedavi edilen hastalarda,oral antidiyabetik ajanlarla veya tek başına yaşam tarzı değişikliği uygulanan hastalara göre DAÜ geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (156). 2016’da yapılan bir kohort çalışmasında insülin reçete edilen hastalarda komplikasyon riski daha yüksek bulunmuştur (158). Jiang Y ve ark’ları yaptıkları bir kohort çalışmasında insülin ve kombine tedavinin (insülin ve oral antidiyabetik) DAÜ riskiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir ancak oral antidiyabetik ajanlarla DAÜ arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (159).

Bizim çalışmamızda literatürün aksine insülin, kombine tedavi ve oral antidiyabetik tedavi ile DAÜ arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Ancak DAÜ riski daha yüksek olan ($DAÜRK\geq 4$) hastalarda kombine tedavi alanların ortalama sayısı daha yüksek bulunmuştur. Oral antidiyabetikler ile glisemik kontrolün sağlanamadığı hastalarda kombine tedaviye geçildiği göz önünde bulundurulduğunda bu hastaların glisemik kontrolünün zayıf hastalar olduğu ve bununda DAÜ riskinin arttırdığı göz ardı edilmemelidir.

Akila ve ark. yaptıkları çalışmada karbonhidrattan zengin gıdaların alımını kısıtlamak ile DAÜ riski arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (5). Bizim çalışmamızda Akilla ve ark'larının çalışmasında olduğu gibi diyet ve DAÜ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Travma da DAÜ gelişiminde önemli bir rol oynar (113). Banik ve ark'ları yaptıkları çok merkezli kesitsel bir çalışmada travma öyküsünü DFÜ önemli önemli bir faktör olarak tanımlandı (141) Nongmaithem ve ark'larının DAÜ riskini araştırdıkları bir çalışmada travmanın DAÜ için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. (142)

Bizim çalışmamızda hastaların büyük bir kısmında travma öyküsü bulunmamıştır. Bu çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bir diğer neden olarak hastaların DAÜ risk faktörlerinden olan uygun olmayan ayakkabı kullanımına bağlı mikrotravmaları önemsiz olarak değerlendirip çalışmacıyla paylaşmamaları olabilir.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi; çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olmasıdır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise, Tip 1 DM'lu hastalara yeterli sayıda ulaşamayacağımızı öngördüğümüzden, sadece Tip 2 DM'lu hastalar ile gerçekleştirilmiş olmasıdır.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sonuç olarak bu çalışmada; Tip 2 DM’da erkek cinsiyet, komplikasyon varlığı, yaş, hastalık süresi, kilo, bel çevresi ve kalp hızı DAÜ açısından risk faktörü olarak saptanmıştır.
2. DM hastası kişilerin hastalıkları ve DAÜ gibi olası komplikasyonlarına yönelik bilgilendirici eğitim programları düzenlenmelidir.
3. Hastalar glisemik kontrol, tedavi ve diyet uyumu gibi parametrelerin yanısıra ayak sağlığını korumaya yönelik de bilinçlendirilmelidir.
4. Hastalarla sıkı temas noktası olan birinci basamak hekimlerine diyabetik hastaların ayak muayenesi konusunda eğitimler verilmelidir.
5. Hekimlere DAÜ’nin önemine yönelik de bilgilendirmeler yapılarak ayak muayenesinin rutin ve düzenli şekilde yapılması sağlanmalıdır.
6. DAÜ’ ne yönelik risk değerlendirmesi sonucu riski yüksek saptananların ilgili merkezlere yönlendirilmesi ve sıkı takip edilmeleri sağlanmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Diabetes. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 Erişim tarihi:04.04.2022
2. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109118.
3. Uludağ MO. Diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar). *Diyabet ve Obezite Dergisi.* 2010; 23-24, 39-44.
4. Pérez-Panero AJ, Ruiz-Muñoz M, Cuesta-Vargas AI, González-Sánchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (35): e16877.
5. Akila M, Ramesh RS, Kumari MJ. Assessment of diabetic foot risk among diabetic patients in a tertiary care hospital, South India. *J Educ Health Promot.* 2021;10:14. Published 2021 Jan 28.
6. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö. Diyabetik Ayak Yarası ve Enfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaş Raporu. *Klimik Dergisi.* 2015; 28 (Özel Sayı 1): 2-34.)
7. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3266.
8. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020 https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf. Erişim tarihi:14.04.2022
9. Diabetes Atlas 9th edition 2019. <https://diabetesatlas.org/en/>. Erişim Tarihi:20.04.2022
10. TURDEP-II'nin Düşündükleri: Türkiye'de Diyabetin Toplumsal ve Ekonomik Yüku https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/yayinlar/diger/pdf/06-09-2021_6135c9132553a_turdep_dusundukleri.pdf Erişim tarihi:02.04.2022
11. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(S 01):S1-S7.
12. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Dec 15];37(Supplement 1):S81-90. https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81 Erişim tarihi:14.04.2022
13. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks?. *Diabetologia.* 2013;56(7):1462-1470.
14. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2018;391(10138):2449-2462.
15. Giancchetti E, Fierabracci A. On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus: the role of microbiota. *Immunol Res.* 2017;65(1):242-256.
16. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014;133(4):e938-e945.
17. McLaughlin KA, Richardson CC, Ravishankar A, et al. Identification of Tetraspanin-7 as a Target of Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(6):1690-1698.

18. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4931-4937.
19. Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(2):138-150.
20. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 2013;17(6):819-837.
21. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020
https://extranet.who.int/ncdccs/Data/TUR_D1_Türkiye%20Diyabet%20Programı%202015-2020.pdf. Erişim Tarihi:20.04.2022
22. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342. Published 2018 Oct 26
23. American Diabetes Association Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41:S13–S27.
24. Kaya R. , Karaçam Z. Gestasyonel Diyabet Görülme Sıklığı ve Anne-Bebek Sağlığı ile İlişkisi. *DÜ Sağlık Bil Enst Derg.* 2019; 9(1): 10-18.
25. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):479-493.
26. Cleary EM, Thung SF, Buschur EO. Gestational Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; July 26, 2021.
27. Genuth SM, Palmer JP, Nathan DM. Classification and Diagnosis of Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., eds. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); August 2018.
28. Metzger BE, Buchanan TA. Gestational Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., eds. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); August 2018.
29. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep.* 2015;15(12):110.
30. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020;6(1):20. Published 2020 Nov 4.
31. Valkovicova T, Skopkova M, Stanik J, Gasperikova D. Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY. *Endocr Regul.* 2019;53(2):110-134.
32. Rajkumar V, Levine SN. Latent Autoimmune Diabetes. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 28, 2022.
33. Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis [published correction appears in *Am Fam Physician*. 2016 Oct 1;94(7):533]. *Am Fam Physician.* 2016;93(2):103-109
34. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S137-S143. doi:10.2337/dc18-S013

35. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.
36. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):546. Published 2019 Aug 29.
37. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care?. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018;14(4):289-297.
38. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health*. 2021;42:59-77.
39. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(5):396-398.
40. Lizzo JM, Goyal A, Gupta V. Adult Diabetic Ketoacidosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 20, 2021.
41. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am*. 2017;101(3):587-606.
42. Musso G, Saba F, Cassader M, Gambino R. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. *BMJ*. 2020;371:m4147. Published 2020 Nov 12.
43. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Curr Diab Rep*. 2017;17(5):33.
44. Milanesi A, Weinreb JE. Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; August 1, 2018.
45. Foucher CD, Tubben RE, Bryan-Irving S. Lactic Acidosis (Nursing). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 19, 2021.
46. Acute Fatty Liver with Lactic Acidosis and Hepatic Dysfunction. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; May 4, 2019.
47. Rajasurya V, Anjum H, Surani S. Metformin Use and Metformin-associated Lactic Acidosis in Intensive Care Unit Patients with Diabetes. *Cureus*. 2019;11(5):e4739. Published 2019 May 23.
48. Mathew P, Thoppil D, McClinton T. Hypoglycemia (Nursing). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 4, 2022.
49. Bansal N, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; May 20, 2020.
50. Desimone ME, Weinstock RS. Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; May 5, 2018.
51. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep*. 2018;18(8):53.

