



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA DİYABETİK
AYAK ORANI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

Dr. Utku CEYLAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2022



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

AİLE HEKİMLİğİ ANABİLİM DALI

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA DİYABETİK
AYAK ORANI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Utku CEYLAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Engin Ersin ŞİMŞEK

Doç. Dr. Sabah TZN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2022

BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tez danışmanlarım Doç. Dr. Engin Ersin şİMşEK ve Doç. Dr. Sabah TZN kontrolünde tarafımdan üretildiğini ve eğitimlerde aldığım Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr.Utku CEYLAN



İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
İÇİNDEKİLER	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUSUN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.2 DİABETES MELLİTUSUN TANIMI VE TARİHÇESİ	4
2.3.DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI	4
2.3.1 Tip 1 Diabetes Mellitus.....	5
2.3.2 Tip 2 Diabetes Mellitus.....	5
2.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	6
2.4 PREDİYABET	7
2.5. DİYABETES MELLİTUS SEMPTOMLARI.....	8
2.6 DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI	9
2.6.1. Akut Komplikasyonlar	9
2.6.2. Kronik Komplikasyonlar.....	10
2.6.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar.....	10
2.6.2.1.1.Kardiyovasküler Hastalıklar.....	10
2.6.2.1.2.Periferik Arter Hastalığı.....	11
2.6.2.1.3.Serebrovasküler Hastalıklar	11
2.6.2.2.Mikrovasküler komplikasyonlar	11
2.6.2.2.1.Diyabetik Retinopati	11
2.6.2.2.2.Diyabetik Nöropati.....	12
2.6.2.2.3.Diyabetik Nefropati.....	12
2.7.TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ.....	13
2.7.1 Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	13
2.7.2.Egzersiz Tedavisi	14
2.7.3 Diyabette İlaç Tedavisi	15
2.7.3.1 Oral Anti Diyabetik (OAD) İlaçlar	15

2.7.3.1.1. Biguanid Grubu İlaçlar.....	15
2.7.3.1.2. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar	16
2.7.3.1.3. Glitazonlar.....	17
2.7.3.1.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörü (Akarboz).....	17
2.7.3.1.5. İncretin Etkili Oral Antidiyabetikler.....	18
2.7.3.2. İnsülin Tedavisi.....	22
2.8. DİYABETİN CİDDİ BİR KOMPLİKASYONU: DİYABETİK AYAK.....	24
2.8.1. Diyabetik Ayakta Hasta Eğitimi ve Multidisipliner Yaklaşım	24
2.8.2. Diyabet Ayakta Klinik Yaklaşım	26
2.8.3. Diyabetik Ayakta Risk Durumu Değerlendirmesi ve Genel Tedavi Şeması	28
2.8.4. Diyabetik Ayak Ülserleri	29
2.8.5. Diyabetik Ayakta CNO	30
2.8.6. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ VE EVRENİ.....	34
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ	34
3.3. ÖRNEKLEM HESABI	35
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	36
3.5. ÇALIŞMANIN HİPOTEZİ VE DEĞİŞKENLERİ	37
3.6. ÇALIŞMA VERİLERİNİN ANALİZİ.....	37
3.7. ÇALIŞMANIN ETİK BOYUTU	38
3.8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	46
SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKÇA.....	53
8. EKLER.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
EK 3 ÖZGEÇMİŞ	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TEŞEKKÜR

Cumhuriyetimizin kurucusu, Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e

Asistan hekimlere sağladığı uygun çalışma ortamından dolayı S.B.Ü. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Başhekim Prof. Dr. Recep DEMİRHAN'a,

Aile hekimliği kliniğindeki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile yol gösteren saygıdeğer hocam, tez danışmanım Aile Hekimliği Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç. Dr. Engin Ersin ŞİMŞEK'e,

Araştırma sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum sevgili hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Sabah TÜZÜN'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum değerli hocalarım, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ÇETİN ve Doç.Dr.Can ÖNER'e, asistanlık eğitimi sürecinde bana her zaman destek olan Aile Hekimliği Kliniği uzman hekimleri; Uzm. Dr. Hatice Esin TEMİZ'e ve Uzm. Dr. Nazlı HACIĞAOĞLU'na,

Hasta arşivini benimle paylaşan Kaynarca Diyabet Merkezi podoloji ünitesinde podolog olarak görev yapmakta olan saygıdeğer Hazal ÖZTÜRK'e,

Bu süreçte her daim yanımda olup hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Utku CEYLAN

KISALTMALAR

ADA:	Amerikan Diyabet Derneği
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
DM:	Diabetes Mellitus
DNP:	Diyabetik Nöropati
DNS:	Diyabetik Nöropati Semptomu
DN:	Diyabetik Nefropati
DR:	Diyabetik Retinopati
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
GDM:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
NGSP:	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
OAD:	Oral Antidiyabetik
PAH:	Periferik Arter Hastalığı
PURE:	Prospektif Kentsel Kırsal Epidemiyoloji
SMGB:	Bireysel Kan Glukoz Monitörizasyonu
SVH:	Serebrovasküler Hastalık
TEKHARF:	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması
TURDEP:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmaları
UKPDS:	İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması
ÜSYE:	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:Hastaların mikrovasküler komplikasyon oranı	41
Şekil 2:Çalışmaya dahil edilen hastaların nörolojik ayak değerlendirilmesi	43

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Diyabetin tanı kriterleri (21).....	6
Tablo 2 Gestasyonel diyabetes mellitus tanı kriterleri (14).....	7
Tablo 3 Prediyabet ve Diyabet Riski Tanı Kriterleri (14).....	8
Tablo 4 Ülkemizde kullanımda olan başlıca insülin dışı antidiyabetiklerin kullanım dozları ve uygulama Şekilleri	20
Tablo 5 İnsülin tipleri ve etki profilleri*	23
Tablo 6: IWGDF ve Texas Sınıflamaları(67)	28
Tablo 7:PEDİS ülser sınıflaması.....	30
Tablo 8:DUSS sınıflaması	30
Tablo 9:Katılımcıların sosyodemografik özellikleri	39
Tablo 10 Katılımcıların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları.....	39
Tablo 11:Hastaların diyabet süresi ve kullandığı diyabet tedavi protokolü.....	40
Tablo 12:Çalışmaya dahil edilen hastaların labaratuvar parametreleri.....	41
Tablo 13:Çalışmaya dahil edilen hastaların ayak patolojileri	42
Tablo 14:Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri ve ek hastalıklarına göre DNS ve DNP durumları.....	44
Tablo 15:Hastaların DM yaşı ile kan sonuçlarının DNP durumları ile kıyaslanması 45	

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Tip 2 diabetes mellitus (DM) tanısı olan hastalardaki diyabetik ayak oranı ve diyabetik ayak patogeneğinde önemli bir yeri olan diyabetik nöropati oranını ve onunla ilişkili olan faktörleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel ve retrospektif olan bu çalışmaya 01 Ocak 2018 ile 01 Ocak 2021 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütü Kırdar Şehir Hastanesi'ne bağlı Üst Kaynarca Diyabet Merkezindeki podoloji ünitesinde podolojik muayene olup tip 2 DM tanısı olan, 18 yaş üzeri hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıklar gibi sosyodemografik özellikler ile beraber, kullandıkları farmakolojik tedaviler, kullandığı farmakolojik DM tedavi protokolü, DM ile ilgili rutin istenen tetkikler gibi DM hastalığı ile ilgili bilgiler geriye dönük hastane bilgi sistemleri üzerinden taranmıştır. Ayrıca podoloji ünitemize başvuran hastaların, arşivde bulunan kendi muayene dosyaları üzerinden podolojik muayene bulguları da taranmıştır. Tüm hastaların diyabetik ayak lezyonları ve diyabetik nöropati durumları hastaların podolojik muayene dosyalarından aynı araştırmacı tarafından elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya tek grup halinde toplam 2440 tip 2 DM hastası kabul edilmiş olup hastaların yaş ortancaları 57[14] yıl olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların diyabetik ayak ülseri oranı %2 saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş ile diyabetik nöropati arasında anlamlı bir ilişki saptandı($p<0.001$). Hipertansiyon ile diyabetik nöropati arasında anlamlı ilişki saptandı($p<0.001$). Ayrıca hipotirodi ile DNP arasında ters ilişki saptanmıştır($p<0.001$). Cinsiyet ile diyabetik nöropati arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır($p=0.68$). Ayrıca, hiperlipidemi ile diyabetik nöropati arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır($p=0.05$).

