



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

**DIYABETİK AYAK HASTALARINDA TC-99M MİBİ
SİNTİGRAFİSİNİN AMPUTASYON SEVİYESİNİN
BELİRLENMESİNDE ROLÜ NEDİR?**

Dr. Mehmet EKİCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2022



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

**DIYABETİK AYAK HASTALARINDA TC-99M MİBİ
SİNTİGRAFİSİNİN AMPUTASYON SEVİYESİNİN
BELİRLENMESİNDE ROLÜ NEDİR?**

Dr. Mehmet EKİCİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Fırat OZAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diabetes Mellitus	3
2.1.1 Epidemiyoloji	3
2.1.2 Diyabetin komplikasyonları.....	3
2.1.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar	4
2.1.2.1.1 Periferik Damar Hastalığı	4
2.1.2.1.2 Kardiyovasküler Hastalıklar	4
2.1.2.1.3 Serebrovasküler Hastalıklar.....	5
2.1.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar	5
2.1.2.2.1 Diyabete bağlı Nefropati.....	5
2.1.2.2.2 Diyabete bağlı Retinopati	6
2.1.2.2.3 Diyabete bağlı Nöropati.....	6
2.2. Diyabetik Ayak.....	7
2.2.1. Diyabetik Ayakta Tarihi Gelişim.....	7
2.2.2 Diyabetik Ayak Risk Faktörleri.....	8
2.2.3 Etiyoloji	8
2.2.3.1 Diyabetik Nöropati	9
2.2.3.1.1.Charcot Ayağı.....	9
2.2.3.2. İskemi	11
2.2.3.3. İmmünoloji	11
2.2.3.4 Enfeksiyon	12
2.2.4 Diyabete Bağlı Ayakta Meydana Gelen Değişimler	13
2.2.5 Diyabetik Ayakta Sınıflandırma	13

2.2.6 Diyabetik Ayak Ülserlerinin Genel Tedavisi ve Yara İyileşmesi	17
2.2.6.1 Tanım.....	17
2.2.6.2.Yara İyileşmesinin Evreleri	18
2.2.6.2.1. Enflamasyon Fazı	18
2.2.6.2.2 Proliferasyon Fazı.....	18
2.2.6.2.3 Yeniden şekillenme Fazı.....	18
2.2.7.Amputasyonlar.....	19
2.2.7.1. Tanım.....	19
2.2.7.2.Epidemiyoloji	19
2.2.7.3 Amputasyon Sınıflandırması	20
2.3 Nükleer Tıp.....	23
2.3.1 Tarihçesi	23
2.3.2 Sintigrafi	23
2.3.3 Tc-99m MİBİ.....	23
2.3.4 Tc-99m MİBİ işaretli sintigrafi kullanım alanları	24
2.3.4.1 Kardiyak görüntüleme	24
2.3.4.2 Paratiroid görüntüleme	24
2.3.4.3.Meme dokusu görüntüleme	25
2.3.4.4 İskelet kası görüntüleme	25
2.3.4.5 Tümör Görüntüleme	25
3.GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Çalışma Onayı	27
3.2. Çalışma Grubu	27
3.3. Fizik Muayene	28
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme	28
3.5. MİBİ Değerlendirmesi.....	28
3.5.1.Sintigrafik değerlendirme	28
3.5.2.Görüntülerin Kantitatif Analizi.....	29
3.6. Cerrahi Müdahale	33
4.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	34
5. BULGULAR.....	35
5.1. Tanımlayıcı Veriler.....	35

5.2. Fizik Muayene Bulguları	36
5.3. Biyokimyasal Bulgular	36
5.5. Tc-99m MİBİ sintigrafisi sonuçları	38
5.5.1.Genel Tc-99m MİBİ sintigrafi sonuçları	38
5.5.2. Gruplar arası Tc-99m MİBİ sintigrafî sonuçlarının karşılaştırılması	39
5.5.3. Biyokimyasal sonuçlar ile Tc-99m MİBİ sintigrafî sonuçlarının karşılaştırılması	39
6.TARTIŞMA	41
7. SONUÇLAR	47
8. KAYNAKLAR	48
Ek 1. Etik Kurul Kararı	58
ÖZGEÇMİŞ	60

TEŞEKKÜR

Tezim ve asistanlık eğitimim ile ilgili bana her konuda büyük bir özveri ve sabırla yardımcı olan değerli hocamız Doç. Dr. Fırat Ozan'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden ve bilgilerinden büyük fayda gördüğüm; Doç. Dr.Kaan Gürbüz, Doç. Dr. Erdal Uzun, Doç. Dr.Adem Çöbden, Doç. Dr. Yakup Ekinci, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Altun, Opr. Dr. Zafer Karagöz, Opr. Dr. Mehmet Çavuş , Opr. Dr. Atilla Koçer, Opr. Dr. Davut Aydın, Opr. Dr. Emre Yalman, Opr. Dr. Hüseyin Örgü, Opr. Dr. Hüseyin Taşkoparan, Opr. Dr. Kürşat Gencer, Opr. Dr. Murat Kahraman, Opr. Dr. Mustafa Özyalçın, Opr. Dr. Volkan Güneyli, Opr. Dr. Yüksel Kavcu, Opr. Dr. Hazım Sekban, Opr. Dr. Kazım Hüsrevoğlu, Opr. Dr. Necmi Kayır, Opr. Dr. Oğuz Temizyürek, Opr. Dr. Mesut Özbek, Opr. Dr. Sabri Batın, Op. Dr. Hasan Arık, Op. Dr. Ali Aydoğdu ve Opr. Dr. Koray Özdemir'e teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma, klinik ve poliklinik sekreterlerimize teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen çok değerli ağabeyim Opr. Dr. Ali Eray Günay'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelebilmem için emeğini esirgemeyen sevgili annem Sevda Ekici'ye, babam Bayram Ekici'ye, desteğini hep arkamda hissettiğim sevgili eşim Hilal Ekici'ye ve oğlum Mete Ekici'ye teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Mehmet EKİCİ

Ocak 2022, KAYSERİ

KISALTMALAR

μl	: mikrolitre
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
g/dL	: gram/desilitre
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
KVH	:Kardiyovasküler Hastalık
mg / dL	: miligram/desilitre
MİBİ	: Metoksiizobutilisonitril
mm/sa	: milimetre/saat
mmol/mol	: milimol/mol
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
Tc-99m	: Teknesyum-99'un yarı kararlı izomeri
WBC	: Kandaki beyaz küre

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Tip-2 Diyabete bağlı ayak başparmağında nekroz	7
Şekil 2.	Chopart ayağı tanı ve tedavi algoritması	11
Şekil 3.	Wagner evre-3 diyabetik ayak	15
Şekil 4.	Wagner evre-4 diyabetik ayak	16
Şekil 5.	Wagner evre-5 diyabetik ayak	17
Şekil 6.	Üst ekstremitte amputasyon seviyeleri	21
Şekil 7.	Alt ekstremitte amputasyon seviyeleri.....	22
Şekil 8.	Ayak amputasyonu seviyeleri.....	22
Şekil 9.	İlk 30 saniyede anlık aktivite görüntüleri	29
Şekil 10.	Yaralı ayak ve sağlam ayak ilgi alanları.....	31
Şekil 11.	Ölçülen ilgi alanları (kırmızı) ve karşılaştırılan bölgeler (yeşil)	32

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Diyabetik ayak ülserasyonunun etiyolojisi.....	9
Tablo 2.	Diyabetik nöropati sınıflaması.....	9
Tablo 3.	Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubunun Diyabetik Ayak Enfeksiyonları Sınıflaması.	13
Tablo 4.	Wagner sınıflaması	14
Tablo 5.	Tektaş Üniversitesi Diyabetik Ayak Sınıflaması	17
Tablo 6.	Hastaların tanımlayıcı verileri,sigara kullanımı, wagner skorları, ek hastalıklara göre dağılımı ve başvuru anındaki açlık kan glikozu, HbA1c düzeyleri.....	35
Tablo 7.	Hastaların cerrahi öncesi (0), cerrahi sonrası 1,3, ve 6. ay WBC, Sedim, CRP ve Albumin sonuçlarının Friedman testi ile karşılaştırılması.	36
Tablo 8.	Yara kültüründe üreyen bakterilerin gram boyama sonuçlarına göre dağılımı.....	37
Tablo 9.	Hastalara yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı.	37
Tablo 10.	Yeniden cerrahi işlem yapılan hastaların ilk ve ikinci cerrahi işlemleri	38
Tablo 11.	Hastaların Tc99m MİBİ tutulum oranının Wilcoxon testi ile karşılaştırılması.....	38
Tablo 12.	Gruplar arası Tc-99m MİBİ tutulum oranlarının Mann Whitney-U testi ile karşılaştırılması.....	39
Tablo 13.	Gruplar arası ilk muayene (0) albümin, CRP ve HbA1c düzeylerinin Mann Whitney-U testi ile karşılaştırılması.....	40
Tablo 14.	MİBİ değerleri ile akut faz reaktanları (CRP, Albümin) arasındaki ilişkinin görüldüğü Spearman korelasyon analizi	40

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1.	Sağlam ayak zaman/aktivite eğrisi	30
Grafik 2.	Yaralı ayak zaman/aktivite eğrisi	30
Grafik 3.	Sağlam ve yaralı ayak zaman/aktivite eğrileri.....	31
Grafik 4.	Hastaların Wagner evrelerine göre dağılımı.....	36



ÖZET

Amaç: Hücrede meydana gelen mitokondriyal hasar ile Tc-99m MİBİ sintigrafisinde tutulum arasında pozitif bir ilişki vardır. Diyabetik ayak ülseri meydana gelen hastalarda hücre ölümü ile birlikte ciddi mitokondriyel disfonksiyon meydana gelir. Bu çalışmanın amacı diyabetik ayak ülserli hastaların amputasyon seviyesinin belirlenmesinde ve prognozun tayin edilmesinde Tc-99m MİBİ sintigrafisinin kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya prospektif olarak 24 diyabetik ayak ülserli hasta dahil edildi. Yapılan ilk cerrahi sonrası başarı sağlanan hastalar Grup 1 (18 hasta), yapılan cerrahi girişimin yetersiz olduğu ve daha ileri bir cerrahiye ihtiyaç duyan hastalar ise Grup 2 (6 hasta) olarak adlandırıldı. Hastalara cerrahi öncesi Tc-99m MİBİ sintigrafisi çekildi. Yaralı ayağın sağlam ayağa göre Tc-99m MİBİ tutulum oranları kaydedildi. Cerrahi sırasında derin doku kültürü alındı. Hastaların ESH, WBC, CRP ve albümin değerleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $63,4 \pm 11,3$ (42-86). Erkek kadın oranı 3/8. Her iki gruba alınan hastalar arasında yaş, cinsiyet, preoperatif wagner skoru ve diyabet süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup 1'de yaralı ayak/sağlam ayak Tc-99m MİBİ tutulum oranı 10. Saniyede $1,85 \pm 0,19$, Grup 2 'de $4,42 \pm 1,70$ ($p=0,012$). Grup 1'de yaralı ayak/sağlam ayak Tc-99m MİBİ tutulum oranı 30. Saniyede $2,11 \pm 0,35$ Grup 2'de $4,45 \pm 1,04$ ($p=0,033$). Grup 1'de CRP düzeyi $86,04 \pm 21,87$ (2-322) mg/dL iken Grup 2 'de $144,43 \pm 27,54$ (107-281) mg/dL olarak ölçüldü ($p=0,040$). Yaralı ayak/sağlam ayak Tc-99m MİBİ 10. ve 30. saniyede tutulum ile CRP değerleri arasında pozitif , albümin değerleri arasında negatif korelasyon bulundu.

Sonuç: Tc-99m MİBİ tutulum oranları ile kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki vardır. Prediktif değerler arasında yer alan CRP ve albümin düzeyleri ile Tc-99m MİBİ tutulumu arasındaki korelasyon bu ilişkiyi doğrulamaktadır. Amputasyon seviyesine karar vermek için Tc-99m MİBİ sintigrafisi dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: Amputasyon, Diyabetik Ayak, MİBİ, Tc-99m, Sintigrafi

ABSTRACT

Aim: There is a positive relationship between mitochondrial damage in the cell and uptake in Tc-99m MIBI scintigraphy. Severe mitochondrial dysfunction with cell death occurs in patients with diabetic foot ulcers. This study aims to reveal whether there is a relationship between Tc-99m MIBI uptake rates and poor prognosis and reamputation risk in patients with diabetic foot ulcers.

Materials And Methods: Prospectively twenty-four patients with diabetic foot ulcers were included in the study. The patients who were successful after the first surgery were named Group 1 (18 patient), and the patients who had insufficient surgical intervention and needed further surgery were named Group 2 (6 patient). Tc-99m MIBI scintigraphy was obtained before surgery. The Tc-99m MIBI uptake rates of the injured foot relative to the healthy foot were recorded. Deep tissue culture was taken at surgery. ESR, WBC, CRP and albumin values of the patients were measured.

Results: The average age of the patients participating in the study is 63.4 ± 11.3 (42-86). Male to female ratio is 8/3. There was no statistically significant difference between the patients included in both groups in terms of age, gender, wagner score and duration of diabetes. Injured foot / healthy foot Tc-99m MIBI involvement rate in Group 1 was 1.85 ± 0.19 in 10. seconds , 4.42 ± 1.70 in Group 2 in 10. seconds($p=0,012$). Injured foot / healthy foot Tc-99m MIBI involvement rate in Group 1 2.11 ± 0.35 in 30. Second, 4.45 ± 1.04 in Group 2 in 30. Second ($p=0,033$). While the CRP level was 86.04 ± 21.87 (2-322) mg / dL in Group 1, it was measured as 144.43 ± 27.54 (107-281) mg / dL in Group 2 ($p=0,040$). There is a positive correlation between wounded foot / healthy foot Tc-99m MIBI involvement rates at 10 and 30 seconds and CRP values, and a negative correlation between albumin values.

Conclusion: There is a significant relationship between Tc-99m MIBI involvement rates and poor prognosis and reamputation. The correlation between CRP and albumin levels, which are among the predictive values, and Tc-99m MIBI uptake confirms this relationship. In diabetic foot ulcers, which are difficult to management and treatment, Tc-99m MIBI scintigraphy should be considered in order to decide on the level of amputation.

Keywords: Amputation, Diabetic Foot, MIBI, Tc-99m, scintigraphy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) dünya çapında ölüm ve organ kayıplarının önemli bir nedenidir (1). Ayrıca DM sağlık sistemleri üzerine ciddi bir mali külfet getirmektedir (2). Bu nedenle orta ve az gelişmiş ülkeler ve bu ülke vatandaşları için bu durum ciddi ekonomik problemler yaratmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 küresel diyabet raporunda yaklaşık 422 milyon kişide diyabet olduğu belirtilirken bu sayının 1980'de sadece 108 milyon olduğu belirtilmiştir. Diyabet prevalansı ise 1980'e göre yaklaşık ikiye katlanmış ve %4,7'den %8,5'e çıkmıştır. Diyabet 2012 yılında dünya genelinde 1.5 milyon insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur (4).

Diyabetin kronik komplikasyonlarının pratikte en sık karşılaşılanlarından birisi olan diyabetik ayak; nöropati ile periferik arter hastalığına (PAH) enfeksiyonun da eklenmesiyle oluşan, ilgili ekstremitayı tehlikeye atan multifaktöryel bir problemdir (5). Nontravmatik alt ekstremita amputasyonları arasında %40-60'ı diyabete bağlı meydana gelir. Diyabete bağlı ülser prevalansı %4-10 iken insidans %2.2 -5.9 olarak görülmektedir (6). Her yıl yaklaşık bir milyon diyabet hastası amputasyona gitmektedir (7).

Diyabetik ayak ülserleri (DAÜ) PAH, periferik nöropati, ve immünsupresyon gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Genel popülasyonda PAH prevalansı %10 ile %26 arasında iken, ayak ülseri olan diyabet hastaları genellikle %50'den fazla PAH geliştirme riski altındadır, bu da gecikmiş yara iyileşmesi ve hatta amputasyona yol açar (8). Literatürdeki çalışmalar diyabetik ayak hastalığı sonrası yapılan amputasyonların 5 yıllık yaşam beklentisini %40 ile %48 arasında azalttığı gösterilmiştir (8-9).

Diyabetik ayağın tıbbi görüntülemesi çeşitli görüntüleme yöntemleri gerektirir. Teşhiste değerlendirme genellikle bir dizi konvansiyonel radyografik yöntemi içerir. Bilgisayarlı tomografi (BT), nükleer tıp sintigrafisi, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), ultrasonografi (USG) ve pozitron BT bunlardan bazılarıdır. Yaygın olarak karşılaşılan tanısal ikilemleri çözmek için henüz "en iyi tek test" yoktur (10). Klinik pratikte fizik muayene ve doppler USG yöntemleri amputasyon seviyesi belirlemek için kullanılır. Ek olarak renkli doppler, transkutanöz oksijen basıncı ölçümü, alt ekstremita arteriyogramları ve MRI görüntülemeden faydalanılmaktadır. Amputasyona ve

seviyesine karar vermek hem cerrah hem hasta için oldukça zordur. Çünkü yanlış seviye seçimi yeniden cerrahi ihtiyacı demektir. Bu yüzden preoperatif değerlendirme oldukça önemlidir. Sintigrafik yöntemlerin amputasyon seviyesi belirlenirken yararlı olabilecek bir takım avantajları bulunmaktadır (11).