52. Tonyan ZN, Nasykhova YA, Danilova MM, Glotov AS. Genetics of macrovascular complications in type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2021;12(8):1200-1219.
53. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(8):1808-1817.
54. Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic Retinopathy in the Aging Population: A Perspective of Pathogenesis and Treatment. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1367-1378.
55. Oshitari T. Neurovascular Impairment and Therapeutic Strategies in Diabetic Retinopathy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):439. Published 2021 Dec 31.
56. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group [published correction appears in Eye (Lond). 2020 Oct;34(10):1941-1942]. *Eye (Lond)*. 2020;34(Suppl 1):1-51.
57. Shukla UV, Tripathy K. Diabetic Retinopathy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 29, 2021
58. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(2):112-116.
59. Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 28, 2021
60. Valencia WM, Florez H. How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control [published correction appears in BMJ. 2017 Feb 24;356:j1018]. *BMJ*. 2017;356:i6505.
61. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. The large spectrum of renal disease in diabetic patients. *Clin Kidney J*. 2017;10(2):255-256.
62. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1497449.
63. Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms?. *Pain*. 2020;161(Suppl 1):S65-S86.
64. Zhao Y, Zhu R, Wang D, Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: Systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(10):1996-2013.
65. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M; TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(1):51-55.
66. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):42.
67. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold?. *Diabetologia*. 2020;63(5):891-897.
68. Boulton AJM, Whitehouse RW. The Diabetic Foot. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; March 15, 2020

69. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2019* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):11-34.
70. Türkiye Diyabet Vakfı Türkiye Diyabet Vakfı Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2021
71. Miranda C, Da Ros R, Marfella R. Update on prevention of diabetic foot ulcer. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2021;6:e123-e131.
72. Murphy-Lavoie HM, Ramsey A, Nguyen M, Singh S. Diabetic Foot Infections. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 10, 202
73. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3276.
74. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-2375.
75. Oliver TI, Mutluoglu M. Diabetic Foot Ulcer. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 19, 2021.
76. Breen JD, Karchmer AW. Staphylococcus aureus infections in diabetic patients. *Infect Dis Clin North Am*. 1995;9(1):11-24.
77. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2013;103(1):2-7.
78. von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64(5):1037-1048.
79. Petrie JR, Sattar N. Excess Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(6):744-747.
80. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1378-1383.
81. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110708.
82. Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH, Skolnik N, Trujillo J. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment of Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2020 American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes Clinical Guideline. *Ann Intern Med*. 2020;173(10):813-821.
83. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3year trial. *J Diabetes Complications*. 2018;32(2):171-178.
84. Lv W, Wang X, Xu Q, Lu W. Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(1):37-56.
85. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):151.

86. Hedrington MS, Davis SN. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(18):2229-2235.
87. Derosa G, Maffioli P. α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2012;8(5):899-906.
88. de Heer J, Göke B. Are incretin mimetics and enhancers linked to pancreatitis and malignant transformations in pancreas?. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(11):1469-1481.
89. Holst JJ. Which to choose, an oral or an injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonist?. *Lancet*. 2019;394(10192):4-6.
90. Holst JJ. From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:260.
91. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:389.
92. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33-59.
93. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.
94. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
95. Nelinson DS, Sosa JM, Chilton RJ. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. *J Osteopath Med*. 2021;121(2):229-239.
96. FDA. (2018) FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>. Erişim Tarihi: 04.04.2022
97. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
98. Casagrande SS, Lessem SE, Orchard TJ, et al. Comparison of several survey-based algorithms to ascertain type 1 diabetes among US adults with self-reported diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001917.
99. Sanlioglu AD, Altunbas HA, Balci MK, Griffith TS, Sanlioglu S. Clinical utility of insulin and insulin analogs. *Islets*. 2013;5(2):67-78.
100. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):449-492. doi:10.1007/s13300-018-0384-6
101. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin Therapy in Hospitalized Patients. *Am J Ther*. 2020;27(1):e71-e78.
102. Martens T, Beck RW, Bailey R, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(22):2262-2272.