Sonuç: Hipertansiyon ile diyabetik nöropati arasında bulunan anlamlı ilişkiye bakıldığında, hipertansiyonu bulunan diyabetli hastalarda diyabetik nöropati gelişimi açısından tansiyon kontrolünün önemi anlaşılmaktadır. Yaş ile diyabetik nöropati arasında bulunan anlamlı ilişkiye bakıldığında, yaş ilerledikçe diyabet hastalarında nöropati kontrolü sıklaştırılması ve tedavi bireyselleştirilmesinin gerektiği anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, diyabet nöropati, diyabetik ayak,

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to examine the rate of diabetic foot in patients diagnosed with Type 2 diabetes mellitus(DM), the rate of diabetic neuropathy, which has an important place in the pathogenesis diabetic foot, and the factors associated with it.

Methods: Patients over the age of 18 with Type 2 DM who had podological examination in the podology unit of the Upper Kaynarca Diabetes Center affiliated to Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital between 2018, January 01 and 2021, January 01 were included in this cross-sectional and retrospective study. All patient's sociodemographic characteristics such as age, gender, comorbidities and information about DM disease such as pharmacological treatments they use, the pharmacological DM treatment protocol, routine requested examinations related to DM were scanned through the hospital information systems. In addition, the podological examination findings of the patients who applied to our podology unit were scanned through their own examination files in archive. Diabetic foot lesions and diabetic neuropathy status of all patients were obtained from the podological examination files of patients by the same investigator.

Results: A total of 2440 Type 2 DM patients were included in the study as a single group, and the median age of the patients was 57[14]. Diabetic foot ulcer rate of the patients included in the study was 2%. A significant relationship was found between age and diabetic neuropathy in the patients included in the study($p<0.001$). A significant relationship was found between hypertension and diabetic neuropathy($p<0.001$). Also, an inverse relationship was found between hypothyroidism and diabetic neuropathy($p<0.001$). No significant relationship was found between gender and diabetic neuropathy($p=0.68$). Also, no significant relationship was found between hyperlipidemia and diabetic neuropathy($p=0.05$).

Conclusion: Considering the significant relationship between hypertension and diabetic neuropathy, the importance of blood pressure control in terms of the development of diabetic neuropathy in diabetic patients with hypertension is understood. Considering the significant relationship between age diabetic neuropathy,

it is understood that neuropathy control should be increased and treatment individualized in diabetic patients as age progresses.

Key words: Diabetes mellitus, Diabetes neuropathy, Diabetic foot



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin yetersizliği veya insülin kullanımındaki defektler sebebiyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterli bir biçimde yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik, metabolik temelli bir hastalıktır (1). DM tip 1, tip 2, özel nedenler zemininde gelişen DM ve gestasyonel DM (GDM) olmak üzere başlıca dört ana başlıkta toplanır. Dünyadaki bütün diyabetlilerin neredeyse %90-95'ini tip 2 diyabetliler oluşturur(2). Obezite ve durağan hayatın da etkisiyle tip 2 DM görülme sıklığı zamanla artma eğilimindedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu Diyabet Atlası 2021 verileri incelendiğinde; dünyadaki DM tanılı kişi sayısının yaklaşık 537 milyona ulaştığı görülmektedir. 2045 yılında ise yaklaşık 783 milyon DM tanılı kişi olacağı öngörülmektedir (3). Ülkemizde 1998 ve 2010 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmaları (TURDEP) sonuçları incelendiğinde, DM görülme sıklığının bu 12 yıllık süreçte %90 arttığı gözlenmiştir. TURDEP-1' de diyabet oranı %7,2 iken TURDEP-2'de bu oran %13,7 olarak görülmektedir. Öte yandan TURDEP-II çalışmasında DM'li hastaların %45,5'inin hastalıklarıyla ilgili farkındalıklarının bulunmadığı bildirilmiştir (4).

Diyabet tedavisinde zamanla oral antidiyabetiklerin (OAD) ve insülinlerin keşfedilip kullanılmasıyla birlikte hastaların yaşam sürelerinin belirgin olarak uzadığı tespit edilmiştir. Bu sebeple, diyabetli yaşam süresinin artmasına bağlı gelişen, kronik komplikasyonlarının görülme sıklığı zamanla artmıştır. Bu komplikasyonlar ise diyabetik hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (5). Diyabetin kronik komplikasyonları mikro ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati iken makrovasküler komplikasyonları ise serebrovasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları ve periferik arter hastalığıdır(6).

Diyabetin kronik komplikasyonlarından biri de diyabetik ayaktır. Bu durum hastaları hem morbidite hem de mortalite açısından ciddi bir biçimde tehdit etmektedir.Özkan Y. ve ark.'na göre diyabetik hastalardaki nontravmatize alt

ekstremit  amputasyonlarının yaklaşık %50-70'i diyabetik ayak sebebiyle olmaktadır (7).

DM hastalarında meydana gelen nöropati ve vasküler patolojiler diyabetik ayak oluşunun ana nedenleridir (8).Diyabetin kronik komplikasyonlarından biri olan periferik nöropatiler sonucu gelişen tekrarlayıcı travma oluşumu, basınç noktalarında değişim ve vücut ağırlığının asimetrik iletimi diyabetik ayak oluşumuna neden olmaktadır(9).

Biz  alışmamızda tip 2 DM hastalarında ciddi bir komplikasyon olan diyabetik ayak oranını ve diyabetik ayağın patogeneğinde önemli bir yeri olan diyabetik n ropatiyle ilişkili olan faktörleri belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUSUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Diyabet günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul görmektedir. Dünya genelindeki artışla beraber ülkemizde de görülme sıklığı ve hasta sayısı da hızlı bir biçimde artmaktadır. Bulaşıcı olmadığı hâlde salgın yapan bu hastalık tüm ülkelerde genellikle erişkin yaş grubunu etkilemekte olup, doğrudan ve dolaylı etkileri ile sağlık sistemlerini ve toplumsal yaşamı tehdit etmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 1985 yılında 30 milyon olan diyabetli sayısı ileriye yönelik tahminlerin çok üstünde artarak 2000 yılında 151 milyona, 2006 yılında 246 milyona, 2011 yılında 366 milyona, 2014 yılında ise 387 milyona çıkmıştır. Sağlık otoritelerinin 2030 yılı için 438 milyon olarak tahmin ettiği diyabetli sayısının daha 2014 yılında bu tahminin çok üstünde tespit edilmiş olması bu salgının yıllar içinde dünya genelinde daha da yayılacağını düşündürmektedir (1).

Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında 20 yaş ve üzeri 24.788 erişkin ile yapılan ve 2002 yılında yayınlanan TURDEP (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmaları) çalışmasında DM prevalansı %7.2 olarak (yeni tanı %2.3) tespit edilmiştir (10). Bundan sonra tekrarlanan ve 2013'te yayınlanan TURDEP-II çalışmasında ise 20 yaş ve üzeri 26.499 erişkin çalışmaya dahil edilmiş ve DM prevalansı %16.5 (yeni tanı %7.5) olarak tespit edilmiştir (11).

PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) çalışması 2018 yılında yayınlanmış olup, PURE-Türkiye ayağı 8 ayrı şehirden 4056 katılımcının yaklaşık 7 yıllık takibi sonucunda saptanan veriler ışığında yürütülmüştür . Bu çalışmaya göre de 2008 ve 2015 yıllarında diyabetes mellitus prevalansının %13.7'den %21'e çıktığı tespit edilmiştir (12).

Ülkemizde gerçekleştirilen 'Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması'nın (TEKHARF) 2017 yılında açıklanan verilerine göre diyabet prevalansı 1990-2011 yılları arasında yılda %6.3 artarak 1.1 milyondan yaklaşık 4 milyona çıkmıştır . TEK HARF çalışmasında belirtildiği gibi, dünyadaki diyabetli erişkin sayısındaki artış yaklaşık yıllık %2.7 iken ülkemizdeki artış oranının daha fazla olması, ayrıca diyabet gelişme insidansının yılda yaklaşık 360 bin olması diyabete zemin hazırlayan etmenlerde artış olduğunu göstermektedir (13).

2.2 DİABETES MELLİTUSUN TANIMI ve TARİHÇESİ

Diyabetes mellitus, pankreasdaki beta hücrelerinden insülin salınımında yetersizlik sonucu gelişen veya salgılan insülinin etkisizliği zemininde oluşan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize ,hiperglisemi ile seyreden kronik, geniş spektrumlu metabolik bir hastalıktır. (14).

Milattan önce antik Mısırlılar çağında diyabetle ilgili ilk izlere rastlanmakla beraber, Kapadokyalı Aretaeus, bol su tüketme ve sık idrara çıkmayla ilişkili olduğunu bildirerek diyabet hastalığını ilk tanımlayan kişidir. Thomas Willis ise 17. yüzyılda, diyabetik hastaların idrarının tatlı olduğunu fark etmiş ve “tatlı” manasındaki “mellitus” terimini eklemiştir. 1815 yılında Chevreul idrardaki bu şekerin “glukoz” olduğunu, 19. yüzyılda Claude-Bernard ise glukozun karaciğerde glikojen molekülü şeklinde depo edildiğini tespit etmiştir(15). 20. Yüzyıl başlarında ise, pankreastan salgılanıp kana karışarak kan glukozunu kontrol altında tutan salgılar için “insülin” terimi kullanılmıştır (16). Kanada’da Banting ile biyokimya uzmanı Collip tarafından 1922’de; bir sığır insülin ekstraktı hazırlanmıştır ve bu sayede DM tedavisinde yeni bir çağ açılmıştır (17). Ardından ilk defa Leonard Thompson isimli tip 1 DM hastasında kullanılmış ve ölümcül bir hastalık olan DM bu sayede tedavi edilebilmiştir. Amerikalı doktor Eliott P. Joslin insülini ilk kullanan hekimlerden biridir ve aynı zamanda hasta eğitimini de sistematik bir biçimde uygulamaya başlamıştır (18).

2.3.DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI

DM aşağıdaki genel kategorilere ayrılabilir:

1. Tip 1 Diyabet (Mutlak insülin eksikliğine sebep olan otoimmün β -hücre yıkımı ile karakterizedir.)
2. Tip 2 Diyabet (Sıklıkla insülin direnci ile birlikte yeterli β -hücresi insülin sekresyonunun kaybı söz konusudur.)
3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konan ve gebelikten sonra regrese olan DM’dir)
4. Diğer Nedenlere Bağlı Spesifik Diyabet Türleri

- β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Pankreasın ekzokrin bozuklukları
- Endokrinolojik Sendromlar
- İlaç veya kimyasal ajanlar
- İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- Enfeksiyonlar (14,19)

2.3.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet mutlak insülin yetersizliğine neden olan pankreatik beta hücre hasarı ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Genellikle beta hücrelerinde otoimmün defekt söz konusudur (19). Genelde 30 yaş öncesi başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan döneminde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Hastalar genellikle zayıf veya normal kilodadırlar. (14) T1 DM hastalarının %80-90'ında tanı esnasında adacık hücre antikorları "islet cell antibodies" (ICA) tespit edilir. T1DM açısından risk taşıyan monozigot ikizler ve aile fertleri değerlendirildiğinde, aşikar diyabet kliniğinin ortaya çıkmasından aylar, yıllar önce ICA pozitifliği tespit edilmiştir. Ayrıca T1 DM vakalarının tanı esnasında % 80'inde anti-GAD antikorları, % 30-40'ında ise anti-insulin antikorları tespit edilir. Anti-ZnT8 antikorlarının beta hücrelerindeki progresif hasarla ilişkisinin bulunduğu yapılan çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir. Bununla beraber, hücresel bağışıklıkta regülatör ve öldürücü T hücre oranlarında değişimler ve T hücrelerinin süperantijen uyarılı aktivasyonunun da patogeneizde rol oynadığı yapılan çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir (20). Tip1 DM hastalarında hiperglisemiye ait klinik tablo akut bir biçimde ortaya çıkar. Diyabetik ketoasidoz tablosu gelişebilir. Tüm Tip1 DM hastalarında insülin tedavisi esastır (21).

2.3.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormallikler ile karakterize olan heterojenize bir sendromdur. Tip 2 diyabetin nedenleri multifaktoriyeldir , kas, karaciğer, adipoz ve pankreatik dokulardaki insülin

sensitivitesini ve beta hücre fonksiyonlarını etkileyen hem genetik hem de çevresel faktörleri içermektedir. Tip 2 diyabet tanılı kişilerin çoğunluğu obezdir. Bu nedenle adipoz dokunun tip 2 diyabetin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir(22). Tip 2 DM tanısı alan kişilerde genellikle genetik yatkınlık vardır ve kliniği sinsi bir biçimde başlamaktadır. Diyabetik bir kişinin kardeşlerinde T2DM gelişme ihtimalinin, genel popülasyonla kıyaslandığında 4 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur(24). Diyabet hastalarının büyük bir kısmı (% 85-95'i) tip 2 DM tanılı hastalardır. Genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar. Zaman içinde diyabetteki hiperglisemi birçok hayati organda uzun vadeli hasara, disfonksiyona ve yetmezliğe sebep olmaktadır (23).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'ne göre aşağıdaki tanısal kriterlerinden biri bulunursa kişi Diabetes mellitus (DM) tanısı alır. Bu kriterler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 1 Diyabetin tanı kriterleri (21)

Tanı kriterleri	Değer
Rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyi	≥ 200 mg/dL + Diyabet semptomları
APG	≥ 126 mg/dL
OGTT sonrası 2. saat kan şekeri	≥ 200 mg/dL
HbA1c	$\geq 6,5$
Kısaltmalar: OGTT:Oral Glukoz Tolerans Testi HbA1c:Glikozile Hemoglobın APG:Açlık plazma glukozu	

2.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik öncesinde aşikar diyabeti tanısı bulunmayan gebelerde ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan karbonhidrat intoleransıdır (14). Gebelik döneminde, büyüme hormonu ve kortizol seviyelerindeki artış, insan plasental laktojen hormonunun (HPL) varlığı, plasentadan insülinaz salınımı ve artmış östrojen ve progesteron seviyelerinden dolayı insülin direnci ortaya çıkma olasılığı artar. Gebede artan adipoz depoları, egzersiz kısıtlanması ve artan kalori alımı da glukoz intoleransına neden olmaktadır(25). Bu insülin direncini yenmeye yönelik olarak pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı artar, bunun sonucunda kanda insülin oranı artar ve bu sayede periferik insülin direnci kompanse

edilerek glikoz toleransı bozulmaz. Diyabet gelişimine yatkın olan kadınlarda ise, gebelik sürecinde ortaya çıkan insülin direncini kompanse edebilmek için pankreas fonksiyonlarının yetersiz olması nedeniyle GDM tablosu gelişecektir(14).