Son yıllarda öncelikli olarak miyokard perfüzyonunu belirlemede kullanılan Teknesyum 99 monomer (Tc-99m) metoksi-izobutilisonitril (MİBİ) bazı tümörlerde ve özellikle akciğer tümörlerinde tutulumunun arttığı bu durumun tümör perfüzyonu, diferansiasyonu ve anjiyogenez ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Seksenli yıllarda tümörlerde de biriktiği saptanan Tc-99m MİBİ düşük radyoaktivitesi ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle Talyum-201'e oranla 10 kat fazla dozda intravenöz enjeksiyona olanak tanır. Yüksek enerjisi nedeniyle görüntü kalitesi ve rezolüsyonu diğer radyonüklitlerden daha üstündür. Lipofilik bir katyon olan Tc-99m MİBİ'nin, hücre membranlarında ki negatif elektrik potansiyel farkı vasıtasıyla hücre içine girdiği; sitoplazma ve mitokondride biriktiği gösterilmiştir (12).

Bu çalışmada bir nükleer görüntüleme yöntemi olan Tc-99m MİBİ kullanılarak çok sayıda mitokondri içeren iskelet kasının perfüzyonu ve canlılığı değerlendirilecektir. Ampute edilecek olan hastaların ilerleyen dönem takiplerinde bu tetkik ışığında klinik iyileşme, reamputasyon, reenfeksiyon durumları değerlendirilip Tc-99m MİBİ sintigrafisi ile kaydedilen tutulum oranları ile kötü prognoz ve reamputasyon arasında bir ilişki olup olmadığı ortaya konulması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus

DM yağ, karbonhidrat ve protein metabolizmasında bozukluğa yol açan insülin yapım ya da salgınlama bozukluğundan kaynaklanır. Damar değişiklikleri, arterioskleroz sürecinde hızlanma ve enfeksiyona yatkınlıkla beraber, morbidite ve mortalitesi yüksek bir metabolik hastalıktır (13). Oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tedavisinin bulunmasıyla birlikte bu hastaların yaşam kalite ve sürelerinde belirgin artış meydana gelmiştir. Yaşam süresi artışı beraberinde kronik komplikasyonların görülme sıklığında da belirgin artışa neden olmuştur (14).

2.1.1 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 küresel diyabet raporunda yaklaşık 422 milyon kişide diyabet olduğu belirtilirken bu sayının 1980'de sadece 108 milyon olduğu belirtilmiştir (4). 2040 yılında yaklaşık 641 milyon kişinin (328 milyon erkek, 313 milyon kadın) DM olacağı beklenmektedir. Bu da yaklaşık 11 kişiden birinin DM olduğu, 2040'ta 10 insandan birinin diyabetli olacağı anlamına gelmektedir (14,15). DM'ye bağlı yaklaşık 6 saniyede bir kişi, yılda 5 milyon ve üzerinde ölüm olduğu tahmin edilmektedir (15). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde DM yaygın görülen bir hastalık durumundadır (16). Ancak az gelişmiş ülkelerde sıklığı düşüktür (17). 2015 yılı itibariyle en fazla DM hastasına sahip olan ilk beş ülke şöyle sıralanmıştır; 109.6 milyon hasta Çin, 69.2 milyon hasta Hindistan, 29.3 milyon hasta ABD, 14.3 milyon hasta Brezilya ve 12.1 milyon hasta Rusya (18). Ülkemizde de DM önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma) Grubu'na göre, Türkiye'de Tip 2 Diyabet prevalansının %7,2 olduğu ve yaklaşık 2,6 milyon DM hastası olduğu tahmin edilmektedir. DM hastalarında diyabetik ayak oluşma riski %15-25 tir (19).

2.1.2 Diyabetin komplikasyonları

DM'nin komplikasyonları;

1. Akut Komplikasyonlar

a. Hipoglisemi

b. Enfeksiyonlar

2. Kronik komplikasyonlar

a.Makrovasküler Komplikasyonlar

b.Mikrovasküler komplikasyonlar

Bunlar arasında diyabetik ayak hem mikrovasküler hem makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili özellikle ortopedi ve travmatoloji hekimlerini ilgilendiren önemli bir kronik komplikasyondur.

2.1.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler hastalık için tanımlanmış pek çok risk faktöründen bazıları şöyledir; metabolik sendrom, sigara, HT, hiperglisemi, koroner aterosklerotik damar hastalığı, dislipidemi, mikroalbuminüri, PAH, karotid aterosklerotik damar hastalığı, hiperkoagulabilitedir. Tip 2 DM hastalarında makrovasküler komplikasyonun erken başlatıcısı endotel disfonksiyonudur (20).

2.1.2.1.1 Periferik Damar Hastalığı

DM hastalarında, diyabet hastası olmayanlara kıyasla 1,89 ile 4,05 kat arasında değişen artmış PAH riski vardır (21). PAH riski kötüleşen glisemik kontrol ile artar. Bazal glikosile hemoglobin (HbA1c) 'de her % 1'lik (11 mmol / mol) artış için PAH riski % 21 artar (22). Diyabetli hastaların yaklaşık % 20 ila % 26'sında PAH varken PAH hastalarının yaklaşık % 20'sinde diyabet vardır (23,24). Kritik ekstremitte iskemisi olan hastaların yaklaşık % 50'sinde diyabet vardır (25). Diyabetli PAH hastalarının mortalite ve amputasyon dahil morbidite oranları belirgin olarak artmıştır (19,26).

2.1.2.1.2 Kardiyovasküler Hastalıklar

Aterosklerotik arter hastalığı klinik olarak kardiyovasküler hastalık olarak ortaya çıkabilir. DM, dolaşım sisteminde morbidite ve mortalite için ciddi bir risk faktörüdür. Gerçekten de diyabetik hastalarda KVH insidansı genel popülasyona göre 2-4 kat daha fazladır (27). KVH, tip 2 diyabetli hastalarda tüm ölüm nedenlerinin yaklaşık %

70'inden sorumludur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içme, obezite, egzersiz eksikliği ve pozitif aile öyküsü gibi konvansiyonel risk faktörleri, tip 2 diyabetik hastalarda ve diyabetik olmayan hastalarda KVH'ye benzer şekilde katkıda bulunur (28).

2.1.2.1.3 Serebrovasküler Hastalıklar

DM hastalarında serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha siktir, morbidite ve mortalite oranları daha yüksektir. DM'de trombosit agregasyonu artmıştır (29). DM hastalarında fibrinojenin yarı ömrü kısalmıştır ancak kandaki fibrinojen düzeyi buna rağmen yüksektir. Artan fibrinojen düzeyleri, plazma akışkanlığını azaltıp eritrositlerin agregasyonunu artırarak trombozu artırır buna bağlı olarak mikrosirkülasyon zorlaşır. Diyabetik bireylerde bu sebeple transient iskemik ataklar, diyabetik hipoglisemi semptomlarıyla karışabilir. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalıdır (29).

2.1.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar

Tip 2 DM'de hastalığın süresi arttıkça genetik açıdan yatkın bireylerde; kapiller bazal membranın belirgin kalınlaşması, kapiller geçirgenlikte artış, kanda akım ve viskozite artışı ile disfonksiyone trombositler gözlenir. Bunların sonucunda kapiller protein kaçağı (mikroalbuminüri), mikrotrombüse bağlı dokularda iskemik hasar meydana gelir. Kronik hiperglisemi ve artan ileri glikozillenme son ürünleri, benzer hasarların meydana gelmesinde rol oynar. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında diyabetie bağlı nöropati, nefropati ve retinopati bulunmaktadır (30).

2.1.2.2.1 Diyabete bağlı Nefropati

Tüm diyabetik hastaların% 20-40'ının diyabetik nefropati geliştireceği tahmin edilmektedir (31). Tip 1 diyabette, diyabetik nefropatinin kümülatif insidansı 25-40 yıllık hastalıktan sonra yaklaşık % 25'tir (32). Kanıtlar, açık nefropati ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riskinin tip 2 diyabette benzer olduğunu göstermektedir (33). Diyabetik nefropatinin gelişiminde pek çok faktörle beraber ve yetersiz glisemik kontrol rol oynar. Kalıcı hiperglisemi, sonucu böbrek dahil olmak üzere çeşitli organlarda gelişmiş glikosile son ürünlerin birikmesine neden olur. Ayrıca

mitokondriyal elektron taşınmasında kusurlara, reaktif oksijen türlerinin üretiminin artmasına ve oksidatif stresin artmasına neden olur. Glomerüler bazal membran, kollajen ve matris proteinleri dahil olmak üzere birçok hücrel protein bu durumdan etkilenir (34).

2.1.2.2.2 Diyabete bağlı Retinopati

Diyabetik retinopati hem tip 1 hem tip 2 DM'nin yaygın bir mikrovasküler komplikasyonudur. Çalışma yaşındaki yetişkinlerde görme kaybının önde gelen nedenidir (35).

2.1.2.2.3 Diyabete bağlı Nöropati

Diyabet hem somatik hem de otonom nöropati ile sonuçlanır. Somatik nöropatinin başlangıcı sinsi ve progresiftir: sonuçta ayak hissinin tamamen kaybedilmesine ve hastayı algılanmayan ayak travması ve ülserasyon riskinin daha yüksek olmasına neden olur (36). Örnekler arasında çıplak ayakla yürürken delinme yaraları, yanık yaraları, tırnak kesme yaralanmaları veya cildi debride ederken iyatrojenik veya kendinden kaynaklı travmalar sayılabilir. Ayrıca duyu kaybı yanlış seçilen ayakkabılar giyilirken hastayı daha yüksek yaralanma riskine sokar (37). Somatik nöropati ayrıca kas güçsüzlüğüne ve nihayetinde fleksör-ekstansör kas dengesizliğine, ön baldır kaslarının zayıflamasına ve genellikle ekin deformitesinin gelişmesine yol açar. Ön ayak, diyabetin neden olduğu kas dengesizliklerinin bir sonucu olarak en yaygın nörotropik ülserasyon bölgesidir (38). İzole diyabetik somatik nöropatisi olan hastaların diğer hastalara kıyasla yedi kat artmış ayak ülseri riski olduğu bulunmuştur (39). Sempatik otonom sinir disfonksiyonu, çatlama ve fissür oluşumu riski daha yüksek olan kuru, kırılabilir cilt ile birlikte terlemenin azalmasına neden olur. Bu nöropati ayrıca arteriyel venöz şant ve cildin mikrovasküler regülasyonunun bozulmasına neden olabilir (40). Bu nedenle, duyarsız diyabetik ayak sıcak ve iyi perfüze görünebilir, bu da hem hasta hem de hekim tarafından yanlış bir güvenlik hissi ile sonuçlanır (36).

2.2. Diyabetik Ayak

Diyabetik ayak hastalığı, giderek büyüyen bir küresel halk sağlığı sorunu ve dünya çapında sağlık sistemleri üzerinde büyük bir mali yük oluşturmaktadır. Diyabet prevalansı dünya çapında ciddi bir artışta ve önümüzdeki 10 ila 15 yıl içinde 500 milyondan fazla insanın bu durumdan etkilenmesi beklenmektedir. Diyabet, ayak patolojisinin önde gelen nedenidir. Nöropati, enfeksiyon ve iskemiden kaynaklanan ayak ülserlerine neden olur (41,42). Enfeksiyon, diyabetik ayak ülserlerinin yaklaşık yarısında görülür ve bunların çoğu amputasyon gerektirir (**Şekil 1**). Bu nedenle diyabetik ayak ülserleri diyabet bakımının en pahalı kısmını oluşturur. Ülserle ilişkili komplikasyonlar diyabetik hastalar için hastaneye yatışın önde gelen nedenidir . Ayak ülseri ile başvuran hastaların % 85'i sonraki amputasyon riski ile karşı karşıyadır (43).



Şekil 1. Tip-2 Diyabete bağlı ayak başparmağında nekroz

2.2.1. Diyabetik Ayakta Tarihi Gelişim

DM çok eski kaynaklarda dahi konusu geçen ve farklı tanımları olan bir hastalıktır. Diyabet kelimesinin kullanılması ise milattan sonra ikinci yüzyılda Areteus'

a dayanır. İlk diyabetik gangreni tarif eden ise İbni Sina'dır (44). Nitch, 1923 yılında diyabetik ayağın arterioskleroza bağlı senil gangren olduğunu söylemiştir. Rose ve Carless, 1933'te diyabetik ayakta periferik nöritisi bildirmiş; Aird 1957'de enfeksiyonun diyabetik ayaktaki önemini tanımlamıştır. Böylece Diyabetik ayaktaki önemli üç faktör tanımlanmıştır (44).

2.2.2 Diyabetik Ayak Risk Faktörleri

Ayak ülserasyonunun en önemli nedeni, özellikle deformitesi olan hastalarda ağrısız tekrarlayan travmaya ve doku hasarına izin veren koruyucu ağrı hissini kaybıdır. Plantar basınç, hem dinamik hem de statik olmak üzere bir dizi yöntemle ölçülebilir. Periferik nöropatisi olan hastalar ve özellikle ayak ülseri olan hastalar yüksek plantar basınçlara sahiptir, ancak duyarsızlık olmadığında tek başına yüksek basınçlar ülserasyona yol açmaz. Frykberg ve ark bir F-taramalı basınç sistemi kullanmış ve $6 \text{ kg} / \text{cm}^2$ üzerindeki ayak basınçlarında ülserasyon riskinin arttığını belirtmiştir (45). Stacpoole-Shea ve ark. bir ayakkabı içi basınç analiz sistemi üzerinde çalışmış ve ayak ülserasyonu için potansiyel alanları % 83 sensitivite ve % 69 özgüllük ile tahmin etme olasılığını göstermiştir (46).

2.2.3 Etiyoloji

Diyabetik ayak ülserasyonunun etiyolojisi iyi anlaşılmış çok faktörlü ve karmaşık bir süreçtir (**Tablo 1**). Diyabetik ayak ülseri oluşumu ile ilişkili başlıca risk faktörleri: diyabetik periferik nöropati veya izole ya da aynı anda meydana gelen PAH'tır. Diğer önemli risk faktörleri arasında yumuşak doku enfeksiyonu, biyomekanik anormallikler, periferik ödem, plantar kallus oluşumu, nefropati, zayıf glikoz kontrolü, yaş ve uzun süreli diyabetik seyir bulunur (47). Anormal ayak biyomekaniği genellikle diyabetik hastalarda bulunan sınırlı eklem hareketliliği ve kemik anormallikleri ile birlikte yapısal ayak deformitelerinden kaynaklanır. Kötü oturan ayakkabılar nedeniyle travma da sıklıkla ülser oluşumunda önemli bir rol oynar. Topuk ülserasyonu artmış basınç ve iskemi nedeni ile meydana gelen yönetimi zor bir hastalık sürecidir (48).

Tablo 1. Diyabetik ayak ülserasyonunun etiyolojisi (44).

VASKÜLER YETMEZLİK	NÖROPATİ	ENFEKSİYON
Tibial Hastalık	Duyusal	Artmış risk
Medial Kalsinozis	Motor	İmmüsupresyon
	Otonom	
	Dekübit	

2.2.3.1 Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropatinin, tahmini yaşam boyu prevalansı yaklaşık % 50 olan diyabetin yaygın bir komplikasyonudur. Diyabetik nöropati, radikülopleksopati ve otonomik nöropati dahil olmak üzere çeşitli sendromlarda ortaya çıkabilir. En yaygın form karakteristik bir distal simetrik polinöropatidir (DSP) (49). Yüksek prevalansına rağmen, diyabete özgü belirgin bir nöropatik semptom ve ya lezyon yoktur ve diyabetik nöropatinin diğer nedenlerden ayrılması zor olabilir (50). Diyabetik nöropati sınıflaması **Tablo 2'** de gösterilmiştir.

Tablo 2. Diyabetik nöropati sınıflaması (48).