103. International Diabetes Federation Type 2 Diabetes <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html> Erişim tarihi:10.04.2022
104. Ojo O. Recent Advances in Nutrition and Diabetes. *Nutrients*. 2021;13(5):1573.
105. Goday A, Bellido D, Sajoux I, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2016;6(9):e230.
106. King AC, Whitt-Glover MC, Marquez DX, et al. Physical Activity Promotion: Highlights from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1340-1353.
107. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065–2079
108. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218–1227
109. Zhou Q, Peng M, Zhou L, et al. Development and validation of a brief diabetic foot ulceration risk checklist among diabetic patients: a multicenter longitudinal study in China. *Sci Rep*. 2018;8(1):962
110. Dincer B, Akdeniz N, Kanat M, et al. Validity and reliability of the Turkish version of brief diabetic foot ulceration risk checklist. *North Clin Istanbul*. 2021;8(2):130-138.
111. American Diabetes Association; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care* 1 January 2020; 43 (Supplement_1): S14–S31.
112. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med*. 2017;49(2):106-116.
113. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(5):250-255. doi:10.31128/AJGP-11-19-5161
114. Wang Y, Shao T, Wang J, et al. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110991.
115. Ouyang W, Jia Y, Jin L. Risk factors of diabetic foot ulcer in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Am J Transl Res*. 2021;13(8):9554-9561.
116. Yunir E, Hidayah CD, Harimurti K, Kshanti IAM. Three Years Survival and Factor Predicting Amputation or Mortality in Patients with High Risk for Diabetic Foot Ulcer in Fatmawati General Hospital, Jakarta. *J Prim Care Community Health*. 2022;13:21501319211063707.
117. Uivaraseanu B, Bungau S, Tit DM, et al. Clinical, Pathological and Microbiological Evaluation of Diabetic Foot Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(8):380.
118. Chen D, Wang M, Shang X, et al. Development and validation of an incidence risk prediction model for early foot ulcer in diabetes based on a high evidence systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;180:109040.
119. Schreml S, Berneburg M. The global burden of diabetic wounds. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):845-846.

120. Sarfo-Kantanka O, Sarfo FS, Kyei I, Agyemang C, Mbanya JC. Incidence and determinants of diabetes-related lower limb amputations in Ghana, 2010-2015- a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):27.
121. Sheen YJ, Kung PT, Kuo WY, Chiu LT, Tsai WC. Impact of the pay-for-performance program on lower extremity amputations in patients with diabetes in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(41):e12759.
122. Younis BB, Shahid A, Arshad R, Khurshid S, Ahmad M, Yousaf H. Frequency of foot ulcers in people with type 2 diabetes, presenting to specialist diabetes clinic at a Tertiary Care Hospital, Lahore, Pakistan. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):53.
123. Shahbazian H, Yazdanpanah L, Latifi SM. Risk assessment of patients with diabetes for foot ulcers according to risk classification consensus of International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF). *Pak J Med Sci.* 2013;29(3):730-734.
124. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124446.
125. Khan MIH, Azhar U, Zubair F, Khan ZA. Can we link foot ulcer with risk factors in diabetics? A study in a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci.* 2018;34(6):1375-1380.
126. Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE, Fernandes TD, Nery M, Parisi MC. Risk factors for ulceration and amputation in diabetic foot: study in a cohort of 496 patients. *Endocrine.* 2013;44(1):119-124
127. Saleem S, Hayat N, Ahmed I, Ahmed T, Rehan AG. Risk factors associated with poor outcome in diabetic foot ulcer patients. *Turk J Med Sci.* 2017;47(3):826-831.
128. Tolossa T, Mengist B, Mulisa D, Fetensa G, Turi E, Abajobir A. Prevalence and associated factors of foot ulcer among diabetic patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2020;20(1):41.
129. Anderson JJ, Boone J, Hansen M, Spencer L, Fowler Z. A comparison of diabetic smokers and non-smokers who undergo lower extremity amputation: a retrospective review of 112 patients. *Diabet Foot Ankle.* 2012;3:10.3402/dfa.v3i0.19178.
130. Yazdanpanah L, Shahbazian H, Nazari I, et al. Risk factors associated with diabetic foot ulcer-free survival in patients with diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(6):1039-1043.
131. Baba M, Davis WA, Davis TME. A longitudinal study of foot ulceration and its risk factors in community-based patients with type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(1):42-49
132. Callaghan BC, Feldman E, Liu J, et al. Triglycerides and amputation risk in patients with diabetes: ten-year follow-up in the DISTANCE study. *Diabetes Care.* 2011;34(3):635-640.
133. Dekker RG 2nd, Qin C, Ho BS, Kadakia AR. The effect of cumulative glycemic burden on the incidence of diabetic foot disease. *J Orthop Surg Res.* 2016;11(1):143.
134. Tuttolomondo A, Casuccio A, Guercio G, et al. Arterial stiffness, endothelial and cognitive function in subjects with type 2 diabetes in accordance with absence or presence of diabetic foot syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):2.