Genellikle GDM için tanı ve tarama testleri gebeliğin 24–28. haftaları arasında yapılmaktadır. Çünkü bu haftalarda gebeliğe bağlı diyabetojenik etkiler baş göstermektedir ve anne ya da bebekte ortaya çıkabilecek etkileri tedavi edebilmek için yeterli zaman bulunmaktadır. Günümüzde dünya genelinde en çok kullanılmakta olan test ise 75 gram OGTT’dir (25).Tanı kriterleri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2 Gestasyonel diyabetes mellitus tanı kriterleri (14)

Tanı yöntemi	Değer
75 gr OGTT sonrası (En az bir patolojik değer tanı koydurur)	
Açlık plazma glukozu	≥92 mg/dL
1. saat plazma glukozu	≥180 mg/dL
2. saat plazma glukozu	≥153 mg/dL

OGTT:Oral glukoz tolerans testi

2.4 PREDİYABET

Kan glukoz seviyeleri normale göre yüksek olan ancak diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, 'Prediyabet' olarak tanımlanır. Buna göre, önceleri 'Sınırdaki Diyabet' veya 'Latent Diyabet' olarak tanımlanan BGT(bozulmuş glukoz toleransı) ve BAG(bozulmuş açlık glukozu), günümüzde 'Prediyabet' olarak tanımlanmaktadır. Her iki durum da diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından önem arz eden risk faktörleridir (14). Popülasyondan popülasyona ve prediyabet tanımına göre farklılık arz etmekle beraber, yapılan çalışmalarda prediyabetik hastaların yılda %5-10'nun diyabetik safhaya geldiği gösterilmiştir. İzole BGT açısından yıllık diyabet insidansı %4-6, izole BAG açısından %6-9 ve her ikisinin birlikte bulunması durumundaysa %15-19 olarak belirlenmiştir.Ömür boyu takip edilen prediyabetli hastaların yaklaşık %70'i yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde diyabet tanısı almaktadırlar (26). Prediyabet tanı kriterleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3 Prediyabet ve Diyabet Riski Tanı Kriterleri (14)

	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	Diyabet Riski
APG (≥8 saat açlıkta)	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
HbA1c*	-	-	-	%5.7-6.4
İzole BAG", "İzole BGT" ve "BAG + BGT" için her iki kriterin bulunması şarttır. *Standardize metodlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glukozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı				

Tanıda Glikozile Hemoglobin : A1c düzeyinin diyabette bozulmuş glukoz regülasyonu tanı ve taramasında kullanılmasına dair yürütülen çalışmalar vardır.Önceleri A1c ölçümlerindeki farklılıklar sebebiyle tanı amaçlı kullanılması tavsiye edilmemekteydi. Ancak, Ulusal Glikohemoglobin Standartizasyon Programı (NGSP) ABD’de kullanılmakta olan ölçümlerin %99’unu Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (DCCT) standartları uyarınca standardize etmiştir. A1c ölçümünü kan glukoz ölçümü ile kıyaslayacak olursak ; hastanın uyumu, glukoz düzeyi ile korelasyonu, diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkili olması gibi birçok teknik avantaja sahiptir(19).HbA1c düzeyi %6.5 ve üzerinde olursa o kişiye diyabet tanısı konulur(14).

Diyabet Predüktörü Olarak A1c, APG, OGTT :Diyabet riskinde artış olan kişileri tespit etmede bir glisemik testin diğerine üstünlüğü ile ilgili fikir birliği yoktur.Birçok popülasyonda OGTT daha sensitifken, APG ve A1c’nin kullanım kolaylığı bulunmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı tanısında A1c kriteri 2005-2006 yıllarında icra edilen NHANES-Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması sonucu tespit edilen veriler ışığında belirlenmiştir. Bozulmuş açlık glikozu (BAG) vakalarının tespitinde A1c %5,7 kesim noktası en iyi sensivite (%39) ve spesifiteye (%91) sahiptir(19).

2.5. DİYABETES MELLİTUS SEMPTOMLARI

Diyabetin klasik semptomları poliüri, polidipsi, polifaji, iştah azalması, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve noktüri iken; nispeten daha nadir rastlanan

semptomları ise bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, rekürren mantar enfeksiyonları ve kaşıntıdır(14).

2.6 DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere iki ana başlık altında incelenir, akut komplikasyonlar arasında; hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz görülebilmektedir ki bu komplikasyonlar yaşamı tehdit edebilecek düzeylerde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardır. Kan glukoz düzeyi ile ve diyabet süresi ile ilişkili olarak kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller geçirgenlik artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma mikrovasküler komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır. Bu patogenejik sürecin sonucunda kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Tüm diyabetik hastaların 1/3 ile 1/2'sinde organ veya doku hasarı meydana gelmektedir (27).

2.6.1. Akut Komplikasyonlar

Hipoglisemi: PG<50 mg/dl iken, hipoglisemi tedavisine rağmen bilinç bozukluğunun hızlı bir şekilde düzelememesi, hipoglisemiye veya hipoglisemi şüphesine bağlı koma, konvülsiyon, davranış bozukluğu, (dezoryantasyon, ataksi, motor koordinasyon kaybı, konuşma bozukluğu vb.) saptanması ciddi hipoglisemi lehine yorumlanır. Hipoglisemideki nörolojik semptomlar, serebral kortekse glikoz ulaşımındaki yetersizlik sonucu oluşur. Ayrıca hipoglisemiye bağlı olarak titreme, soğuk terleme, anksiyete, mide bulantısı, çarpıntı, açlık hissi ve ekstremitelerde uyuşma gibi adrenerejik semptomlar da gelişir(14).

Diyabetik Ketoasidoz(DKA): DKA kandaki insülin eksikliği ve karışık hormonların (büyüme hormonu, kortizol, glukagon, katekolaminler) düzeylerinde artış sonucu akut olarak gelişir . Yeni tanı almış olan Tip1 DM'li hastalarda ve bazal-bolus insülin tedavisi alan hastalarda bazal insülin uygulanması unutulduğunda ya da insülin enjeksiyonu kasten yapılmadığında DKA tablosu gelişir. Sadece hızlı etkili insülin infüzyonu yapan insülin pompasında ise pompanın insülin sunum mekanizmasında bir bozukluk olması durumunda hızla DKA tablosu gelişebilir. Sepsis, travma, gastroenterit gibi klinik tabloların varlığı da DKA sürecini hızlandırır(20).

2.6.2. Kronik Komplikasyonlar

Hiperglisemi, obezite, dislipidemi, damar endotel ve intima yapısındaki bozulmalar, hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi faktörler diyabette kronik komplikasyonların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bununla beraber, kronik komplikasyonların ortaya çıkmasına genetik faktörlerin de zemin hazırladığı düşünülmektedir. Birçok faktör etkili olmakla beraber komplikasyonların gelişimi ve prognozunda glisemik kontrol en önemli parametre olarak değerlendirilmektedir. HbA1c değeriindeki %1'lik düşme diyabet ile alakalı tüm komplikasyonlarda %21, diyabet zemininde gelişen bütün ölümlerde %27, miyokard infarktüsünde %14, mikrovasküler komplikasyonlarda ise %37'lik bir azalma sağlamaktadır(28,29).