1. Distal Simetrik Nöropati
2. Proksimal Simetrik Nöropati
3. Proksimal Asimetrik Nöropati
a. Kranial
b. Gövde (trunk) radikülopati ve ya mononöropati
c. Ekstremitte pleksus ve ya mononöropati
d. Multipl nöropati
e. Tuzak nöropatisi
f. Akut arteriyel oklüzyona bağlı iskemik sinir yaralanması
4. Asimetrik Nöropati ve Distal Nöropati

2.2.3.1.1. Charcot Ayağı

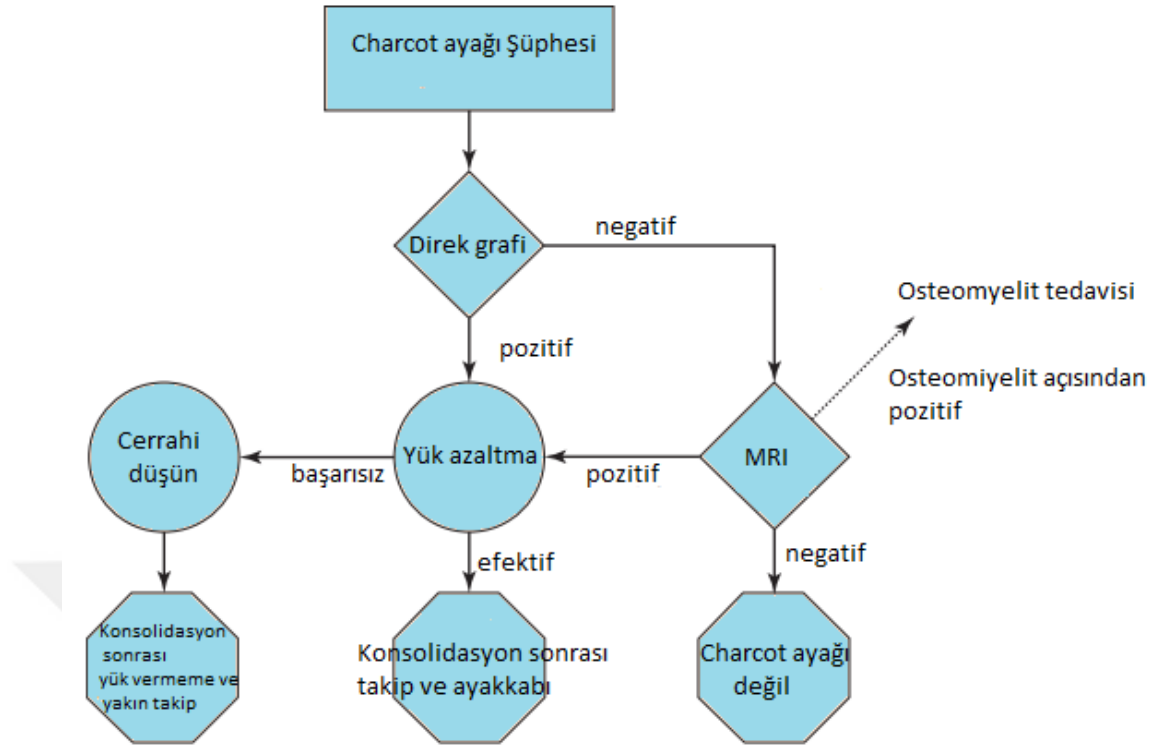
Nöropatik artropati (Charcot eklemi) çoğunlukla ağırlık taşıyan eklemlerde gelişir. Nedenleri çok çeşitlidir. Baskın neden DM'dir. Charcot artropatisi veya nöroartropatisi, duyuusal ve otonomik nöropatili hastalarda ortaya çıkan ayak ve ayak bileği kırığı ve/veya çıkığı sürecidir. Kırık genellikle tanınmayan yaralanma veya

zararsız görünebilecek küçük travma ile ilişkilidir. Başlangıçta tek taraflı düz ayak deformitesi gibi görünen, ayağın kemeri “aniden” çöktüğünde ortaya çıkabilir. Hastalar genellikle palpabl arteriyel nabızlara ve şiddetli duyuşal nöropatiye sahiptir. Belirli vakalar cerrahi rekonstrüksiyon ve artrodez gerektirir. Bazı durumlarda, basit bir ekzostosektomi ülseri iyileştirecek kadar basıncı azaltabilir; birçoğu tamamen ayak rekonstrüksiyonu gerektirir (52).

Charcot artropatisi, tedavi eden doktorun şüphesi olmadığı sürece genellikle enfeksiyöz bir süreç olarak yanlış teşhis edilir. Ayırıcı tanı enfeksiyon, osteomyelit, derin ven trombozu, posterior tibialis tendon disfonksiyonu, hatta kemik tümörünü içerir. Görüntüleme çalışmaları, özellikle hastalığın başlangıcında yanıltıcı olabilir. Direk grafiler genellikle deneyimsiz bir radyolog veya cerrah tarafından osteomyelit olarak yanlış yorumlanabilecek periosteal kalınlaşma, çoklu kırıklar ve bazı durumlarda osteopeniyi gösterir. Bu hastalığa sahip birçok hasta, osteomyelit tedavisi görmektedir. Kemik taraması ve manyetik rezonans görüntüleme genellikle kemik enfeksiyonu, travma, kırık ve cerrahi sonrası inflamasyonu ayırt etmek için güvenilir değildir. Kemik biyopsi, kemik enfeksiyonunu teşhis etmek için altın standarttır. Floroskopi altında kullanılan bir Jamshidi iğnesi, cerrahın kesin tanı için kemik örneği almasına izin verir ve daha pahalı görüntüleme teknikleriyle ilişkili belirsizliği en aza indirir (53).

Orta ayak, Charcot kırığının en yaygın bölgesidir. Bazı durumlarda, talus kemiği, malleolus tarafından ekstremitenin ağırlığı ile yok edilebilir. Ülserler genellikle ayak arkının çöküşünün yarattığı anormal basınç ve kesme kuvvetleri nedeniyle oluşur. Bu yaralar genellikle iskemiden değil, nöropati, kemik anormallik, basınç, kesme ve tekrarlayan travma gibi bir kombinasyondan kaynaklanır. Hem ülser hem de aktif Charcot artropatisi için tedavi immobilizasyondur. Diyabeti olmayan kişilerde, charcot kırıklarının iyileşmesi aynı bölgedeki kırıklardan 2-3 kat daha uzun sürebilir (54).

Tanı ile ilgili karışıklıkları ortadan kaldırmak için Rogers ve ark. tarafından algoritma oluşturulmuştur (**Şekil 2**).



Şekil 2. Chopart ayağı tanı ve tedavi algoritması (54).

2.2.3.2. İskemi

Arteriyel hastalık, diyabetik ayak ülserlerinin yaklaşık % 50'sinin gelişmesine neden olur ve diyabetik hastalar arasındaki mortalitenin % 70'inde rol oynar (55). Arteriyel oklüzif hastalık, alt ekstremite ülserasyonlarının % 45'ine kadar tek başına veya nöropatik hastalık ile kombinasyon halinde bulunabilir. Her ne kadar femoral arter hastalığı diyabetik olmayan popülasyonla eşit oranda görülse de, ağır kalsifikasyona sahip infrapopliteal oklüzif hastalık, diyabetik arter hastalığının klasik tablosudur. Ek olarak, diyabetli kişilerde kılcal dolaşım bozukluğu nedeni ile revaskülarizasyon ve onarım ciddi oranda azalmıştır. Diyabetik hastalar, yine de parmak ülseri ve müteakip bozulmuş iyileşme ve gangren ile sonuçlanabilecek dijital arter hastalığı riski altındadır (56).

2.2.3.3. İmmünoloji

DM hastalarında bağışıklık sistemi bozukluklarının hem hücre aracılı hem de humoral aracılı tipleri görülmektedir. Diyabetik ayağın plantar yüzeyinde oluşan ufak bir çatlak dahi enfeksiyonlara kapı açar. Bu hastalarda polimorfonükleer nötrofil

lökositlerin fonksiyonel deformasyonları, bunun sonucu oluşan ayak enfeksiyonlarını kolaylaştırmaktadır. Diyabetli hastalarda bu hücreler düşük kemotaksis, düşük fagositoz, düşük diapedez ve anormal bakterisidal aktivite göstermektedirler. DM hastalardaki metabolik kontrolün kaybolması sepsis gelişimini farklı şekilde etkileyebilmektedir. Yüksek serum glikoz seviyeleri özellikle gram pozitif organizmaların gelişimine yardımcı olmakta ve yara enfeksiyonu ile sepsis gelişimini kolaylaştırmaktadır (57).

2.2.3.4 Enfeksiyon

Diyabetik ayak ülserlerinin şiddeti daha sonraki tedaviyi değerlendirmek için çeşitli skorlama yöntemleri ile ortaya koyulabilir (**Tablo 3**). Enfeksiyonlu veya enfeksiyonsuz olarak ortaya çıkabilir. Pürülans, komşu deride selülit, kötü koku ve doku nekrozu gibi bir enfeksiyon belirtileri olduğunda yara kültürü alınmalıdır. Bununla birlikte, temiz ve herhangi bir lokal veya sistemik enfeksiyon belirtisi olmayan ülserlerden kültür ya da sürüntü örneği alınması önerilmez (45). Aktif bir enfeksiyonun klinik şüphesi olmadığında alınan kültür örneğinde karışık cilt florası rapor edilecektir. Bu durumda gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olabilir. Yumuşak doku kültürü istendiğinde cerrahi olarak ya da yara yatağının kürtajı ile elde edilen numuneler, sebep olan organizmaların tanımlanmasında daha hassastır. Buna ek olarak, diyabet hastalarında monositleri, lökositleri ve trombositleri endotele bağlayan serolojik adhezyon moleküllerinin konsantrasyonlarının artmış olması verilen antibiyotik etkinliğinin azalmasına sebep olabilir (58).

Tablo 3. Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubunun Diyabetik Ayak Enfeksiyonları Sınıflaması (59).

GRADE	ULUSLARARASI DİYABETİK AYAK ÇALIŞMA GRUBUNUN DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLARI SINIFLAMASI
1	Enfeksiyon bulgusu yok
2	Lokal subkutan enfeksiyon Eritem < 2cm Sistemik enfeksiyon yok
3	Lokal derin doku enfeksiyonu Eritem > 2cm Lokal apse,osteomyelit,septik artrit,fasit Sistemik enfeksiyon yok
4	En az iki sistemik enfeksiyon bulgusu; Ateş 38> ya da hipotermi 36> Taşikardi 90/dakika < Takipne 20/dakika < pO2 < 32 mm-Hg Beyaz küre >12000 ya da >%10 nötrofil
	Lokal enfeksiyon bulguları; Şişme, sertleşme, eritem, hassasiyet, sıcaklık, pürülan akıntı.

2.2.4 Diyabete Bağlı Ayakta Meydana Gelen Değişimler

DM hastalarında ayak ve ayak bileğinde deformite oluşumu; nöropatinin şiddeti, diyabetin süresi gibi pek çok etkene bağlıdır. Diyabette sınırlanmış eklem hareketi sendromu (Limited joint mobility syndrome) meydana gelebilir. Bunun sebebi olarak eklem çevresi dokularında kollojen dokusunda görülen glikolizistir. En sık görülen deformite pençe parmak (Claw Toe) deformitesidir (60).

2.2.5 Diyabetik Ayakta Sınıflandırma

Diyabetik ülser, canlı doku, drenaj, pürülans, koku ve çevredeki eritem varlığı açısından görsel olarak incelenmelidir. Yara boyutları, yeri ve ülser sayısı da dikkatle belgelenmelidir. Karışık arteriyovenöz ülserlerde uygun vasküler radyolojik tetkik ve laboratuvar testi yapılmalıdır. Herhangi bir apse, tendon veya kemik için steril bir prob kullanılmalıdır. Probu kullanarak kemikle karşılaşmak hastayı osteomyelit için yüksek bir şüphe indeksine yerleştirir (61).

Çok sayıda diyabetik ayak ülseri sınıflandırma sistemi geliştirilmiş ve klinik araştırma amacıyla kullanılmıştır. Wagner Sınıflandırması bu tür ilk sistemdir ve başlangıçta diyabetik ülselerden ziyade basınç yaraları için geliştirilmiştir (**Tablo 4**). Bu sistemin duyarlılığı ve özgülüğü sınırlıdır ve klinik uygulaması sınırlıdır. Daha sonra yara özelliklerini klinik sonuçlarla ilişkilendirmek için Texas Üniversitesi Sınıflandırma Sistemi (**Tablo 5**) ve PEDIS ülseri sınıflandırması geliştirilmiştir (61,62).

PEDIS sınıflaması (61);

- P→Perfusion (doku beslenmesi)
- E→Extent (size) (evre)
- D→ Depth (derinlik)
- I→Infection (enfeksiyon)
- S→Sensation (duyu)

Tablo 4. Wagner sınıflaması (62).

GRADE-0	Ülser yok
GRADE-1	Parsiyel ya da tam kat süperfisyal ülser
GRADE-2	Abse ya da osteomyelit olmaksızın tendon, kemik ya da ligament tutulumu
GRADE-3	Abse ya da osteomyelit ile beraber derin ülser
GRADE-4	Lokalize gangren
GRADE-5	Yaygın gangren

Şekil 3,4 ve 5’da sırası ile Wagner evre-3,evre-4 ve evre-5 diyabetik ayak örnekleri görülmektedir.



Şekil 3. Wagner evre-3 diyabetik ayak



Şekil 4. Wagner evre-4 diyabetik ayak



Şekil 5. Wagner evre-5 diyabetik ayak

Tablo 5. Teksas Üniversitesi Diyabetik Ayak Sınıflaması (62).

GRADE-0	Ülser öncesi ya da sonrası epitelizasyon
GRADE-1	Tendon,kemik ya da ekleme penetre olmayan ülser
GRADE-2	Tendon ya da eklem kapsülüne uzanan ülser
GRADE-3	Kemik ya da ekleme penetre ülser
GRADE-3A	Enfekte ya da iskemik olmayan ülser
GRADE-3B	Enfekte Ülser
GRADE-3C	İskemik Ülser
GRADE-3D	Hem enfekte hem iskemik ülser

2.2.6 Diyabetik Ayak Ülserlerinin Genel Tedavisi ve Yara İyileşmesi

2.2.6.1 Tanım

Diyabetik ayak hastalarında ülserlere yönelik lokal tedavi ve sistematik tedavi olmak üzere iki ana başlıkta tedavi ele alınmalıdır. Sistematik tedavide hastanın sistemik hastalıklarının kontrol altına alınması amaçlanırken ülserlere yönelik tedavi de deformateler dahil olmak üzere ilgili ekstremitede bir takım yumuşak doku ve kemik dokuya yönelik müdahaleler yer alır (63).

2.2.6.2.Yara İyileşmesinin Evreleri

İnsan vücudu meydana gelen yaralara karşı en kısa sürede kapatmaya ve iyileştirmeye yönelik biyokimyasal ve fizyolojik üç süreci kapsayan bir yanıt verir (64).

2.2.6.2.1. Enflamasyon Fazı

Bu süreç yaralanmadan hemen sonra meydana gelir 1-6 gün devam eder. Kan yara çevresine toplanır fibrinojen fibrin haline gelir yara üzerini örten materyali meydana getirir. Artan kapiller geçirgenlik inflamasyonu başlatır. Nötrofil ve diğer savunma elemanları yara etrafındaki mikroorganizma ve hasarlı proteinleri lizise uğratar. Lenfosit ve makrofajlar proteaz, vazoaktif peptidler ve kemotaktik faktörleri salgılar. Fibroblast ve endotel hücreleri çoğalır. Yara bölgesinde hiperemi ve ödem hakimdir (64).

2.2.6.2.2 Proliferasyon Fazı

Aktive makrofajlar, granülasyon dokusu oluşumunu uyarmak için vasküler endotelial büyüme faktörünü serbest bırakır. Fibroblastlar yarayı 48 ila 72 saat sonra doldurur. Fibroblastlar bir kollajen matrisi üretir, yeni kan damarları oluşturan granülasyon dokusunu istila eder ve epidermal hücreler yarayı kapatmak için yara yüzeyi boyunca göç eder. Keratinositler başlangıçta bir fibrin, kollajen ve elastin matrisi üzerinde göç eder. Bu matris hücre göçü için yapısal bir destek görevi görür. Epidermal migrasyon ve proliferasyon, yaranın kenarındaki epitel hücrelerinden ve yara yatağında kalan apendiks yapılarından meydana gelir. Yeniden epitelizasyon oranı doğrudan yaranın nemi ile ilişkilidir. Açık, kuru yaralar tıkanmış nemli yaralardan daha yavaş reepitelize olur. Keratinositlerin kuru bir kabuğun altındaki göçü, epitelial hücre göç düzleminin yara yüzeyine yakın olduğu tıkalı, nemli bir yara üzerindeki göçten daha yavaştır. Protein veya vitamin eksiklikleri kollajen üretimini bozabilir ve yara yatağındaki nekrotik doku reepitelializasyonu engelleyebilir (65).

2.2.6.2.3 Yeniden şekillenme Fazı

Yaralar, kollajen birikimi, yeniden modelleme ve yara kasılması yoluyla normal yara iyileşmesinin ilk 3 haftasında nihai gerilimin yaklaşık % 20'sini kazanır.

Fibroblastlar, kolajen matrisini yeniden şekillendirir. Yara kasılması, yara oluştuktan 1 hafta sonra başlar. Miyofibroblastlar düz kas hücrelerine benzeyen modifiye fibroblastlardır. Büyük miktarlarda kasılma proteinleri içerirler ve yara kasılmasından sorumludurlar. İyileşmiş bir yaradaki gerilme mukavemeti her zaman normalin % 80' inden azdır (65). İyileşme süresi bölgenin logaritması ile ilgilidir. Yaranın genişliği, yaranın meydana geldiği bölgeye göre iyileşme süresinin daha iyi bir öngördürücüsüdür. Yıkıcı tekniklerle oluşturulan yaralar (örn. Kriyocerrahi, elektrocerrahi, lazer cerrahisi ve kimyasal koter), neşter veya küret cerrahisi ile yaratılan temiz yaralardan daha yavaş iyileşir (65).

2.2.7.Amputasyonlar

2.2.7.1. Tanım

Yara kapanması mümkün olmadığında, yaranın boyutu, yeri veya geri döndürülemez iskemi nedeniyle ayak amputasyonu gerekli olabilir. Kısmi veya tam ray, transmetatarsal, orta ayak amputasyonları gibi uygun amputasyon seviyesi ile optimal amputasyon performansı diyabetik ayak yönetiminin en önemli ve kritik bileşenleridir. Revaskularizasyon ve yara bakımı tedavilerindeki güncel ilerlemelerle, daha önce diz altı veya üstü bir amputasyonun daha muhtemel olabileceği hastalarda kısmi ayak amputasyonu mümkün olabilmektedir. Amputasyonlar genellikle hasta için psikolojik olarak yıkımla ilişkili olsa da, aynı zamanda hızlı iyileşme, daha kısa hastaneye yatış, daha düşük bir yeniden enfeksiyon riski veya yaranın tekrarlamaması ve kabul edilebilir bir fonksiyonel sonuç ile sonuçlanır. Hastanın amputasyon bölgesi iyileştikten sonra tedavinin odağı ülser nüksünün önlenmesi olmalıdır (66).