135. Huang ZH, Li SQ, Kou Y, Huang L, Yu T, Hu A. Risk factors for the recurrence of diabetic foot ulcers among diabetic patients: a meta-analysis [published correction appears in *Int Wound J*. 2020 Apr;17(2):523]. *Int Wound J*. 2019;16(6):1373-1382.
136. Riaz M, Miyan Z, Zaidi SI, et al. Characteristics of a large cohort of patients with diabetes having at-risk feet and outcomes in patients with foot ulceration referred to a tertiary care diabetes unit. *Int Wound J*. 2016;13(5):594-599.
137. Ye X, Cao Y, Gao F, et al. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2014;6(1):42-47.
138. Hu H, Han CM, Hu XL, Ye WL, Huang WJ, Smit AJ. Elevated skin autofluorescence is strongly associated with foot ulcers in patients with diabetes: a cross-sectional, observational study of Chinese subjects. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(5):372-377.
139. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747-755.
140. Davis WA, Norman PE, Bruce DG, Davis TM. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2006;49(11):2634-2641.
141. Banik PC, Barua L, Moniruzzaman M, Mondal R, Zaman F, Ali L. Risk of diabetic foot ulcer and its associated factors among Bangladeshi subjects: a multicentric cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(2):e034058.
142. Nongmaithem M, Bawa AP, Pithwa AK, Bhatia SK, Singh G, Gooptu S. A study of risk factors and foot care behavior among diabetics. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(2):399-403.
143. Rossboth S, Rossboth B, Schoenherr H, Ciardi C, Lechleitner M, Oberaigner W. Diabetic foot complications-lessons learned from real-world data derived from a specialized Austrian hospital. *Wien Klin Wochenschr*. 2022;134(1-2):7-17.
144. Naemi R, Chockalingam N, Lutale JK, Abbas ZG. Predicting the risk of future diabetic foot ulcer occurrence: a prospective cohort study of patients with diabetes in Tanzania. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001122.
145. Tseng CH. Prevalence of lower-extremity amputation among patients with diabetes mellitus: is height a factor?. *CMAJ*. 2006;174(3):319-323.
146. Tong T, Yang C, Tian W, et al. Phenotypes and outcomes in middle-aged patients with diabetic foot ulcers: a retrospective cohort study. *J Foot Ankle Res*. 2020;13(1):24.
147. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38(3):183-191.
148. Sattar N, Wannamethee SG, Forouhi NG. Novel biochemical risk factors for type 2 diabetes: pathogenic insights or prediction possibilities? *Diabetologia*. 2008;51:926-40.
149. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia*. 2008;51(2):347-352.

150. Tecilazich F, Dinh T, Pradhan-Nabzdyk L, et al. Role of endothelial progenitor cells and inflammatory cytokines in healing of diabetic foot ulcers. *PLoS One*. 2013;8(12):e83314. Published 2013 Dec 16.
151. Lira JAC, Nogueira LT, Oliveira BMA, Soares DDR, Santos AMRD, Araújo TME. Factors associated with the risk of diabetic foot in patients with diabetes mellitus in Primary Care. Fatores associados ao risco de pé diabético em pessoas com diabetes mellitus na Atenção Primária. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55:e03757.
152. Rossboth S, Lechleitner M, Oberaigner W. Risk factors for diabetic foot complications in type 2 diabetes-A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;4(1):e00175.
153. Zantour B, Bouchareb S, El Ati Z, et al. Risk assessment for foot ulcers among Tunisian subjects with diabetes: a cross sectional outpatient study. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):128.
154. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957–973.
155. Robinson TE, Kenealy T, Garrett M, Bramley D, Drury PL, Elley CR. Ethnicity and risk of lower limb amputation in people with Type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabet Med*. 2016;33(1):55-61.
156. Yazdanpanah L, Shahbazian H, Nazari I, et al. Incidence and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer: A Population-Based Diabetic Foot Cohort (ADFC Study)-Two-Year Follow-Up Study. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:7631659.
157. Zhao J, Deng W, Zhang Y, et al. Association between serum cystatin C and diabetic foot ulceration in patients with Type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8029340
158. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of amputation, blindness, severe kidney failure, hyperglycaemia, and hypoglycaemia: open cohort study in primary care. *BMJ (Clinical Research Ed)*. 2016;352:i1450.
159. Jiang Y, Wang X, Xia L, et al. A cohort study of diabetic patients and diabetic foot ulceration patients in China. *Wound Repair Regen*. 2015;23(2):222-230
160. Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124739. Published 2015 Apr 13.