2.6.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar

Ateroskleroz diyabeti olan kişilerde olmayanlara göre daha sık görülür(30). Tip 2 DM hastalarında koroner aterosklerotik kardiyak hastalık ve mortalitenin 2-4 kat, serebrovasküler olayın 2-3 kat, geçici iskemik atağın ise 2-6 kat daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Makrovasküler komplikasyonlar DM hastalarında en önemli mortalite ve morbidite sebebi olmakla beraber, bu komplikasyonların meydana gelmesinde risk faktörü olarak DM'un yanında HbA1c, açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, soygeçmişte erken KAH varlığı, albuminüri olmakla beraber diyabet yaşı ve mikrovasküler komplikasyonların varlığı sayılabilir(31).

2.6.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabetli hastalar kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk taşımakta olup kardiyovasküler komplikasyonlar diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir. Diyabetli hastalarda hızla gelişen ateroskleroza bağlı olarak ortaya çıkan koroner arter hastalığı ve bunun zemininde gelişen kalp yetmezliği gelişimi sık gelişen komplikasyondur (32).

2.6.2.1.2.Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı(PAH) genellikle alt ekstremitelerin oklüviz arter hastalığı ile karakterizedir.Çoğu hasta asemptomatik olmasına karşın, neredeyse üçte biri etkilenen uzuvda hareketle artan istirahatle azalan kramp, uyuşma ve ağrı olarak tariflenen ve intermitan kladikasyo olarak adlandırılan klinik durumu yaşar. Periferik arter hastalığında tarama tekniği olarak kullanılan ayak bileği-kol indeksini kullanan çalışmalarda, diyabetik kişilerdeki PAH prevelansının %20 ile %30 arasında değiştiği gösterilmiştir (33).

2.6.2.1.3.Serebrovasküler Hastalıklar

Klinik çalışmalarda inmenin artan aterosklerozis ve karotis arter hastalığına bağlı ortaya çıkan, diyabetin makrovasküler bir komplikasyonu olduğu gösterilmiştir(34). Diyabeti olan kişilerde serebrovasküler olaylara bağlı olarak gelişen ölüm riski bariz bir şekilde artmıştır.Bu durum hem tip 1 hem de tip 2 DM için geçerlidir.Diyabetik stroke vakalarının çoğunluğunu %97'lik oran ile tip 2 diyabetliler oluşturmalarına rağmen, rölatif risk tip 1 diyabetlilerde tip 2 diyabetlilere göre tüm yaş gruplarında 4 kat daha fazladır(35).

2.6.2.2.Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının triadı diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatiden oluşmaktadır.Mikrovasküler hastalığın altta yatan nedeni dokuların kronik hiperglisemi maruziyetidirMikrovasküler hastalık genelde glukozu insülininden bağımsız olarak alan damar endoteli, retina ve böbrek gibi organ ve dokularda gelişmeye meyillidir (36).

2.6.2.2.1.Diyabetik Retinopati

Diyabetik hastalarda en sık rastlanan mikrovasküler komplikasyon diyabetik retinopatidir.Diyabetik hastalarda körlük riski diyabeti olmayanlara kıyasla 25 kat fazla olmakla beraber, çalışan yaş grubunun körlük nedenlerinde diyabet en üst sıradadır(37). Tanıdan sonraki ilk 15 senelik süreçte hastaların dörtte üçünde diyabetik retinopati görülür(38).Öte yandan diyabet yaşı ilerledikçe DR prevelansı da artmakta olup, 20 yıldan uzun süredir takip edilen tip 2 DM hastalarında %60'dan yüksek oranda maküler ödem gelişmektedir(39).

Tip 1 diyabetli hastalara tanı konulduktan 5 yıl sonra ya da puberteden itibaren, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı konulduktan sonra senelik göz dibi muayenesi yapılmalıdır(14).

2.6.2.2.2.Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati(DNP), DM zemininde klinik ya da subklinik olarak gelişebilen, daha çok alt ekstremitelerin tutulduğu, periferik, simetrik, sensorinöral polinöropatidir. En çok rastlanan semptomlar; karıncalanma, uyuşma, elektriklenme hissi ve genelde gece baş gösteren yanma hissidir (40). Diyabetik hastalarda %50'ye varan oranda diyabetik nöropati gelişmekte olup, yaklaşık %20'sinde ise nöropatik ağrı gelişmektedir (41). Diyabetik polinöropati sinir lifi yıkımı ve tamiri arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Otonomik ve distal duysal sinir lifleri bu durumdan daha çok etkilenmektedir.DN gelişiminde rol oynaması muhtemel olan mekanizmalar oksidatif stres, nonenzimatik glikazisasyon, polyol ve heksosamin yolları, protein kinaz c yolağı, poly (ADPriboz) polimeraz, nörotrofik faktörlerin azalması ve iyon kanallarındaki değişiklikler ile santral eksitatuvar mekanizmalar olarak bilinmektedir. (42). Otonomik nöropati DNP'de karakteristiktir ve ölümcül sonuçlara yol açabilir.Kardiyovasküler açıdan dinlenme taşikardisi, postural hipotansiyon ve sessiz miyokardiyal iskemi gelişebilir. Gastrointestinal sistemde görülen gastroparezi genellikle asemptomatik olup, bazen şişkinlik, nadiren de kusma ile ortaya çıkabilir. Mesane atonisi ve miksiyon ardından mesanede kalan geniş rezidüel volümden dolayı sık üriner enfeksiyon görülebilir. İmpotansa erkek hastalarda sık rastlanır. Myozis ile azalmış ışık refleksi gibi anormal pupil yanıtları da diyabette sıklıkla rastlanan semptomlardır (43). Yapılan çalışmalar intens diyabet kontrolünün klinik nöropati prevalansını %60-69 oranında azalttığını göstermektedir.Bu nedenle erken tanı oldukça önem kazanmaktadır (42).Nöropati taramasının, Tip 1 DM'de tanı konulduktan 5 yıl sonra, tip 2 DM'de ise tanıdan itibaren başlanarak senelik olarak yapılması önerilmektedir(44,45).

2.6.2.2.3.Diyabetik Nefropati

Diyabete sekonder olarak gelişen böbrek hastalığı, diyabetik nefropati(DN) olarak tanımlanır ve son dönem böbrek yetmezliğinde %40'ın üzerinde DN görülür

(46).DN ayrıca kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı gelişen mortalite için güçlü bir öngörücüdür (47). Tip1 DM hastalarında DN prevelansı yaklaşık olarak %40'dır (48). Tanı konulmasının ardından 10 yıl sonra tip 2 DM hastalarının yaklaşık %25'inde DN saptanır (49).DN 5 klinik evreye ayrılır(27).DN hiperglisemiye bağlı glomerüler hiperfiltrasyon ile başlar.Sonraki evre sessiz evre olup, bu evrede klinik bulgular olmamasına rağmen DN'ye bağlı histolojik bulgular vardır.3.evre yeni başlayan nefropati evresidir ve bu evrede idrarda 30 ila 300 mg/gün albümin kaybı vardır.4.evre aşikar proteinüri ile karakterize olup bu evrede idrarda günlük albümin atılımı 300 mg'ın üzerindedir(50).5. evrede GFR 15ml/dk'nın altına iner ve bu evre hemodiyaliz ya da periton diyalizi gerektirir.Bu evreye aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) evresi de denir.DN taraması, tanı süresi 5 yılı aşan tip1 DM hastalarında senelik, tip 2 DM hastalarında ise ilki tanı anında olmak üzere senelik yapılmalıdır(27).