2.2.7.2.Epidemiyoloji

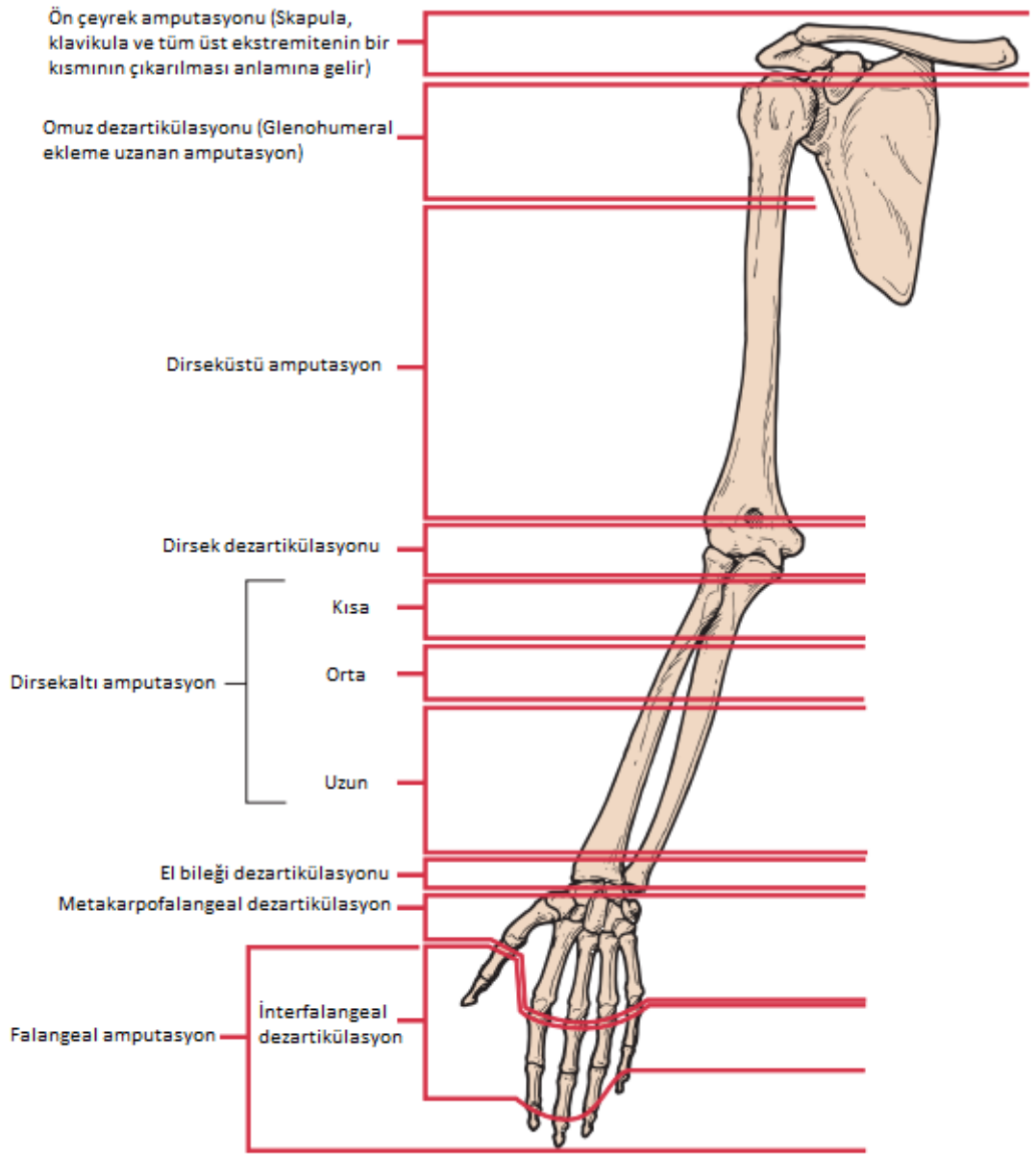
Nöropatili olmayan hastalarda diyabetik ayak gelişiminde yıllık insidans oranı % 1 , nöropatili olanlarda bu oran yılda % 7'ye ulaşmaktadır (67). Diyabet hastalarının yaşam boyu % 12– 15 oranında ayak ülseri oluşma ihtimali vardır (67). Diyabetik bireylerin % 1'inde amputasyon yapılmaktadır (68). Diyabetik hastalarında gangren gelişme riski diyabetik olmayanlara göre 17 kat daha fazladır (68). Diyabetik bireylerde ülserlerin çoğu gangren ile sonuçlanır. Çünkü diyabetik bireylerin yara duvarı

iyileşmesi; dolaşım bozukluğu, lökosit fonksiyonlarında bozulma, sitokinlerin yapısı, proteazlar ve hiperglisemi nedeniyle gecikmektedir. Gangren; ateroskleroz zemininde tromboz, enfeksiyona sekonder mikrotrombüsler veya küçük damar yırtılmasına sekonder kolesterol embolileri nedeniyle gelişebilir. Ayakta enfekte ülser veya gangren geliştiğinde amputasyon kaçınılmaz sonuçtur (68).

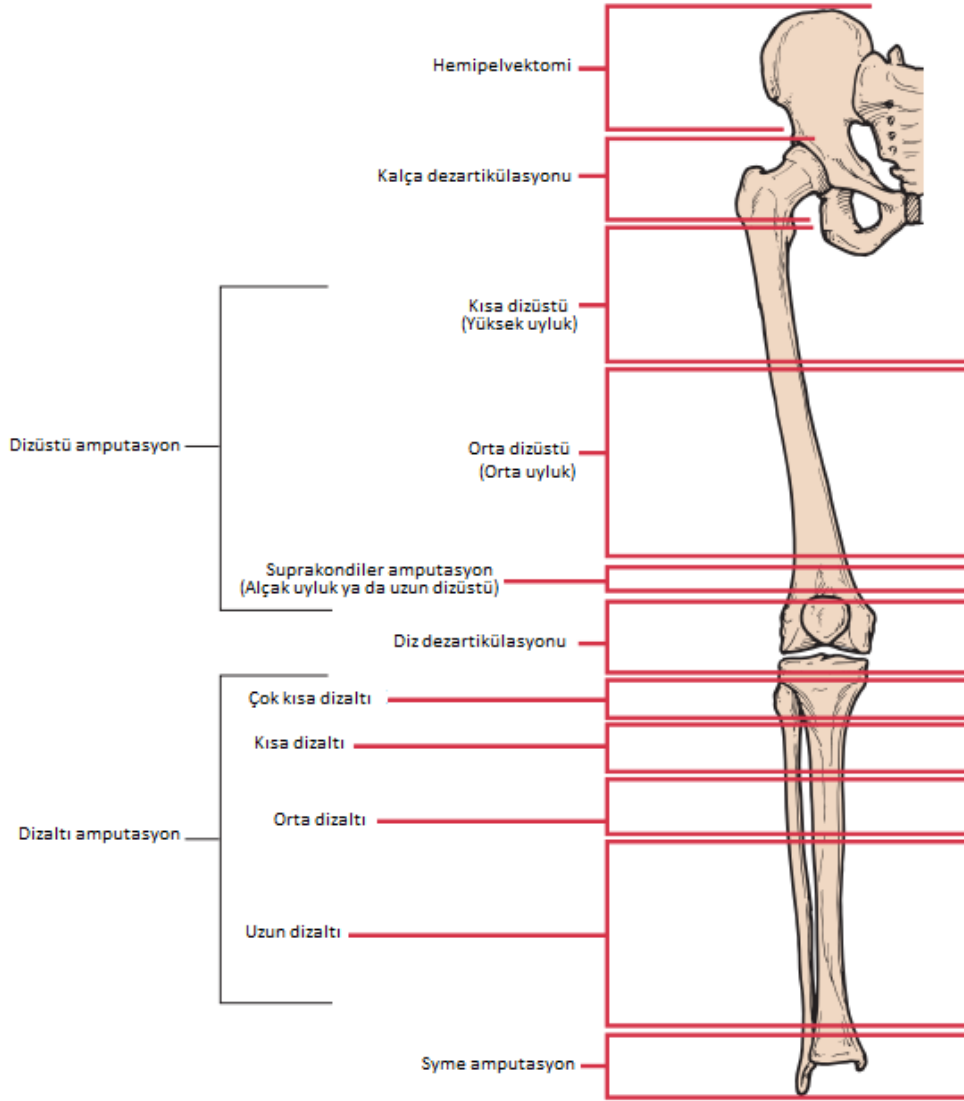
2.2.7.3 Amputasyon Sınıflandırması

Amputasyon cerrahisi iki türden biri olabilir; açık veya kapalı. Açık veya primer amputasyon, enfeksiyonun temizlenmesine izin vermek için kesilmiş kısım çıkarıldıktan sonra yaranın açık bırakıldığı enfeksiyon vakalarında kullanılır. Yaranın kapatılması için ikinci bir prosedür gerekir. Daha yaygın olarak, kapalı bir amputasyon gerçekleştirilir. Bu prosedür, doku yaşayabilirliği mümkün olduğunca normal olduğunda kullanılır. Amputasyon sırasında, cilt kapakları, yara gibi kapatılır. Genellikle deri flepleri güdüğün posterior ve distal tarafından kapanır çünkü yapışmalar daha az olasıdır ve insizyon hattı kemikten daha uzaktır, ancak bazen flep ve greftlerde kullanılır. Amputasyon cerrahisinin amacı dinamik olarak iyi motor kontrolü ve hissi ile dengeli artık bir uzvun kalmasıdır. En uygun amputasyon, uzuvda mümkün olan en yüksek fonksiyonel uzunluğa sahip, iyi iyileşmiş, kozmetik olarak iyi şekilli bir kalıntı güdük ile yapılan amputasyondur. Amputasyon seviyesi ne kadar yüksekse ortez uyumsuzluğu, ortez basısına bağlı güdük çevresinde yaralar ve fonksiyonel morbidite o kadar fazla olur (69).

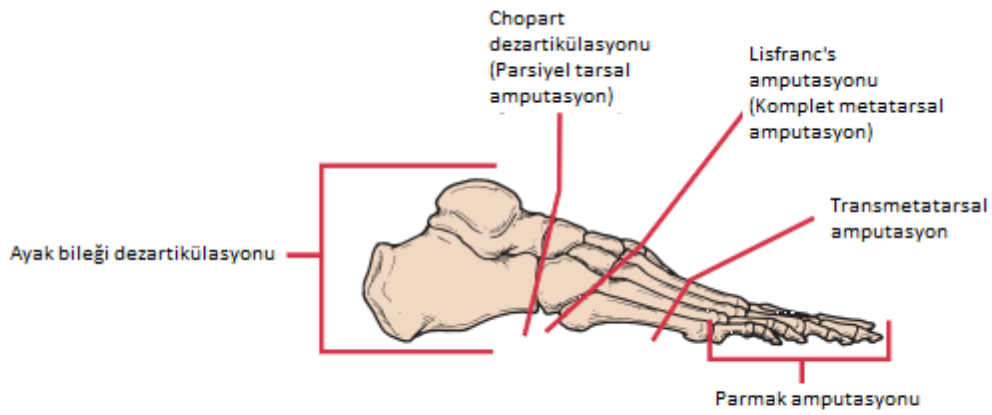
Alt ve üst ekstremitelerde amputasyonlar çeşitli seviyelerden gerçekleştirilebilir (**Şekil 6-8**).



Şekil 6. Üst ekstremitte amputasyon seviyeleri (70).



Şekil 7. Alt ekstremitte amputasyon seviyeleri (70).



Şekil 8. Ayak amputasyonu seviyeleri (70).

2.3 Nükleer Tıp

Nükleer tıp, radyoaktif maddelerin hastalığın tanısı ve tedavisinde uygulanmasını içeren tıbbi bir uzmanlık alanıdır. Nükleer tıp görüntüleme, bir anlamda, içten dışa yapılan radyoloji veya endoradyoloji'dir. Çünkü X-ışınları gibi dış kaynaklar tarafından üretilen radyasyondan ziyade vücuttan yayılan radyasyonu kaydeder. Ek olarak nükleer tıp taramaları radyolojiden farklıdır. Çünkü vurgu görüntüleme anatomisine değil fonksiyona bağlıdır. Bu nedenle fizyolojik bir görüntüleme yöntemi olarak adlandırılır (71).

2.3.1 Tarihçesi

Nükleer tıp tarihi, fizik, kimya, mühendislik ve tıp alanlarındaki farklı disiplinlerde bilim insanlarının katkılarına içerir. Nükleer tıbbin multidisipliner yapısı tıp tarihçelerinin nükleer tıbbin doğum tarihini belirlemesini zorlaştırmaktadır. Nükleer tıp için için milat 1934'te yapay radyoaktivitenin keşfi ile 1946'da Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı tarafından ilaçla ilgili kullanım için radyonüklit üretimi arasında bir tarih olabilir (72).

2.3.2 Sintigrafi

Gamma taraması olarak da bilinen sintigrafi Latince kıvılcım anlamına gelen sintille kelimesinden türetilmiştir. Belirli bir organa veya dokuya giden ilaçlara (radyofarmasötikler) bağlı radyoizotopların ve yayılan gama radyasyonunun alındığı bir tanı testidir. X-ışını görüntülerinin yakalanmasına benzer bir işlemle iki boyutlu görüntüler oluşturmak için harici dedektörler (gama kameraları) tarafından yakalanır. Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET) sintigrafinin aksine 3 boyutlu görüntüler oluşturur ve bu nedenle sintigrafiden ayrı teknikler olarak sınıflandırılır. Sintigrafi, dış radyasyonun bir görüntü oluşturmak için vücuttan geçtiği X-ray'den farklıdır (73).

2.3.3 Tc-99m MİBİ

Tc-99m nükleer tıp görüntülemesinde kullanılan farmasötik bir ajandır. İlaç, sesta metoksiizobutilisonitril (MİBİ) ligandına bağlı radyoizotop Tc-99m'den oluşan bir

komplekstir. Anyonu tanımlanmamıştır. 2008'in sonlarından itibaren kullanıma sunulmuştur. Mitokondriyal tutulumu nedeni ile kas dokularının canlılığını göstermede etkili bir farmasötik ajandır. MİBİ kullanan bir hastanın taraması yaygın olarak "MİBİ taraması" olarak bilinir (74).

2.3.4 Tc-99m MİBİ işaretli sintigrafi kullanım alanları

Tc-99m MİBİ esas olarak miyokardın (kalp kası) görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Paratiroid adenomlarını tanımlamak için primer hiperparatiroidizmde ve olası meme kanserinin çalışmasında da kullanılmaktadır (74).

2.3.4.1 Kardiyak görüntüleme

MİBİ taraması veya sesta MİBİ taraması artık yaygın bir kardiyak görüntüleme yöntemidir. Tc-99m MİBİ, bir hastaya intravenöz olarak enjekte edildiğinde, miyokarda miyokard kan akışıyla orantılı olarak dağılan bir lipofilik katyondur. Kalbin SPECT görüntülemesi, Tc-99m tarafından bozulan gama ışınlarını tespit etmek için bir gama kamerası kullanılarak gerçekleştirilir. Birinci set için, hasta dinlenirken Tc-99m MİBİ enjekte edilir ve daha sonra miyokard görüntülenir. İkinci sette, hasta bir koşu bandı üzerinde egzersiz yapar veya farmakolojik olarak stres altına alınır. İlaç pik strese enjekte edilir ve daha sonra görüntüleme yapılır. Ortaya çıkan iki görüntü kümesi, iskemik miyokardın enfarktize alanlarından ayırt etmek için birbirleriyle karşılaştırılır. Bu görüntüleme tekniğinin duyarlılığı yaklaşık % 90'dır. Dinlenme görüntüleri sadece doku hasarını tespit etmek için kullanılır, stres görüntüleri de koroner arter (iskemi) hastalığına dair kanıt sağlar (75).

2.3.4.2 Paratiroid görüntüleme

Primer hiperparatiroidizmde, dört paratiroid bezinden biri veya daha fazlası ya adenom adı verilen iyi huylu bir tümör geliştirir veya homeostatik düzensizliğin bir sonucu olarak hiperplazi geçirir. İntravenöz enjeksiyondan sonra paratiroid bezi Tc-99m MİBİ'yi alır ve hastanın boynu, tüm bezlerin yerini göstermek için bir gama kamera ile görüntülenir. Bir yıkama süresinden sonra (yaklaşık 2 saat) ikinci bir görüntü elde edilir ve gama kamera ile Tc-99m 'yi tutan anormal oksifil hücrelerde ki mitokonriler

görüntülenir. Bu görüntüleme yöntemi, primer hiperparatiroidizmdeki anormal paratiroid bezlerinin yüzde 75 ila 90'ını tespit eder (76).

2.3.4.3.Meme dokusu görüntüleme

Tc-99m MİBİ ayrıca meme nodüllerinin değerlendirilmesinde de kullanılır. Kötü huylu meme dokuları, iyi huylu hastalıktan çok daha fazla ve daha sık Tc-99m MİBİ konsantre eder. Bu nedenle, meme anomalilerinin tespiti mümkündür. Sintimamografinin meme kanseri yüksek bir duyarlılık ve özgüllüğü vardır (77).

2.3.4.4 İskelet kası görüntüleme

Son zamanlarda Tc-99m-MİBİ çeşitli organlarda in vivo ve ex vivo olarak mitokondriyal fonksiyon ile ters korelasyon göstermiştir. Klinik hastalarında mitokondriyal disfonksiyon varsa MİBİ yıkama oranı artmıştır. Ayrıca, Tc-99m-MİBİ tarafından mitokondriyal fonksiyonel değerlendirmenin, mitokondri disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (78). Bu nedenle yaygın mitokondriyal disfonksiyona sebep olan meme, melanom, tiroit, paratiroid, akciğer, beyin, lenfoma, kemik ve yumuşak dokuda primer ve sekonder kitlelerin görüntülenmesine yardımcı olmaktadır. Ürogenital sistem ve sindirim sistemi tümörlerinde, radyofarmasötüğün hepatobiliyer ve splanknik bölgede fizyolojik uptake'i nedeni ile kullanılmamaktadır.

2.3.4.5 Tümör Görüntüleme

- Hastalığın evrelendirilmesinde
- İyi ve kötü seyirli lezyonların ayırımı
- Tedaviden sonra meydana gelen nekrotik ve ya fibrotik değişikliklerin, nüks ve ya rezidü tümör dokusundan ayırımı
- Tümör progresyonu ve kitlelerin radyoterapi, kemoterapi, veya cerrahi tedaviye cevabının değerlendirilmesi
- Yapılacak girişim öncesinde tümör kitlesi lokalizasyonu, varlığı, ve canlılığının tespiti
- Yapılan tetkiklerde belirmeyen tümör odağının saptanması

- Erken bölgesel nüks ve ya metastazların saptanması
- Tiroglobulin veya anti-tiroglobulin değeri yüksek, ancak iyot taraması normal hastalarda tiroid kanseri metastazlarının belirlenmesinde
- Foliküler hücreleri tümörler ve histolojik olarak yüksek riskli tiroid kitleleri ve hiperproliferatif meme tümörlerinin değerlendirilmesinde
- TSH süpresyonu altındaki tiroid metastazları
- Kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde (79).

Teknesyum uygulanırken hasta oturur pozisyonda iken karşı taraf ekstremiteden intravenöz olarak uygulama yapılır. Ancak lezyon toraks, batin gibi vücudun üst yarısında her iki tarafı ilgilendiriyor ise uygulama alt ekstremiteden intravenöz olarak yapılabilir. Odak tespiti yapılamamış olgularda ise mümkün olan en geniş damardan doku hasarına neden olmadan uygulama yapılabilir (79).

İsonitrillerin en önemli avantajı pik aktivite değerini uzun saatler koruduğu için kullanım kolaylığı sağlamasıdır (80).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Onayı

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi 17.09.2019 tarihinde Tıpta Uzmanlık Eğitim Konseyi 30 karar no'lu Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu onayı alındıktan sonra Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 16.01.2020 tarihinde 2020/30 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

Ocak 2020-Mart 2020 tarihleri arasında Kayseri şehir eğitim ve araştırma hastanesinde diyabetik ayak yarası nedeniyle cerrahi planlanan hastalardan;

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri hastalar
- Tip 2 DM olan hastalar
- Ayağında Wagner Evre 3-4-5 yarası olan hastalar
- Tek taraflı diyabetik ayak ülseri olan hastalar.

Çalışma dışı bırakma kriterleri;

- 18 yaş altındaki hastalar
- Tip 1 DM olan hastalar
- Bilateral diyabetik ayak ülseri olan hastalar
- Dekübit ülseri olan hastalar
- Gebe veya emziren hastalar
- Malignensi olan hastalar
- Sepsis kliniğine sahip olan hastalar
- İskemik periferik arter hastalığı olan hastalar.

Toplam 35 hasta çalışmaya alındı, pandemi süreci nedeni ile kontrol muayenelerine gelmeyen 11 hasta dışlandı ve çalışma 24 hastanın 24 ayağı ile tamamlandı.

Hastalara tıbbi fotoğraf ve video kaydı onam formu, tıbbi çalışmaya katılım formu, aydınlatılmış cerrahi onam formu ve sintigrafi aydınlatılmış onam formu imzalatılarak dosyalarına eklendi.

3.3. Fizik Muayene

Hastaların cerrahi öncesinde Wagner yara skorları kaydedildi. İki yıl süreli takipte lokal (akıntı, eritem, ödem) ve sistemik (halsizlik, ateş, iştahsızlık) enfeksiyon bulguları kaydedildi. Ek hastalık, gebelik, emzirme durumu, diabet süresi ve sigara kullanımı sorgulandı. Doppler ultrasonografi ile arteriyel ve venöz kan akımı değerlendirildi. Cerrahi planlanan hastalar diyabetik ayak ve kronik yara ünitesine yatırılarak takip edildi.

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Hastalardan cerrahi öncesinde (0), cerrahi sonrası 1-3 ve 6. ay kontrollerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), beyaz küre (WBC) miktarı, C-Reaktif proteini (CRP), albümin, glikozile hemoglobin (HbA1c) ve açlık kan şekeri değerleri için kan örneği alındı.

3.5. MİBİ Değerlendirmesi

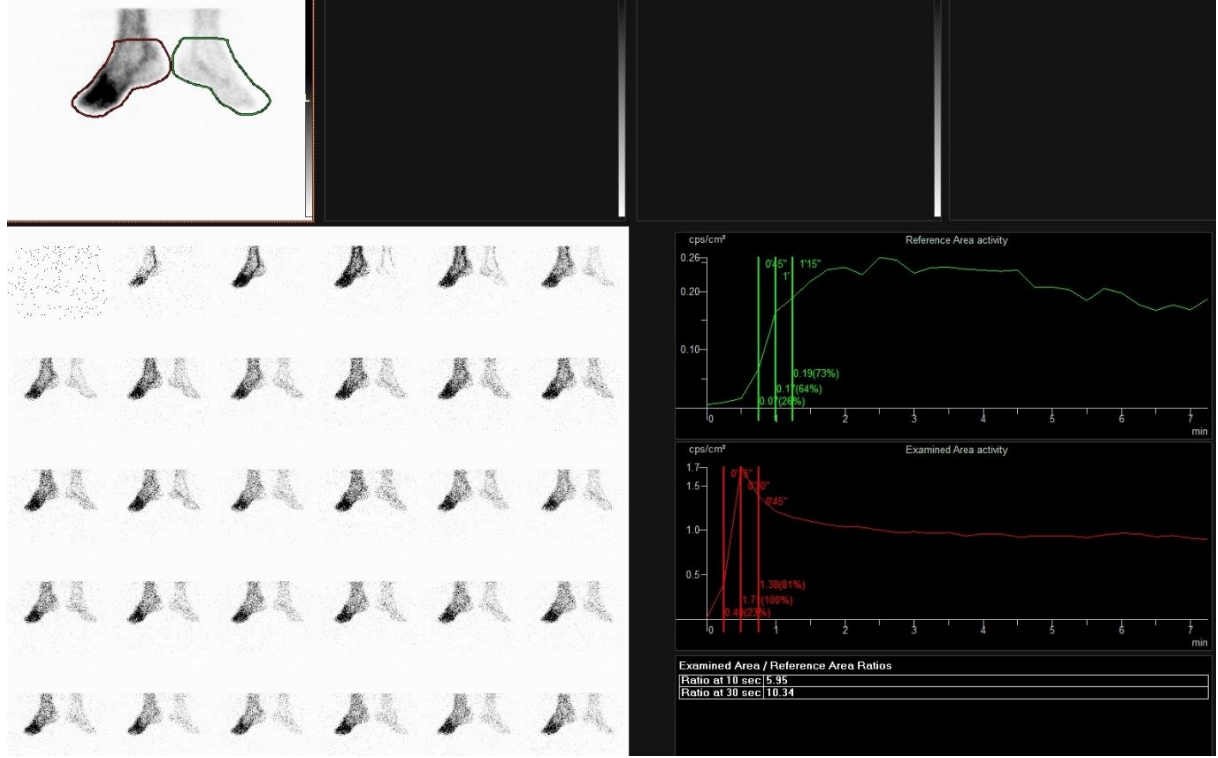
3.5.1. Sintigrafik değerlendirme

Çalışma için uygun görülen hastalar, Kayseri Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'nde işleme alındı. Mo-Tc jeneratöründen günlük sağım ile elde edilen Tc-99m ile MON.MİBİ KIT (Monrol, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) prospektüsüne uygun olarak bağlandı.

Görüntüleme için AnyScan®SC (Mediso, Budapest, Hungary) marka çift başlıklı SPECT/BT cihazı kullanıldı. Hastalar cihaza supin pozisyonda yatırıldıktan sonra, LEHR kolimatör kullanılan dedektörler 180°'de konumlandırıldı ve ayak bölgesi anterior-posterior pozisyonlarda odaklandı. 20 miliküri (mCi) Tc-99m MİBİ'nin hastaya i.v. yoldan verilmesini hemen takiben dinamik görüntülemeye başlandı. 15 sn'lik 30 frame, 128x128 matrixte, zoom faktörü kullanmaksızın anterior ve posterior projeksiyonlardan toplandı. Dinamik görüntülemenin ardından anterior/posterior pozisyonlarda 300 sn'lik statik görüntüleme yapıldı. Takiben hasta pozisyonunu değiştirmeksizin SPECT/BT görüntüleri elde edildi.

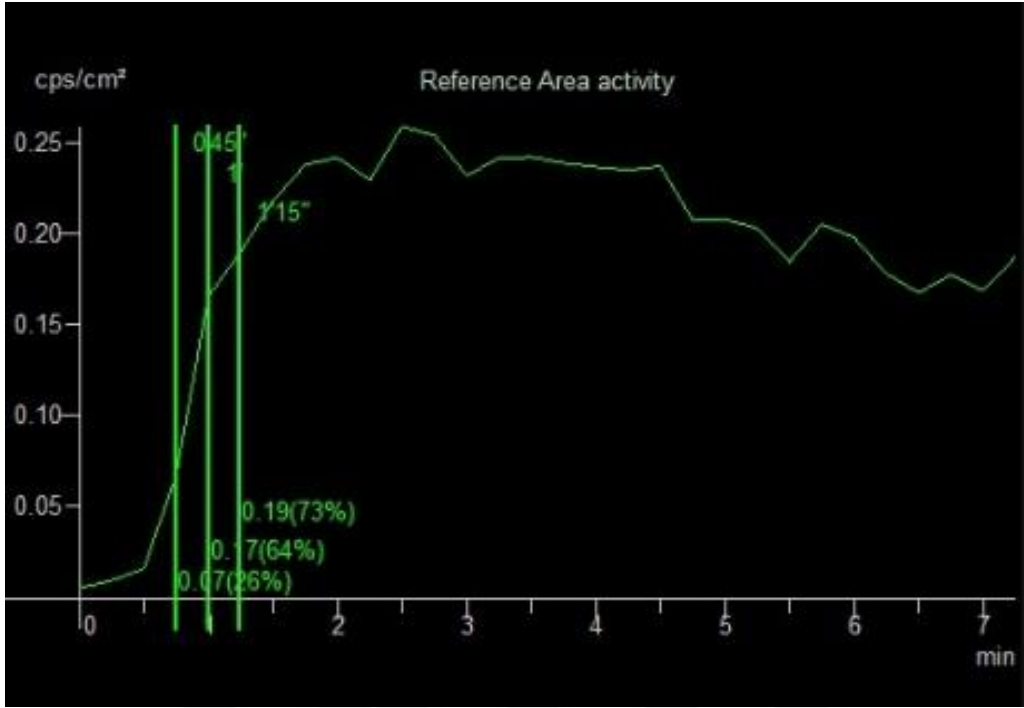
3.5.2.Görüntülerin Kantitatif Analizi

Elde edilen imajlar, Mediso AnyScan®SC gama kameraya bağlı iş istasyonunda Interview 2.0 programı kullanılarak analiz edildi. Değerlendirme için ilgili ekstremitenin simetiği referans olarak kabul edildi. İlk etapta, amputasyon işlemi planlanan ayaktan ve simetriğinden eşit ilgi alanları alınarak birbirine oranlandı. 10. ve 30. saniyelerdeki pik aktivite değerleri baz alındı (Şekil 9).

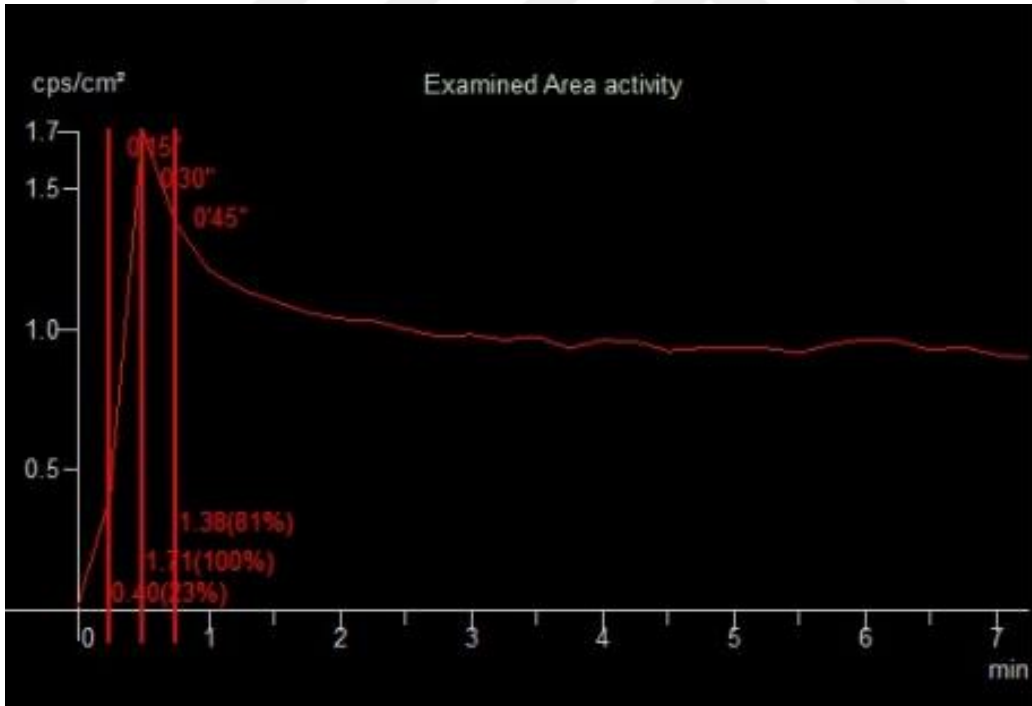


Şekil 9. İlk 30 saniyede anlık aktivite görüntüleri

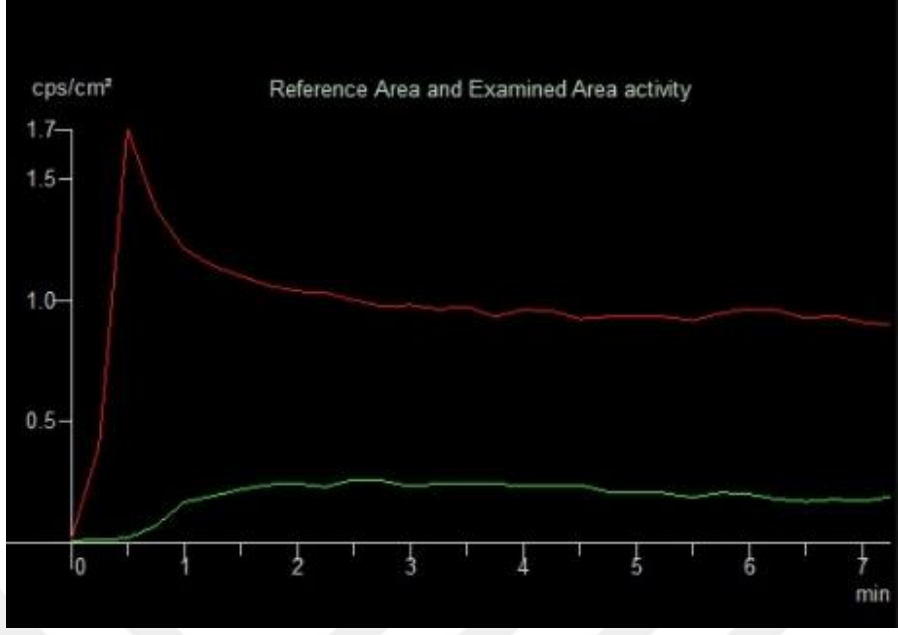
Bu işlem hem anterior hem de posterior imajlar için ayrı ayrı yapılarak bulunan değerlerin aritmetik ortalaması hesaplandı. İkinci etapta, ilgili ekstremitede ve simetriğinde, bacak distalinden retrangüler eşit ilgi alanları elde edildi. 10. ve 30. saniyelerdeki pik sayımları anterior ve posterior pozisyonlarda ayrı ayrı hesaplanarak aritmetik ortalamaları kaydedildi ve birbirine oranlandı. Son olarak da ilgili ayağın distal ve proksimal kesimlerinden alınan eşit ilgi alanlarından 10. ve 30. saniyelerde elde edilen sayımların aritmetik ortalaması birbirine oranlandı. Bütün analizler için ayrı ayrı zaman/aktivite eğrileri elde edildi (Grafik 1-3).