2.7.TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

Diyabet tedavisinde primer amaç yüksek riskli kişilerde Tip2 DM gelişiminin önlenmesidir.Tedavi kişiye özgü olarak düzenlenmelidir .Bütün dönemlerde tedavinin ana bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Hiçbir medikal seçenek yaşam tarzı değişikliğinin yerini dolduracak öneme sahip değildir.Yaşam tarzı değişikliğinin iki temel ögesi beslenme tedavisi ve fiziksel egzersiz tedavisidir(51).Bununla beraber, tedavide optimum glisemik kontrolü sağlamak adına medikal seçenekler de değerlendirilmelidir(52).

2.7.1 Tıbbi Beslenme Tedavisi

Vücut kütlesinde % 7-10'luk bir azalma, prediyabetten tip 2 DM'a ilerlemeyi geciktirir ve tedaviye kaydadeğer bir katkı sağlar.Yapılan çalışmalar obez prediyabetli kişilerde vücut ağırlığında 1 kg azalmanın DM gelişme olasılığını %16 azalttığını ortaya koymuştur. gösterilmiştir. Enerji alımının kısıtlanması, Tip 2 DM'li bireylerde HbA1c'de % 0.3 -% 2.0'lik azalma sağlar ve aynı zamanda ilaç dozları ve yaşam kalitesinde de iyileşmenin zeminini hazırlar(51).Obez ya da fazla kilolu diyabetik kişilerde günlük enerji alımı 250-500 kcal kadar kısıtlanmalıdır(53).Ayrıca günlük alınan enerji miktarında 500-700 kcal'lık kısıtlama vücut kütlesinde ayda 2-3 kg'lık bir azalmaya neden olur(14).

Karbonhidratlar: Karbonhidratların günlük tüketim oranı günlük enerji ihtiyacının %45-60'ını oluşturmaktadır.Çeşitli araştırmalarda alınan karbonhidratlı gıdalardaki glisemik indeksin azaltılmasının HbA1c değerinde %0.2 ile 0.5 oranında azalma sağladığı ortaya konulmuştur(51).Karbonhidrat kaynağı olarak glisemik indeksi düşük olan tam tahıllı gıdalar, sebze ve meyveler, kuru baklagil ve süt ürünleri seçilebilir(53).

Posa:DM'lu kişilerde beslenme tedavisine katkıda bulunan bir diğer faktör de posalı gıdalardır.Çözünebilir lif, GİS'den gıdaların pasajını geciktirerek tokluk hissi sağlar ve ince bağırsaktan glikoz absorpsiyonunu geciktirir(53).Her 1000 kcal'lık bir diyetin ortalama 14 gr civarı diyet posası bulundurması tavsiye edilmektedir(54).Bununla birlikte,DM'lu kişilerde sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek oranda diyet lifi içeren bir diyet planlanması gerektiği önerilmektedir(15-25 gr/1000 kcal/gün)(53).

Proteinler: Hem diyabetli hem de sağlıklı bireyler için günlük 0,8 g/kg'lık protein alımı tavsiye edilir ki bu değer günlük kalori ihtiyacını yaklaşık %15 ila %20'sine denk gelmektedir.Diyabetik nefropatisi bulunan kişilerde günlük protein alımı <0.8 g/kg olmamalıdır,çünkü bu durumun glisemik kontrol, kardiyovasküler risk durumu ya da GFR'de azalma oranı üzerine ek bir katkısı yoktur(51).

Yağlar:Sağlıklı kişiler diyetlerinde bulunması gereken ideal yağ oranı %20-%35 arasındır ki bu oran diyabetli kişiler için de geçerlidir(55).Bununla birlikte, tip 2 DM'li kişilerde kardiyovasküler hastalıkların 2-3 kat fazla görülmesi, tip 2 DM'lilerin diyetindeki yağ miktarı ve tipini önemli kılmaktadır(56).Doymuş yağlar alınan toplam kalorinin %7'sini geçmeyecek şekilde kısıtlanmalıdır.Ayrıca trans yağ içeren işlenmiş gıdalardan diyetten çıkartılmalıdır.Diyabetik kişilerde günlük alınan kolesterol miktarının ve kan kolesterol düzeyinin 200 mg'ın üzerine çıkmaması tavsiye edilmektedir(53).

2.7.2.Egzersiz Tedavisi

DM tedavisinde önemli bir yeri olan fiziksel aktivite ve egzersiz, hastanın mevcut durumuna ve komplikasyonlarına göre özelleştirilerek planlı bir biçimde bütün diyabet hastaları için tavsiye edilmektedir(14). Düzenli egzersiz diyabetli kişilerde kan

glikoz profilini iyileştirdiği gibi, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskini de azaltmaktadır(51).

Egzersizin sabah erken saatte, aç veya yemeğin hemen ardından yapılması uygun değildir. Optimum zaman akşam yemeğinin ardından 1-2 saat sonradır. Egzersiz sırasında aktif olarak kullanılan bölgeye insülin enjeksiyonu yapılmamalıdır, çünkü bu durum insülinin hızlı emilimine neden olabilir(51).

Genelde diyabet hastalarına haftalık 150 dakikadan az olmayacak şekilde ve iki egzersiz günü arası 48 saati aşmayacak şekilde orta-yüksek düzeyde aerobik egzersiz yapmaları ve kontrendikasyon olmaması şartıyla ek olarak haftalık 2 ila 3 kez birbirini takip etmeyen günlerde direnç egzersizi yapmaları tavsiye edilmektedir. Direnç egzersizleri için büyük kasları çalıştıran ve 10 ila 15 tekrar içeren setlerin 1-3 kez olacak şekilde 8 ila 10 egzersiz hareketi yapılması önerilmektedir. Özellikle tip 1 diyabetlilerde derin dalış, dağa tırmanış gibi spor çeşitleri sakıncalıdır(14).

2.7.3 Diyabette İlaç Tedavisi

2.7.3.1 Oral Anti Diyabetik (OAD) İlaçlar

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan insülin dışı ilaçlar insülin salınımını arttıran sulfonilüreler ve glinidler, insülin duyarlılığını arttıran biguanidler ve glitazonlar, glukoz absorpsiyonunu engelleyen alfa glukozidaz inhibitörleri(akarboz), DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 analoglarını içeren inkretinler, ve amilin analoglarıdır. Amilin analogları Türkiye’de bulunmamaktadır(52).

2.7.3.1.1. Biguanid Grubu İlaçlar

Metformin biguanid derivativesidir ve aynı zamanda uzun dönemdir tip 2 DM tedavisinde ilk tercihtir. Karaciğerdeki glukoz üretimini inhibe eder ve periferik dokulardaki insülin direncini baskılayarak özellikle iskelet kasındaki glukoz kullanımını artırır. Etki mekanizması esasen karaciğer kinaz B1 (LKB1) enzimi üzerinden AMP protein kinaz (AMPK) aktivasyonudur. Vücuttaki gıda yokluğu AMPK’yı aktive eder ve bu sayede enerji tüketen biyokimyasal yollar baskılanırken aynı zamanda enerji üreten mekanizmalar da indüklenmiş olur(52).

Klinik avantajları:Hipoglisemi yapma riski azdır .Kilo üzerine etkisi yoktur ya da düşük düzeyde kilo kaybettirici etkisi vardır.Yapılan klinik çalışmalarda kardiyovasküler olay riskinde azalma sağladığı tespit edilmiştir(14).