Grafik 1.Sağlam ayak zaman/aktivite eğrisi



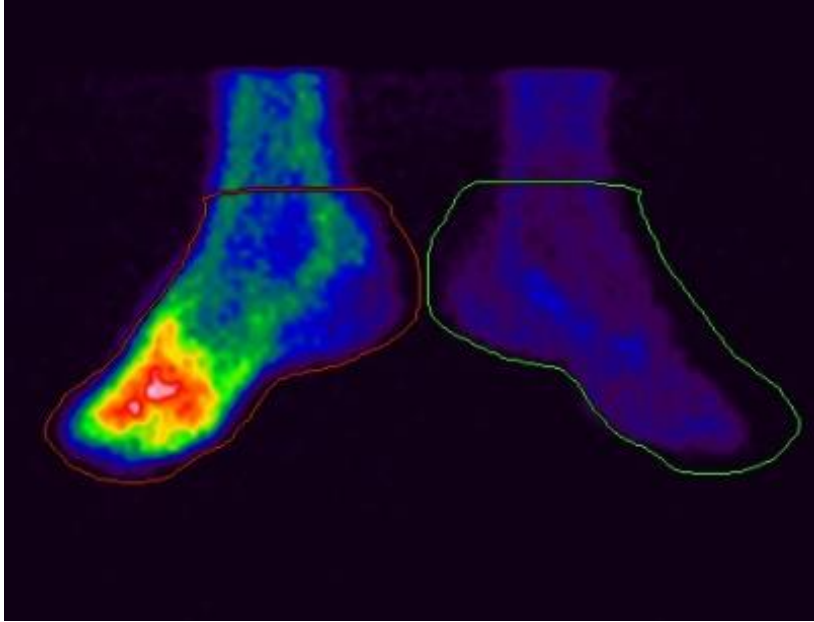
Grafik 2.Yaralı ayak zaman/aktivite eğrisi



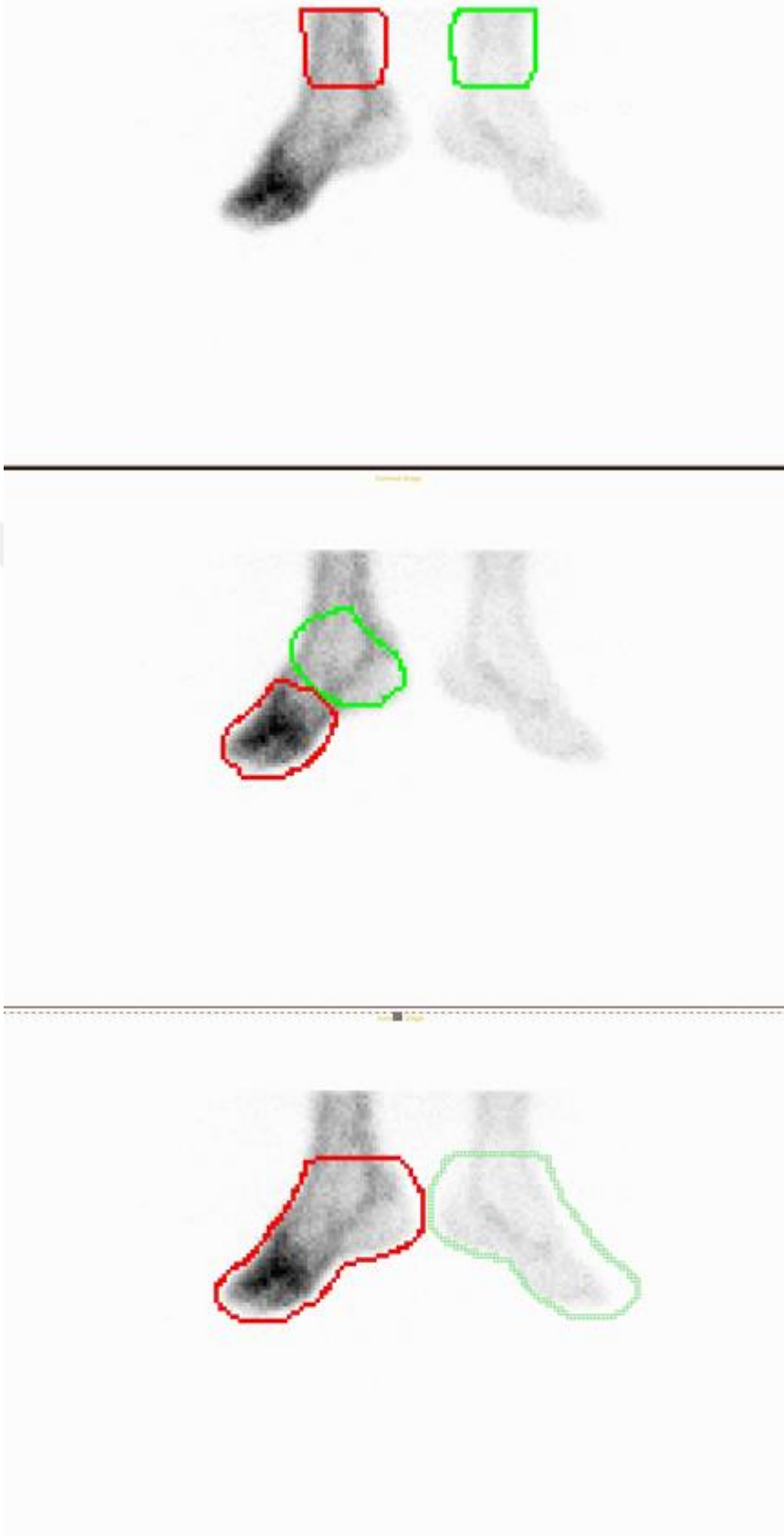
Grafik 3.Sağlam ve yaralı ayak zaman/aktivite eğrileri

Yapılacak cerrahi işlem öncesinde Tc-99m MİBİ Sintigrafisi ile sırasıyla ;

- I- Yaralı ayak/sağlam ayak Tc-99m MİBİ tutulum oranı 10. ve 30. saniyede ölçülmüştür.(Şekil 10)
- II- Yaralı taraf bacak/sağlam bacak Tc-99m MİBİ tutulum oranı 10. Ve 30. saniyede ölçülmüştür.
- III- Yaralı ayak distal/proksimal Tc-99m MİBİ tutulum oranı 10. Ve 30. saniyede ölçülmüştür (Şekil 11).



Şekil 10.Yaralı ayak ve sağlam ayak ilgi alanları



Şekil 11. Ölçülen ilgi alanları (kırmızı) ve karşılaştırılan bölgeler (yeşil)

3.6. Cerrahi Müdahale

Cerrahi işlemler çalışmadan bağımsız ortopedi ve travmatoloji uzmanları tarafından kendi kararları ile yapıldı. Yaraların yerine ve derinliğine göre debritleme veya amputasyon uygulandı. Cerrahi işlem sırasında derin dokudan kültür örneği alındı. Debritleme uygulanan yaralarda akıntının durması, eritem ve ödemin gerilemesi iyileşme olarak kabul edildi. Cerrahi (debritleme, cilt gerfti) ve medikal tedaviye (günlük pansuman, antibiyoterapi, vac uygulaması) rağmen gerileme olmayan hastalar başarısız olarak kabul edildi. Amputasyon uygulanan olguların yara yerinin tamamen kapanması iyileşme olarak kabul edildi. Yara yerinde açılma sonrasında daha üst seviyeden yeniden amputasyon ihtiyacının oluşması başarısızlık olarak belirlendi. Tedavisi ilk yatışta başarı ile tamamlanan ve yeniden cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymayan hastalar Grup 1, başarısızlık görülen ve daha ileri cerrahi müdahale için hastane yatışı yapılan hastalar ise Grup 2 olarak belirlendi.

4.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada yararlanılan veri havuzu bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra SPSS 22.0 programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu shapiro wilk testi ve histogram ile test edildi. Tekrarlayan ölçümler arasındaki fark Friedman testi ile analiz edildikten sonra Dunn testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Bağımlı olmayan gruplar arası farkın incelenmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı parametrelerin değerlendirilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. Biyokimyasal sonuçlar ile MİBİ sonuçları arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi, p değeri 0.05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



5. BULGULAR

5.1. Tanımlayıcı Veriler

Çalışmaya alınan 24 hastanın yaş ortalaması $63,4 \pm 11,3$ (42 – 86), erkek/kadın oranı 8/3 olarak bulundu. Toplam sağ/sol ayak 12/12 olarak bulundu. Hastaların ortalama Tip-2 DM süresi $12,12 \pm 9,20$ (0,1-30) yıl. Sigara kullanımı, çalışmaya alınan ekstremiteler tarafı, hastaların ek hastalık sayıları, HbA1c ve açlık kan şekeri düzeyleri **Tablo 6'** da belirtilmiştir.

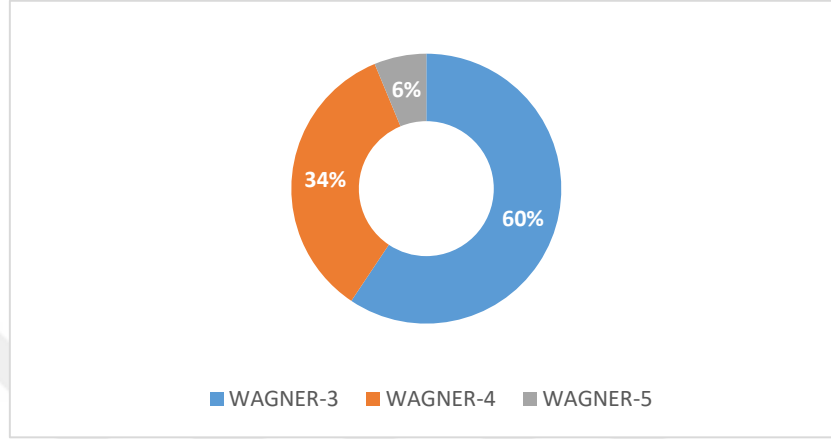
Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı verileri, sigara kullanımı, wagner skorları, ek hastalıklara göre dağılımı ve başvuru anındaki açlık kan glikozu, HbA1c düzeyleri.

	Grup 1 (n)	Grup 2(n)	Toplam	P
Yaş (yıl)	61,6±2,5	69,2±3,9	63,4 ± 11,3	0,060 ^a
Cinsiyet				
Erkek	14	5	19	0,634 ^b
Kadın	4	1	5	
Sigara Kullanımı				
Var	9	2	11	0,649 ^b
Yok	9	4	13	
Diyabet Süresi	10,86±1,81	15,9±5,26	12,12 ±9,20	0,494 ^a
Ek Hastalık Sayısı*				
1	7	1	8	
2	8	2	10	0,353 ^b
3+	3	3	6	
Wagner Skoru				
3	13	2	15	
4	4	3	7	0,229 ^b
5	1	1	2	
Taraf				
Sağ	6	6	12	0,014 ^b
Sol	12	0	12	
HbA1C (mmol/mol)	8,9±0,5	7,7±0,6	8,6 ± 2,1	0,280 ^a
Açlık Kan Şekeri (g/dL)	194,7±20	211,5±25,4	198,9 ± 78,9	0,494 ^a

*Kronik böbrek yetmezliği, kronik kalp yetmezliği, retinopati, hipertansiyon, astım, peptik ülser, siroz, Sistemik lupus eritematozis
a: Mann-Whitney U test b: Chi-Square test

5.2. Fizik Muayene Bulguları

Hastaların cerrahi öncesi diyabetik ayak yaraları Wagner evrelemesine göre incelendiğinde; 15(%62,5) hasta Wagner evre 3, 7 (%29,2) hasta Wagner evre 4 ve 2 (%8,3) hasta ise Wagner evre 5'tir (**Grafik 4**).



Grafik 4. Hastaların Wagner evrelerine göre dağılımı

Gruplar arası Wagner skorları Chi-Square testi ile değerlendirildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,229$).

5.3. Biyokimyasal Bulgular

Hastaların ortanca WBC, sedim ve CRP düzeyleri ilk kontrole kıyaslandığında 1,3 ve 6. aylarda düşüş göstermiştir. 3. ve 6. aylar ile 0. değerler arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**Tablo 7**) ($p<0,05$).

Tablo 7. Hastaların cerrahi öncesi (0), cerrahi sonrası 1,3, ve 6. ay WBC, Sedim, CRP ve Albumin sonuçlarının Friedman testi ile karşılaştırılması.

	0	1. Ay	3.ay	6.ay	p
WBC (1000/ μ l)	9,6(4,3-30)	7,7(3,9-18,4)	7,5(4-17,7)	8,5(4,1-22) ^x	0,044
Sedim (mm/sa)	58,5(4-140)	31(4-138)	19(2-198) ^x	15(2,8-140) ^x	<0,001
CRP (mg/dL)	79,35 (2-322)	14,4(0,7-170)	8,85(1,1-154) ^x	6,95(0,9-267) ^x	<0,001
Albumin (g/dL)	34,2(27-44)	35(25-45)	39(23-45)	38,5(18-47) ^x	0,036

Sonuçlar median (min – max) şeklinde gösterilmiştir. ^x Başlangıç değeri (0) ile ikili karşılaştırmada $p<0.05$ sonuçları göstermektedir.

5.4. Cerrahi Müdahale Sonuçları

Cerrahi işlem sırasında alınan derin doku kültürlerinin 7'sinde (%29,1) gram negatif, 8'inde (%33,3) gram pozitif bakteri üredi (**Tablo 8**). Bir hastada maya üremesi görülürken 8 (%33,3) hastada üreme olmadı. Hastaların ortalama hastane yatış süresi $14,6 \pm 2,1$ (3-45) gün olarak hesaplandı.

Tablo 8. Yara kültüründe üreyen bakterilerin gram boyama sonuçlarına göre dağılımı

Gram(-)	Gram (+)
<i>Citrobacter coseri</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Morganella Morgagni</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Psödomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Psödomonas aeruginosa</i>
	<i>Enterococcus faecalis</i>

Cerrahi yapılan 24 hastadan 6'sında yeniden cerrahi ihtiyacı oldu. Yeniden cerrahi müdahale ihtiyacı olmayan 18 hasta Grup 1, cerrahi ihtiyacı olan altı hasta ise Grup 2 olarak adlandırıldı. Debritman yapılan iki hastadan birine 3 ay sonra transmetatarsal diğerine 8 ay sonra diz altı amputasyon; parmak amputasyonu yapılan bir hastaya 9 ay sonra transmetatarsal amputasyon, transmetatarsal amputasyon yapılan bir hastaya 6 ay sonra dizaltı amputasyon, diz altı amputasyon yapılan iki hastaya üç ay sonra diz üstü amputasyon yapıldı (**Tablo 9, 10**).

Tablo 9. Hastalara yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı.

	Grup 1	Grup 2	Toplam
Debritman	11 (% 45,8)	2 (%8,3)	13
Amputasyon	7 (% 29,2)	4 (%16,7)	11
Toplam	18	6	24

Tablo 10. Yeniden cerrahi işlem yapılan hastaların ilk ve ikinci cerrahi işlemleri

Hasta	Birinci cerrahi	İkinci cerrahi	Aradaki süre (ay)
1	Parmak amputasyonu	Transmetatarsal amputasyon	9
2	Debritman	Transmetatarsal amputasyon	3
3	Debritman	Dizaltı amputasyon	8
4	Transmetatarsal amputasyon	Dizaltı amputasyon	6
5	Dizaltı amputasyon	Dizüstü amputasyon	3
6	Dizaltı amputasyon	Dizüstü amputasyon	3

5.5. Tc-99m MİBİ sintigrafisi sonuçları

5.5.1.Genel Tc-99m MİBİ sintigrafi sonuçları

Çalışmaya alınan 24 hastanın diyabetik ayak (DA) /sağlam ayak (SA) Tc-99m MİBİ tutulum oranı 10. ve 30. saniye, yaralı taraf bacak/sağlam bacak Tc-99m MİBİ tutulum oranı 10. Ve 30. saniye, yaralı ayak distal/proksimal Tc-99m MİBİ tutulum oranı 10. Ve 30. saniye sonuçları **Tablo 11**'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Tc99m MİBİ tutulum oranının Wilcoxon testi ile karşılaştırılması

Tc-99m MİBİ tutulum oranı	Ortalama±SD n=24	Ortanca(min-maks) n=24	p değeri
Yaralı/Sağlam ayak 10.sn	12,49 ± 0,48	1,80 (1,06-12,72)	0,627
Yaralı/Sağlam ayak 30.sn	2,70 ± 0,41	2,00 (1,08-7,50)	
Yaralı/Sağlam bacak 10.sn	2,26 ± 0,38	1,41 (0,51-7,47)	0,637
Yaralı/Sağlam bacak 30.sn	2,01 ± 0,27	1,33 (0,54-4,59)	
Yara distal/proksimal 10.sn	1,10 ± 0,12	0,97 (0,25-2,31)	0,466
Yara distal/proksimal 30.sn	1,16 ± 0,12	0,91 (0,39-2,76)	

5.5.2. Gruplar arası Tc-99m MİBİ sintigrafi sonuçlarının karşılaştırılması

Grup 1'deki hastalar ile Grup 2 hastaların yaralı/sağlam ayak, yaralı taraf bacak/sağlam bacak ve yaralı ayak distal/proksimal Tc-99m MİBİ tutulum oranları 10. ve 30. saniyede ayrı ayrı ölçülmüştür. Bu ölçümlerde prognozu daha kötü olan Grup 2'de bütün MİBİ tutulum oranları Grup 1'e göre daha yüksek bulunmuştur. Ayak seviyesinden yapılan ölçümler için gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (**Tablo 12**).