Başlıca yan etkileri GİS irritasyonu, gaz, şişkinlik, gastrointestinal kramp, AGE, ağızda metalik tat, vitamin B12 yetersizliği ve laktik asidozdur.Metformin kullanımında vitamin B12 eksikliği %16 oranında görülmekte olup bu ilacı kullanan kişilerde düzenli olarak B12 düzeyi takibi yapmak gerekir.Laktik asidoz insidansı binde 3 olup en ölümcül komplikasyonudur(14,52).

Böbrek yetmezliğinde, eGFR<30 ml/dk olması durumunda kontraendikedir, eGFR 30 ila 45 ml/dk arasında olduğunda doz ½ oranında azaltılmalıdır.Bunun yanında, ilerlemiş konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, KOAH, büyük cerrahi operasyonlar, kronik alkol tüketimi, dehidratasyon kliniği, klinik özgeçmişte laktik asidoz bulunması, gebelik ve laktasyon durumlarında da kontrendikedir(14,51).

2.7.3.1.2.İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

Etki mekanizmaları benzer olan sülfonilüreler ve glinidler bu başlık altında incelenmektedir.Ancak etki süresi açısından glinidlerin etki süresi daha kısadır(14).

Sülfonilüreler, pankreasın beta hücresindeki SUR reseptörlerine bağlanarak insülin salınımını sitümile ederler.İnsülin salınımındaki artış karaciğerden kana glukoz çıkışını suprese ederken, aynı zamanda glukozun periferik dokulardaki kullanımı da arttırmaktadır(52).Bugüne kadar yapılan ADVANCE ve UKPDS çalışmalarında, mikrovasküler komplikasyonlarda azalma sağladıkları tespit edilmiştir(14).En bilinen yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, allerji, deri döküntüleri, karaciğer toksitesi, nadiren agranülositoz ve kemik iliği aplazisidir.Alkol ile beraber alındığında flushinge neden olmaktadır.Kullanılabilimleri için beta hücre rezervinin yeterli olması gerekir(52).Tip 1 DM, karaciğer yetmezliği ve gebelikte kullanımları sakıncalıdır(51).

Glinidler ise pankreasın beta hücrelerindeki SUR reseptörlerine sülfonilürelere göre farklı bir bölgeden bağlanırlar ve ATP duyarlı potasyum kanalını kapatarak insülin salınımını sitümile ederler(57).Piyasada bulunan etken maddeleri rapeglinid ve nategliniddir.Gastrointestinal sistemden hızlıca absorbe olurlar ve ardından karaciğerde metabolize olurlar.Yarılanma süreleri 1 saatten kısa olup, reseptörlere

daha hızlı bağlanıp ayrılırlar. Bu nedenle kısa ve hızlı bir insülin uyarısına neden olur.Etkileri daha çok tokluk şekeri üzerinedir(58).Yan etkileri arasında hipoglisemi, kilo artışı, nadiren ilaç alerjisi ve hepatotoksisite bulunur. Kontraendikasyonları ise tip 1 diyabet, karaciğer ve böbrek yetmezliği, gebelik, stres, ağır enfeksiyon, travma, cerrahi girişimler, ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar sendromdur(51).

2.7.3.1.3.Glitazonlar

Glitazonlar, etkilerini PPAR γ aktivasyonu üzerinden gerçekleştiren ilaçlardır. Periferik kas ve adipoz hücrelerinde insülin duyarlılığının artmasını sağlarlar. Adipoz hücrelerinde preadipositlerin insüline duyarlılığı daha üst düzeyde olan adipositlere dönüşümünü sağlarlar. Kas dokusunda ise glukoz transporterları olan GLUT-1 ve GLUT-4 ekspresyonunu arttırlar ve bu sayede kas dokusundaki insülin duyarlılığı artmış olur(58). Kanda serbest yağ asidi seviyelerini düşürdükleri gibi aynı zamanda karaciğerdeki glukoneogenezi de baskırlar.Günümüzde bu grubun kullanımda olan tek üyesi pioglitazondur.Tek başına kullanılabilirler ya da diğer OAD'ler ile kombine olarak kullanılabilirler. İnsülin ile kombine edilebilirler, ancak ödem ve kalp yetmezliği riskinde artışa neden olur(52).

Bu grubun hiperglisemi üzerine yararlı etkileri olduğu gibi aynı zamanda lipid profili ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine de olumlu etkileri bulunmaktadır. Pioglitazon trigliserid düzeyini düşürür (%9), HDL düzeyini yükseltir (%15), ancak total kolesterol ve LDL seviyeleri üzerinde kaydadeğer bir etkisi yoktur. Yan etkileri, ödem, anemi ve kemik erimesidir.Son dönemlerde mesane kanseri riskinde artışa neden olduğu ortaya konulmuştur(52).Makula ödemi olan hastalarda yakın takip gerektirir.Kalp yetmezliği, mesane kanseri ve gebelikte kontraendikedir(51).

2.7.3.1.4.Alfa Glukozidaz İnhibitörü (Akarboz)

Alfa-glukozidaz, ince bağırsaktaki fırçamsı kenar hücrelerinde bulunur ve oligosakkaridler ile disakkaridleri monosakkaridlere parçalar.Akarboz, bu enzime geri dönüşümlü olarak bağlanarak etki gösterir.Tek başına kullanıldığında açlık kan şekerinde 15-25 mg/dl, tokluk kan şekerinde ise 50 mg/dl'lik bir azalma

sağlamaktadır. Tek başına kullanıldıklarında hipoglisemi ve kilo artışına neden olmazlar. En sık görülen yan etkisi gaz ve şişkinlik gibi dispeptik yakınmalardır. %3 oranında ishale sebep olurlar(52). Karaciğer ve böbrek yetmezliği, anemi, gebelik ve irritabl barsak hastalığında kontraendikedir(51).

2.7.3.1.5. İncretin Etkili Oral Antidiyabetikler

DPP-4 enzim inhibitörleri: DPP-4, vücutta glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör peptid (GIP) gibi birçok biyoaktif peptidi parçalayan enzimdir. DPP-4 inhibitörleri bu biyoaktif peptidlerin parçalanmasını inhibe eder. Özellikle GLP-1 seviyelerindeki artış hipoglisemiye neden olmadan insülin sekresyonunda artışa neden olur. Glukoza bağımlı olarak etki gösterdiklerinden dolayı hipoglisemiye yol açmazlar(52). Alınmalarının ardından postprandiyal glukoz düzeyini kontrollü bir biçimde düşürürler ve glukagon salınımını baskırlar. Bu grupta bulunan sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin oral yoldan kullanılırlar. Kilo üzerinden etkilerinin olmaması ve hipoglisemiye yol açmamaları en önemli avantajlarıdır. ÜSYE benzeri semptomlar, eklem ve baş ağrıları yan etkileri olup nadir de olsa pankreatit, büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı ve artrite neden olabilirler. Karaciğer ve böbrek yetmezliği, gebelik ve emzirme, kalp yetmezliği ve pankreatit öyküsü bulunan kişilerde kullanımları sakıncalıdır(14).

GLP-1 analogları: Eksenatid, GLP-1 ile %53 oranında benzerdir. GLP-1'in reseptörüne bağlanır ve GLP-1 ile benzer etkinlik gösterir. Glukozla uyarılan insülin salınımını stimüle eder. Mide boşalmasını geciktirir. Kilo kaybı sağlar. Subkutan yolla hızlı emilir ve DPP-IV'e dirençlidir. FDA tarafından onaylanmıştır, günde iki defa subkutan enjeksiyonla uygulanır. Tip 2 DM tedavisinde tek başına ya da kombine bir biçimde uygulanabilir. En ciddi yan etkisi mide bulantısı olup, yakınmalar zaman içerisinde azalmaktadır. Liraglutid GLP-1 ile %97 oranında benzerlik gösterir, aynı zamanda uzun etkilidir. DPP-IV'e dirençlidir. Tip 2 DM tedavisinde günde 1 defa subkutan enjeksiyonla uygulanır. Doz ile ilişkili olarak belirgin kilo kaybı sağlar(52).