Tablo 12. Gruplar arası Tc-99m MİBİ tutulum oranlarının Mann Whitney-U testi ile karşılaştırılması

Tc-99m MİBİ tutulum oranı	Grup 1 n=18		Grup 2 n=6		p
	Ortalama±SD	Ortanca(min-maks)	Ortalama±SD	Ortanca(min-maks)	
Yaralı/Sağlam ayak 10.sn	1,85 ± 0,19	1,56(1,06-3,51)	4,42 ± 1,70	3,06(1,80-12,70)	0,012
Yaralı/Sağlam ayak 30.sn	2,11±0,35	1,74(1,08-7,50)	4,45±1,04	4,54(1,52-7,46)	0,033
Yaralı/Sağlam bacak 10.sn	2,13±0,43	1,41(0,51-7,47)	2,66±0,83	1,61(1,11-5,98)	0,378
Yaralı/Sağlam bacak 30.sn	1,76±0,28	1,29(0,54-4,59)	2,74±0,63	2,92(0,82-4,54)	0,310
Yara distal/proksimal 10.sn	1,06±0,13	0,91(0,40-2,31)	1,23±0,29	1,05(0,25-2,17)	0,537
Yara distal/proksimal 30.sn	1,11±0,14	0,88(0,49-2,76)	1,31±0,24	1,38(0,39-2,04)	0,454

5.5.3. Biyokimyasal sonuçlar ile Tc-99m MİBİ sintigrafi sonuçlarının karşılaştırılması

Grupların ilk geliş CRP, Albumin ve HbA1c düzeyleri karşılaştırıldığında grup 2'de CRP düzeyinin yüksek, Albumin düzeyinin düşük olduğu görüldü (**Tablo 13**). CRP düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$).

Tablo 13. Gruplar arası ilk muayene (0) albümin, CRP ve HbA1c düzeylerinin Mann Whitney-U testi ile karşılaştırılması

	Grup 1 n=18		Grup 2 n=6		P
	Ortalama±SD	Ortanca(min- maks)	Ortalama±SD	Ortanca(min- maks)	
Albumin (0) (g/dL)	35,81±1,32	35,50(28-44)	32,4±1,53	31,5(27-37)	0,224
CRP (0) (mg/dL)	86,04±21,87	66,85(2-322)	144,43±27,54	116,5(107-281)	0,040
HbA1c (0) (mmol/mol)	8,90±0,53	8,75(5,40-14)	7,76±0,65	7,65(5,70- 10,20)	0,280

Otuzuncu saniye ayak Tc-99m MİBİ tutulum oranları ile cerrahi işlem öncesi CRP düzeyleri arasında pozitif yönlü orta kuvvette korelasyon, negatif akut faz reaktanı olan albumin ile 10. ve 30. saniye bacak Tc-99m MİBİ tutulum oranı arasında negatif yönlü korelasyon görüldü (**Tablo 14**) ($p<0,05$)

Tablo 14. MİBİ değerleri ile akut faz reaktanları (CRP, Albümin) arasındaki ilişkinin görüldüğü Spearman korelasyon analizi

	CRP	Albümin
Yaralı/Sağlam ayak 10.sn	0,354	-0,182
Yaralı/Sağlam ayak 30.sn	0,552*	-0,241
Yaralı/Sağlam bacak 10.sn	0,349	-0,407*
Yaralı/Sağlam bacak 30.sn	0,461*	-0,497*

* $p< 0.05$

6.TARTIŞMA

Diyabetik ayak ülserleri ve enfeksiyonları toplum, hastalar ve aileler için önemli ekonomik sorunlara neden olan yaygın bir hastalıktır. Diyabetik ayak ülserleri, yanlış seçilmiş ayakkabıların, ayakkabılardaki küçük nesnelere neden olduğu küçük yaralara bağlı veya termal yaralanmalar sonucu meydana gelebilmektedir. Hastalar, bozulmuş ağrı, dokunma ve titreşim hissi nedeniyle yaranın farkında olmazlar ve sekonder enfeksiyon gelişerek ayak amputasyonuna neden olabilir. Diyabetik ayağın tedavisi zordur ve tedavi yöntemlerinin geçmişi oldukça üzücü sonuçlarla doludur (81).

Diyabetik hastalar; diyabetik nöropati ve periferik vasküler tutulum nedeni ile ayak ülseri açısından çok yüksek riske sahiptir (82). Diyabetik ayak ülserleri tedavisi zor, yüksek maliyetli olması nedeni ile diyabetin en korkulan komplikasyonlarından (83). Alt ekstremitede diyabetik yarası olan hastalarda klinisyen için amputasyon yapılıp yapılmayacağı, yapacaksa hangi seviyeden yapacağı zor bir karardır. Reamputasyon kararı ve seviyesinin belirlenmesi daha komplike bir durumdur. Bu sürece yardımcı olmak için pek çok sınıflama sistemi açıklanmıştır (84,85). Ancak altın standart bir algoritma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda 24 hastanın 6 (%25)'sının ilk 9 ayda yeniden cerrahi girişim ihtiyacı oldu. Kono ve ark. yaptığı bir çalışmada 116 diyabetik periferik dolaşım bozukluğu olan hastanın 57'si (%49,1) ilk 3 yılda reamputasyona giderken bu 57 hastanın %78,9'u ilk 6 ayda reampute edilmiştir (86). Diyabetik ayak ülserleri iyileştikten sonra bile hastaların yaklaşık %40'ında bir yıl içinde, %60'ında 3 yıl içinde, %65'inde 5 yıl içinde yeniden tekrarlamaktadır (87). Travma veya kanserle ilişkili amputasyon geçiren hastaların aksine, periferik vasküler hastalığı veya diyabeti olan hastalarda, altta yatan hastalıklarının ilerlemesi ipsilateral yeniden amputasyona yol açabilir (88).

Diyabetik ayakta tanı, tedavi ve prognozu belirlemede kullanılan geleneksel yöntemlerden X-ray görüntüleme yaygın olarak kullanılabilir ve ucuzdur. Direkt radyogramlar, diyabetik osteomyelitte iyi bir başlangıç tarama aracıdır; ancak duyarlılıkları zayıftır. Diyabetik ayakta kemik röntgeninin sensitivitesi % 43 ile % 75 ve özgüllük değeri % 75 ile % 83 arasında değişmektedir (89). MRI görüntüleme

yöntemi DAÜ olan hastalarda sensitivite ve spesifitesi direkt grafiden daha üstündür. Yumuşak doku ödemi, derin dokularda meydana gelen abseleri görüntüleme oldukça sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (90).

PET/BT muskuler ve iskelet sistemindeki enflamasyon alanlarını tespit etmede kullanılan yeni bir tekniktir (91). PET ana kullanım alanı onkoloji ve daha az oranda kardiyojoloji ve nörolojidir. Enflamasyonu tespit etmede %1'in altında kullanılmaktadır; bunlar osteomyelit, endoprotez komplikasyonları, kemik grefti, nedeni bilinmeyen ateş, immunsupresif sendromlar (AIDS dahil) , vasküler greft enfeksiyonları ve fistülleri ve diyabetik ayakta (91,92). PET'in diyabetik ayakta kullanımına ilişkin görüşler çeşitlidir. Keidar ve ark. PET/BT'nin kemik ve yumuşak doku enfeksiyonunu ayırt etmede yüksek oranda kullanışlı olduğunu gösterdi (93). Buna karşın Schwegler ve ark. osteomyelit tanısı koymada MRI 'ın PET/BT'den üstün olduğunu gösterdi (94).

Tc-99m MİBİ ilk başlarda miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi için kullanılan monovalan katyondur . Negatif membran potansiyeli ve lipofilik bir madde olması nedeni ile hücre içine kolayca geçer ve önemli oranda mitokondri tarafından tutulur. Tümör hücrelerinde tutulum sağlayan yapı ise çoklu ilaç direnci mekanizmasında rolü olan P-glikoproteinidir (MDR1 Pgp). Kanlanması iyi olan ve MDR1 Pgp fonksiyonu pozitif tümörlerde, MİBİ tutulumunun düşük düzeyde olması ya da hızlı wash-out; Tc-99m MİBİ'nin MDR1 Pgp tarafından hücreden atılmasının sonucudur. MDR1 Pgp pozitif lezyonların tamamında lipofilik ve katyonik sitotoksik ilaçların tutulumunda azalma gözlenir. MDR1 Pgp fonksiyonunun ve inhibisyonunun araştırılmasında Tc-99m MİBİ yaygın olarak kullanılmaktadır. Tc-99m MİBİ in vivo olarak metabolize edilemez. Bir gün içerisinde %27'si idrar, 48 saatte %37'si fekal yolla vücuttan uzaklaştırılır (79).

Lateral pozisyonda Tc-99m MİBİ ile gerçekleştirilen meme sintigrafisi sonuçları Khalkhali ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada Tc-99m MİBİ sintigrafisinin meme kanseri için sensitivitesi %95.8, spesifitesi %86.8, negatif prediktivite değeri %97.1, pozitif prediktivite değeri %82.1 olarak bulunmuştur (95). Başka bir çalışmada ise Tc-99m MİBİ sintigrafisinin meme kanseri için spesifite ve sensitivitesinin oldukça yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (96).

Koroner arter hastalarında Talyum 201'de meydana gelen redistribüsyon kaynaklı gecikmeye bağlı çekim kalitesinde meydana gelen bozulmalar Tc-99m MİBİ ile olmadığından bu gecikmeden etkilenmemektedir. Bundan dolayı redistribüsyonun olmaması avantaj olarak kabul edilir. Bunun yanında duyarlılık artışının, Tc-99mMİBİ ile daha çok sayım elde edildiği, daha az saçılım meydana geldiği için, görüntü kalitesinin daha iyi oluşu ile ilgili olabileceği de düşünülmektedir (97). İzoonitrillerin en önemli avantajı enjeksiyondan sonra saatlerce başlangıçtaki perfüzyon durumunu koruyabilmesi olarak bildirilmektedir. Böylece enjeksiyon yapıldıktan birkaç saat sonrası görüntüler kaydedilip o sıradaki perfüzyon durumu görülebilmektedir. Bu özelliği sayesinde koroner arter hastalığı için prediktif etkisinin önemli derecede arttığı düşünülmektedir. Ancak fiyat dezavantajına rağmen MİBİ'nin saklanıp istenildiğinde kullanılması, teknesyumun ülkemizde de üretilebildiği için nisbeten kolay sağlanabilmesi Tc-99m MİBİ nin avantajlarını oluşturmaktadır (98). Kanserlerde tanı , evreleme, tekrar evreleme , tedavi yanıt ve nükslerinin saptanması amacıyla nükleer tıp metodları gittikçe daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Birçok radyofarmasötik bu sebeple denenmektedir. Birçoğu düşük sensitivite ve spesifite, kullanım zorluğu, enjeksiyon sonrası uzun bekleme süreleri gibi dezavantajlara sahiptir. Ga-67, Tl-201, Tc-99m MİBİ gibi ajanlar, monoklonal antikolar, somatostatin analogları, PET gibi tekniklerdir. MİBİ mediastinal görüntülemeye yararlı olabilmektedir. Bu durum radyolojik yöntemlerin yetersizliği nedeni ile daha da önemli hale gelmiştir. Akciğer kanserlerinde MİBİ SPECT ve BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada MİBİ'nin sensitivite ve spesifitesi %91 ve %84 iken bilgisayarlı tomografide bu oranlar %84 ve %60 bulunmuştur (99). Sintigrafik yöntemlerin diyabet ayak ülserine bağlı amputasyonların seviyesinin belirlenmesinde de etkili olabileceği düşünülmektedir(11).

Tc-99m MİBİ tutulum oranının yükselmesi diabetik enfeksiyonu olan ayaklarda tekrar operasyon gereksinimini ve kötü prognozu gösterebilecek bir parametre olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmada kötü prognoz gösteren Grup 2'deki hastalarda DA/SA 10. saniye Tc-99m MİBİ tutulum oranı $4,42 \pm 1,70$ iken Grup 1 'de $1,85 \pm 0,19$ olarak ölçüldü. DA/SA 30. Saniye Tc-99m MİBİ tutulum oranı $4,45 \pm 1,04$ iken Grup 1 'de $2,11 \pm 0,35$ olarak ölçüldü her iki ölçümde de gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi. Bu durum yüksek tutulum gösteren ilgili ayağın kötü prognozu lehine yorumlandı.

Grup 2’de Diyabetik ayak tarafındaki bacağı (DB) sağlam taraf bacağa (SB) Tc-99m MİBİ tutulum oranı 10.saniyede $2,66\pm 0,83$ iken Grup 1’de DB/SB Tc-99m MİBİ tutulum oranı 10.saniyede $2,13\pm 0,43$ olarak ölçüldü. Grup 2’de DB/SB Tc-99m MİBİ tutulum oranı 30.saniyede $2,66\pm 0,83$ iken Grup 1’de DB/SB Tc-99m MİBİ tutulum oranı 30.saniyede $2,13\pm 0,43$ olarak ölçüldü. Ortalama ve ortanca değerler arasında bir fark olduğu görülmesine karşın bu ölçümler arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Ancak bu durum çalışmanın küçük örneklem grubu ile yapılması ile ilişkilendirilebilir.

Grup-2’de pozitif akut faz reaktanı CRP değeri Grup 1’e göre yüksek bulunmuşken, negatif akut faz reaktanı olan albümin değeri düşük bulundu. Aynı zamanda Tc-99m MİBİ tutulum oranı ile CRP değerleri arasında pozitif, albümin değerleri arasında negatif bir korelasyon gösterildi.

Yapılan bir çalışmada 323 diyabetik ayak hastasının 69 tanesine reamputasyon yapıldığı kaydedilmiş. Reamputasyon yapılan ve yapılmayan olarak hastaları iki gruba ayırdı. Düşük albümin,yüksek WBC, HbA1c, CRP ve kreatinin değerleri olan hastalar ile reamputasyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya konulmuştur. Düşük albümin yüksek WBC, HbA1c, CRP ve kreatinin değerleri olan hastalarda bir üst seviyeden amputasyon yapmanın daha avantajlı olduğunu ortaya konulmuştur (100).

CRP yüksekliği amputasyon riski için bağımsız prediktif bir değerdir (101). Ozan ve ark majör amputasyon yapılan hastalarda CRP değerinin minör amputasyon yapılanlara göre daha yüksek olduğunu gösterdi (102). Çalışmamızda da Grup 2 hastaların CRP değerleri Grup 1 ‘e göre anlamlı oranda yüksek bulundu.

Albumin negatif akut faz reaktanıdır. Malnütrisyonun doğrudan belirteci olarak kullanılır. Düşük serum albümin düzeyi vücutta yara açılma ihtimalini artırır ve yara iyileşmesini geciktirir (103) Yapılan çalışmada majör amputasyon yapılan hastaların serum albümin düzeyinin minör amputasyon yapılanlara göre daha düşük olduğu gösterildi (104). Çalışmamızda Grup 2 hastaların serum albümin ortalamalarının Grup 1 ‘den daha düşük olduğu gözlemlendi.

Yapılan çalışmalarda ESR ve WBC yüksekliği ile diyabetik ayakta kötü prognoz arasında ilişki olabileceği ortaya konulmuştur (105,106). Ancak çalışmamızda her iki grup arasında ERS ve WBC değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Ruparelia ve ark. sigara içicilerinde TC-99m MİBİ akciğer eliminasyonunun geciktiğini gösterdi (107). Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen hastalar arasında DA/SA, DB/SB ve diyabetik ayak distal/proksimal tutulum oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Çekimler intravenöz enjeksiyon sonrası erken dönemde yapıldığından dolayı gecikmiş eliminasyonun sigara içicilerini Tc-99m MİBİ tutulumu açısından olumsuz olarak etkilemeyeceğini düşünmekteyiz.

Diyabetli hastalarda ayak enfeksiyonu görülme insidansı yaşam boyu yıllık %4-%7 arasında değişmektedir. Enfeksiyon altta bulunan kemik dahil derin dokulara penetre olursa diyabetik ayak osteomyeliti gelişir. Diyabetik ayak enfeksiyonu nedeni ile hastane yatışı yapılan hastaların %44-68'inde diyabetik ayak osteomyeliti vardır. Diyabetik ayak enfeksiyonları en sık hospitalizasyon gerektiren diyabet ilişkili komplikasyondur. Ayak lezyonlarındaki enfeksiyonlar, klinik olarak iltihap veya pürülans varlığı ile tanımlanmalı ve ardından ciddiyetine göre sınıflandırılmalıdır. Bu yaklaşım, klinisyenlerin hangi hastaların hastaneye yatırılması, görüntüleme prosedürleri için gönderilmesi veya cerrahi müdahale önerilmesi konusunda karar vermesine yardımcı olur. Tek başına veya kombinasyon halinde birçok organizma DAÜ'lere neden olabilir, ancak Gram-pozitif koklar özellikle stafilokoklar en yaygın olanıdır (108). Çalışmamızda da literatür ile benzer olarak kültür üremesi meydana gelen hastaların %50'si gram pozitif bakterilerdir.

Enfekte kemiğin cerrahi debridmanının rutin olarak gerekli olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Kemik biyopsisinden elde edilen izolatların kültürü ve duyarlılığı, uygun şekilde hedeflenmiş antibiyotik rejimlerinin seçilmesine yardımcı olabilir, ancak ampirik rejimler, intravenöz veya oral yoldan stafilokoklara karşı aktif ajanları içermelidir (83). Çalışmamızda cerrahi sırasında alınan derin doku kültür örneklerinde; 7 hastada gram negatif bakteri , 8 hastada gram pozitif bakteri, bir hastada maya ürettiği görülürken 9 hastada üreme olmadı. Üreme olmayan bu hastalarda cerrahi öncesi ampirik tedavi nedeni ile bakteri kolonizasyonunun baskılandığı düşünüldü.

Kaikini ve ark. diabetin ve komplikasyonlarının mitokondrial disfonksiyonla ilişkili olduğunu belirtmiştir (109). Kawamoto ve ark. rat miyokard hücresi ile yaptığı çalışmada Tc-99m MİBİ'nin mitokondri disfonksiyonu olan dokularda daha yüksek tutulduğunu göstermiştir (81). Tiku ve ark mitokondrinin bakteriyel enfeksiyonlarda konakçının oluşturacağı savunma yanıtında merkezi rol üstlendiğini göstermiştir. Hücre içi ve dışı bakterilerin beslenmelerini devam ettirebilmek için doğrudan mitokondrileri hedef alarak hücrenin işlevsiz hale gelmesine ya da ölümüne sebep olduğunu ortaya çıkarmıştır (110).

Bu bilgiler ışığında diyabetik ayak ülseri olan hastalarda dokularada meydana gelen mitokondrial disfonksiyon sonucu hücre ölümü yara iyileşme sürecini olumsuz etkiler. Mikrovasküler dolaşımında bozulması bu süreci hızlandırır. Mitokondri fonksiyonunun bozulduğunu gösteren yüksek Tc-99m MİBİ tutulumu kötü prognozun bir belirteci olabilir.

Bu çalışma başlangıç itibari ile 2020 yılının ilk yarısına denk gelmesi nedeni ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de akademi ve eğitim faaliyetlerini sekteye uğratan COVID-19 pandemisinden olumsuz etkilenmiştir. Bu nedenle takip süresi kısa süre ile sınırlı kalmış ve tekrarlayan Tc-99m MİBİ sintigrafisi uygulanamamıştır. Düşük örneklem büyüklüğü ve randomize kontrollü çalışma yapılamaması nedeni ile yaş ve cinsiyet açısından yüksek bias riski çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Diyabetik ayak yaralarında amputasyon kararı alırken ve seviye belirlerken altın standart oluşturma adına bu çalışma daha fazla hasta sayısı ve daha uzun kontrol süreleri ile yapılacak çalışmalar ile desteklenmelidir.

7. SONUÇLAR

Bu çalışmada diyabetik ayak ülseri nedeni ile cerrahi işlem uygulanan hastaları inceledik. Diyabetik ayağa bağlı cerrahi işlemler ve amputasyonlar hem hasta hem hekim açısından zorlu bir sürecin başlangıcıdır. Prognozu önceden kestirmenin çok güç olduğu multifaktöriyel bu hastalıkta daha önce yapılan çalışmalarda pek çok antiteden faydalanılmaya çalışılmış ancak henüz altın standart bir prediktif yöntem bulunamamıştır.

Diyabetik ayak ülserlerinde hastaların beslenme, hijyen ve yaşam koşulları hastalığın gelişimi ve progresyonu açısından önemlidir. Malnutrisyona bağlı serum albumin seviyesinde ki düşüklüğün yara iyileşmesini bozmasına bağlı yeniden cerrahi girişim ya da bir üst seviye amputasyona neden olduğunu ortaya koyduk. Kanda yüksek CRP seviyeleri ile kötü prognozun ilişkili olabileceği sonucuna ulaştık.

Kas iskelet sisteminde pek yaygın olarak kullanılmayan Tc-99m MİBİ sintigrafisinden yararlanarak mitokondriyel disfonksiyon artışına bağlı diyabetik ayaklarda uptake artışını gözlemledik. Özellikle tutulum artışı fazla olan hastaların doku hasarına bağlı olarak ilerleyen dönemde yeniden cerrahi ya da yüksek seviyeli amputasyon ihtiyacı olabileceği sonuca ulaştık.

Sonuç olarak; yeniden yapılacak cerrahi işlemin hastaya , klinisyene ve sağlık sistemine getireceği yük göz önünde bulundurulduğunda diyabetik hastalarda amputasyon seviyesi belirlenirken reamputasyon ve tekrarlayan cerrahi girişim riskini minimize etmek için Tc-99m MİBİ sintigrafisi dikkate alınmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980 –2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736 –1788.
2. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne -Goehler J, Atun R, Barnighausen T et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care* 2018;41:963 –970.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD -RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population -based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513–1530.
4. WHO 2016 Global report on diabetes.
5. Levin ME. Foot lesions in patients with diabetes mellitus. *End Metab Clin North Am.* 1996;5:448-454.
6. 20. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2016, Türkiye Diyabet Vakfı 2016.
7. Peter RB. The diabetic foot: the never-ending challenge . *Endocr Dev.* 2016;31:108-134.
8. 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;51:747-755.
9. Lavery LA, Hunt NA, Ndip A, Lavery DC, Van Houtum W, Boulton AJ. Impact of chronic kidney disease on survival after amputation in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:2365-2369.
10. Loreda RA, Garcia G, Chhaya S. Medical imaging of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg.* 2007;24:397–424.
11. Baykal YB, Yaman E, Burc H, Yorgancigil H, Atay T, Yıldız M. Is scintigraphy a guideline method in determining amputation levels in diabetic foot? *J Am Podiatr Med Assoc.* 2014;104:227-232.
12. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitryle) technetium (I) in cultured chick myocardial cells.

- Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation*. 1990;82:1826-1833
13. Garber AJ. Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*. 1994;1391-1392
 14. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıkları. 2003;2279-2330.
 15. IDF Diabetes Atlas. 2015. [erişim 15 Ekim 2020] www.diabetesatlas.org
 16. Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR, Melmed S. Williams Textbook of Endocrinology. 2007;1371- 1435.
 17. David G, Gardner D, Dolores R. Greenspan' s basic & clinical endocrinolog. 2011;17.
 18. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004; 27:1047- 1053.
 19. Tudhope L. The diabetic foot: recognition and principles of management. *Continuing Medical Education*. 2009;27.
 20. Yılmaz C. Diyabetik ayak ülserleri. 2005;5- 17.
 21. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509–1526.
 22. Althouse AD, Abbott JD, Forker AD, Bertolet M, Barinas-Mitchell E, Thurston RC, et al. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care* 2014;37:1346–1352.
 23. Berger JS, Katona BG, Jones WS, Patel MR, Norgren L, Baumgartner I et al. Design and rationale for the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Peripheral Artery Disease. *American Heart Journal*. 2016;175: 86–93.
 24. Preiss D, Sattar N, McMurray JJ. A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus: the importance of quantifying baseline cardiovascular disease history and proteinuria and implications for clinical trial design. *American Heart Journal*. 2011;161:210–219.
 25. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, Van Belle E. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a

- randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011;377:1929–1937.
26. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433–1437.
 27. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998;339:229-234.
 28. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-942.
 29. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2001;316- 340.
 30. Deckert T, Kofoed- Enevoldsen A, Nørgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B& Jensen T. Microalbuminuria: implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care*. 1992;15:1181- 1191
 31. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *National Clinical Practice Endocrinology Metabolism*. 2008;4:444-452.
 32. Vora JP, Ibrahim H. Clinical manifestations and natural history of diabetic nephropathy. 2003:425.
 33. Rajashekar A, Perazella MA, Crowley S. Systemic diseases with renal manifestations. *Prim Care*. 2008;35:297-328.
 34. D’Agati V, Schmidt AM. RAGE and the pathogenesis of chronic kidney disease. *National Rev Nephrology*. 2010;6:352-360.
 35. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-136.
 36. Beropoulis E, Stavroulakis K, Schwindt A, Stachmann A, Torsello G, Bisdas T. Validation of the Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) classification system in nondiabetic patients treated by endovascular means for critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;64:95–103.
 37. Cull DL, Manos G, Hartley MC, Taylor SM, Langan EM, Eidt JF, Johnson BL. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity

- threatened limb classification system. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;60:1535–1541.
38. Termaat MF, Raijmakers PG, Scholten HJ, et al. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal Bone Joint Surgery Am*. 2005;87:2464–2471.
39. Lebrun E, Tomic-Canic M, Kirsner RS. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2010;18:433–438.
40. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005;366:1736–1743.
41. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M et al. Prevalence of lowerextremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 2004;27:1591–1597.
42. Kayssi A, de Mestral C, Forbes TL, Roche-Nagle G. A Canadian populationbased description of the indications for lower-extremity amputations and outcomes. *Canadian Journal of Surgery*. 2016;59:99–106.
43. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293:217–228.
44. Gülman AB. Diyabetik Ayak ve Ayak Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri Journal of Orthopaedics and Traumatology Special Topics*. 2014;7:55-62.
45. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Disease* 2012;54:132-173.
46. Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, Lipsky BA, Nixon J, Bhogal MS, et al. CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Infection): Agreement in reported presence of likely pathogens in swabs and tissue samples from infected diabetic foot ulcers. *Journal of Foot Ankle Research*. 2015;8:2.
47. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer—a review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9:192–199.
48. Shaw JE, Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetes*. 1997;46:58–61.

49. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med.* 1998;158:157–162.
50. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. *Diabetes Care.* 1994;17:557-60.
51. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort. The Rochester Diabetic Neuropathy Study *Neurology.* 1993;43:817-824.
52. Nielson DL, Armstrong DG. The natural history of Charcot's neuroarthropathy. *Clin Podiatr Med Surg.* 2008;25:53–62.
53. Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA, Harkless LB, Bushman TR. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic. *Journal of American Podiatric Medicine Assoc.* 1997;87:272–278.
54. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M, Van GH, et al. The Charcot foot in diabetes. *Journal of American Podiatric Medicine Assoc.* 2011;10:437– 446.
55. Blume PA, Paragas LK, Sumpio BE, Attinger CE. Single-stage surgical treatment of noninfected diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109:601–609.
56. Felder JM , Goyal SS, Attinger CE. A systematic review of skin substitutes for foot ulcers. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130:145–164.
57. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leucocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974;23:9–15.
58. Fasching P, Waldhausl W, Wagner OF. Elevated circulating adhesion molecules in NIDDM—potential mediators in diabetic macroangiopathy. *Diabetologia.* 1996;39:1242–1244.
59. Kayssi A, Rogers LC, Neville F. General Considerations of Diabetic Foot Ulcers. *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy.* 2019;16:1516.

60. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39:885-910.
61. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21:855–859.
62. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981;2:64–122.
63. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis*, 2004;39:115-122.
64. Ergözen S. Hiperbarik oksijen tedavisinin, Diyabetik Ayak hastalarında hıf-1 α , inos ve v-egf Seviyeleri üzerine etkisi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi*. 2009:1.
65. Dermatologic Surgical Procedures. *Habib's Clinical Dermatology*. 2020;27:26-27.
66. Gibbons GW, Shaw PM. Diabetic vascular disease: characteristics of vascular disease unique to the diabetic patient. *Semin Vasc Surg*. 2012;25:89–92.
67. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE. Incidence, outcomes and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:382- 387.
68. Yılmaz C. Diyabetik ayak ülserleri. 2005:5- 17.
69. Smith DG, Ferguson JR. Transtibial amputations. *Clin Orthop Relat Res*. 1999; 361:108–115.
70. David J. Magee PhD, BPT, C.M. Orthopedic Physical Assessment, Chapter 16, 1054-1071.
71. Nuclear Medicine. *Archived from the original on 27 February 2015*. Erişim Ocak 20, 2020.
72. Edwards CL. Tumor-localizing radionuclides in retrospect and prospect. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1979;9: 186–189.
73. Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers; Saunders; Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary. McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. 2007.
74. [https://en.wikipedia.org/wiki/Technetium_\(99mTc\)_sestaMIBI](https://en.wikipedia.org/wiki/Technetium_(99mTc)_sestaMIBI). Erişim Temmuz 8,2020.

75. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence . *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2004;31:261–291.
76. Untch BR, Barfield ME, Bason J, Olson JJA. Minimally Invasive Radio-guided Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14: 3401–3402.
77. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast Cancer Diagnosis by Scintimammography: A Meta-analysis and Review of the Literature. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2003;80:115–126.
78. Töre G, Bozkurt MF, Okudan B, Şanlı Y, Bekiş R, Demir H, et al. Tc-99m MİBİ Tümör Sintigrafisi Uygulama Kılavuzu.
79. Sia ST, Holman BL, Campbell S, Lister-James J, English RJ, Kronauge JF, et al : The utilization of Tc-99m CPI as a myocardial perfusion imaging agent in exercise studies. *Clin Nucl Med*. 1987;12:681.
80. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, Jeffcoate WJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res*. 2008; 24:145–161.
81. Kawamoto A, Kato T, Shioi T, Okuda J, Kawashima T, Tamaki Y. Measurement of technetium-99 m sestaMİBİ signals in rats administered a mitochondrial uncoupler and in a rat model of heart failure. 2015;10:e0117091.
82. O’Loughlin A, McIntosh C, Dinneen SF, O’Brien T. Review paper: basic concepts to novel therapies: a review of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2010;9:90–102.
83. Jeffcoate WJ. Stratification of foot risk predicts the incidence of new foot disease, but do we yet know that the adoption of routine screening reduces it? *Diabetologia* 2011;54:991–993.
84. Tukenmez M, Cekin T, Karatas C, Percin S, Tezeren G. Diyabetik Ayakta Alt Ekstremitte Amputasyonları. *Cumhuriyet Universitesi Tıp Fakultesi Dergisi*. 2005;27:100 –104.
85. Ohsawa S, Inamori Y, Fukuda K, Hirotsuji M. Lower limb amputation for diabetic foot. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2001;121:186–190.

86. Kono Y, Muder RR. Identifying the Incidence of and Risk Factors for Reamputation Among Patients Who Underwent Foot Amputation. *Annals of Vascular Surgery*, 2012;26:1120–1126.
87. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:2367–2375.
88. El-Maghraby TA, Moustafa HM, Pauwels EK. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50: 167–192.
89. Kapoor A, Page S, LaValley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis. *Arch Intern Med*. 2007;167: 125–132.
90. Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, Zhuang H, Torigian DA, Alavi A. Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: present role and future possibilities. *Semin Nucl Med*. 2009;39:36–51.
91. Izumi Y, Lee S, Satterfield Y, Harkless L. Risk of reamputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation. *Diabetes Care*. 2006;29:566-570.
92. Höpfner S, Krolak C, Kessler S, Tiling R, Brinkbäumer K, Hahn K, et al. Preoperative imaging of Charcot neuroarthropathy in diabetic patients: comparison of ring PET, hybrid PET, and magnetic resonance imaging. *Foot Ankle Int*. 2004;25:890–895.
93. Keidar Z, Militianu D, Melamed E, Bar-Shalom R, Israel O. The diabetic foot: initial experience with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2005;46:444–449.
94. Schwegler B, Stumpe KD, Weishaupt D, Strobel K, Spinass GA, von Schulthess GK, et al. Unsuspected osteomyelitis is frequent in persistent diabetic foot ulcer and better diagnosed by MRI than by 18F-FDG PET or Tc-99m-MOAB. *J Intern Med*. 2008;263:99–106.
95. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, Diggles L, Venegas R, Block J, et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*. 1994;178:491-7.
96. Çerçi S , Çerçi C , Baykal B , Yıldız M , Özbek F , Kapucuoğlu F , Yeşildağ A , Eroğlu H . Meme kanserinin tespitinde Tc-99m MİBİ meme sintigrafisi,

- mamografi ve ultrasonografi yöntemlerinin etkinliklerinin karşılaştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2009; 14:1-6.
97. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, et al. Technetium-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med. 1989;30:301.
98. Deniz G, İsmail E, Vedat S, Afife B, Cem D. New Myocardial Imaging Agent, Tc 99m MİBİ: Clinical Application, Advantages, and Limitations. Turk Kardiyol Dern Ars. 1991; 19:143-146.
99. Celal K, Mahmut Y, Naki G, T.Fikret Ç. Akciğer Kanserinde Tc-99m MİBİ Tutulumunun Tanı Değeri. Toraks Dergisi. 2000;1:54-60.
100. Gülcü A, Etli M, Karahan O, Aslan A. Analysis of routine blood markers for predicting amputation/re-amputation risk in diabetic foot. International Wound Journal. 2020;1-9.
101. Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Predictors of Lower-Extremity Amputation in Patients With an Infected Diabetic Foot Ulcer. Diabetes Care. 2015;38:852-857.
102. Ozan F, Gürbüz K, Çelik İ, Beştepe Dursun Z, Uzun E. Evaluation of major and minor lower extremity amputation in diabetic foot patients. Turk J Med Sci. 2017;47:1109-1116.
103. Namgoong S, Jung S, Han SK, Jeong SH, Dhong ES, Kim WK. Risk factors for major amputation in hospitalised diabetic foot patients. Int Wound J. 2016;13:13-19.
104. Chen IW, Yang HM, Chiu CH, Yeh JT, Huang CH, Huang YY. Clinical characteristics and risk factor analysis for lower-extremity amputations in diabetic patients with foot ulcer complicated by Necrotizing Fasciitis. Medicine. 2015;94:1957.
105. Sen P, Demirdal T, Emir B. Risk Factors for Amputation in Diabetic Foot Infections: A Meta-Analysis. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2019; e3165.

106. Yesil S, Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Karabay O, Havitcioglu H, et al. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: single center experience in a large Turkish cohort. *Hormones*. 2009;8:286-295.
107. Ruparelia P, Cheow HK, Evans JW, Banney L, Shankar S, Szczepura K et al. Pulmonary elimination rate of inhaled ^{99m}Tc-sestamibi radioaerosol is delayed in healthy cigarette smokers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;65:611–614.
108. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23:26-37.
109. Kaikini AA, Kanchan DM, Nerurkar UN, Sathaye S. Targeting Mitochondrial Dysfunction for the Treatment of Diabetic Complications: Pharmacological Interventions through Natural Products. *Pharmacognosy reviews*. 2017;11:128-135.
110. Tiku V, Tan MW, Dikic I. Mitochondrial Functions in Infection and Immunity: *Trends Cell Biol*. 2020;309:748.
-