GLP-1 analoglarının kullanımı sırasında pankreatit ve pankreas neoplazi vakaları, ayrıca liraglutid ile akut komplikasyonlu safra taşı hastalığı bildirilmiş olmakla beraber, bu konu henüz netlik kazanmamıştır. Eğer hastada akut pankreatit

yönünden klinik kuşku varsa, derhal kesilmelidir. Liraglutid ile kemirgenler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda tiroid bezinde c-hücre hiperplazisi tespit edilmiş olup, bu nedenle şüpheli hastalarda kalsitonin düzeyi bakılarak ileri inceleme yapılması önerilir. Pankreatit öyküsü, aşıkâr GİS hastalığı, soygeçmişte pankreas malignitesi varlığı, gebelik ve emzirme durumlarında kullanımları sakıncalıdır(14).

2.7.3.1.6. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

SGLT2, proksimal tubüldeki S1 parçasında lokalizedir ve bir günde glomeruler filtrata serbestçe geçen yaklaşık 180 gr glukozun yaklaşık %90'ının geri emilimini sağlar. Kalan %10'luk glukoz da yine proksimal tubulinin S3 bölgesinde lokalize olan SGLT1 aracılığıyla geri emilmektedir. SGLT1 ise esasen intestinal sistemde yer almaktadır ve glukoz ile galaktozun enterositlere Na⁺-K⁺ ATPaz aracılığıyla transportunu sağlar. DM hastalığında plazmaki glukoz konsantrasyonunun yükselmesinden dolayı hem glomeruler filtrasyonla proksimal tubule geçen glukoz miktarı artmış hem de paradoksik bir biçimde üriner glukoz geri emilimi artmıştır (59). Bu ilaçlar böbrek proksimal tubulusda SGLT2'yi inhibe ederek böbrekten glukoz geri emilimini azaltarak üriner sistemden glukozun atılımını sağlarlar(14). Dapagliflozin, canagliflozin, ve empagliflozin Avrupa ve ABD'de günümüzde kullanılan SGLT-2 inhibitörleridir(60). Kan glukozunu düşürme üzerine olan etkileri kısmen ılımlı seviyelerdedir, plasebo ile karşılaştırıldığında HbA1c düzeyinde ortalama % 0.4 ile 1.1'lik bir düşüş sağlarlar. Kan şekerini düşürme etkileri insülin ile ilişkisizdir ve bundan dolayı da hipoglisemi yapma potansiyelleri düşüktür. Kan basıncı ve kilo üzerinde olumlu etkileri vardır (61). Kilo kaybı üzerine olan etkileri hem osmotik diürez etkisine hem de kalori kaybına bağlıdır. 12 hafta sürdürülen çalışmalarda, SGLT-2 inhibitörlerinin 2 ila 3 kg'lık kilo kaybı sağladığı tespit edilmiştir(59).

Bu grubun kardiyovasküler etkileri üzerinde çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunan toplam 7028 tip 2 DM hastası üzerinde yapılan bir çalışmada empagliflozinin 10 ile 25 mg'lık dozları plasebo ile kıyaslanmıştır. 3 yılın sonunda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, non-fatal MI ve non-fatal stroke, empagliflozin kullanan grupta plaseboya kıyasla daha az sayıda

hastada görülmüştür(59).Ayrıca serum ürik asit seviyesini ve albüminüriyi de azaltırlar(14).

Poliüri, dehidratasyon, ketoasidoz, vertigo,üriner sistem enfeksiyonları yan etkileridir.Fornier gangreni vakaları mevcuttur.LDL ve serum kreatin düzeyinde başlangıçta bir miktar geçici artışa yol açabilirler.Gebelik ve emzirme, GFR<60ml/dk olduğu durumlarda kullanılmaları sakıncalıdır.Tip 1 DM açısından ise henüz endikasyon almamıştır(14).

Ülkemizde kullanımda olan başlıca insülin dışı antidiyabetiklerin kullanım dozları ve uygulama Şekilleri Tablo 4’te gösterilmiştir(14).

Tablo 4 Ülkemizde kullanımda olan başlıca insülin dışı antidiyabetiklerin kullanım dozları ve uygulama Şekilleri

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Biguanidler	Metformin	500,850,1000 mg tb	500-2500 mg	Günde 1-3 kez, aç karnına, yemekte veya tok karnına
Sülfanilüreler	Glipizid	5 mg tb	2,5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
	Gliklazid modifiye salınlı form	30, 60 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
	Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda
Glinidler	Repaglinid	0.5,1,2 mg tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
	Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Tiyazolidinedionlar	Pioglitazon	15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Alfa glukozidaz inhibitörleri	Akarboz	50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
SGLT-2 inhibitörleri	Dapagliflozin	10 mg tb	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
	Empagliflozin	10,25 mg tb	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
DPP-4 inhibitörleri	Sitagliptin	100 mg tb	50-200 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

	Vildagliptin	50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5,5 mg tb	2.5,5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
GLP-1 analogları	Eksenatid	5,10 mg kartuş	5-10 mg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce,s.c.
	Liraglutid	6 mg/ml kartuş	1,2-1,8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c.

2.7.3.2.İnsülin Tedavisi

Tip 2 diyabetli birçok hasta, pankreasdaki beta hücrelerinin kendi insülinlerini üretme kapasitesinin zaman içerisinde azalmasıyla beraber sonunda insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadır(62).Tip 1 DM'liler için ise insülin tedavisi hayatidir ve bu hastalarda bazal insülin sekresyonu ve postprandiyal insulin pikleri kaybolmuştur. Amaç, insulin eksikliğinden kaynaklanan tüm sorunların düzeltilmesidir. Bundan dolayı tedavideki en akılcı yaklaşım, bazal ve bolus insulin sekresyonlarının sık ve aralıklı insulin enjeksiyonlarıyla replasmanını sağlayarak vücuttaki doğal insülin salınım fizyolojisini taklit etmektir(63).Gün boyu salgılanan insülinin yaklaşık yarısı bazal insülinde oluşmakta iken diğer yarısı da prandiyal insülinde oluşmaktadır. Bu fizyolojiyi taklit etmek için öğünlerle beraber kısa etkili insülinler kullanılırken bazal insülin ihtiyacını karşılamak için ise uzun etkili insülinler kullanılmaktadır(52).

Tip 2 DM tanılı hastalarda bazı özel durumlarda insülin tedavisine geçilmelidir.Bu durumlar aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir (14).

-İnsülin dışı tedaviyle hedef değerlerin yakalanamaması ($HbA1c \geq 10$ (86 mmol/mol) ve/veya glukoz ≥ 300 mg/dl olan hastalar)

-Aşırı kilo kaybı ve ketozis gibi insülin eksikliğine işaret eden klinik durumlar

- Diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik koma gibi akut komplikasyonlar

- Büyük cerrahi operasyonlar

- Gebelik ve emzirme

-Akut MI

- Ateşli sistemik hastalıklar

- Ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği

- Pankreas yetmezliği

- İnsülin dışı ilaçlara alerji bulunması ve bu ilaçlara karşı gelişen ciddi yan etkiler

- Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı

Hipoglisemi insülin tedavisinin en ciddi ve en sık rastlanan komplikasyonudur. Yoğun glisemik kontrol ve uzun diyabet süresi ile bağlantılıdır. Diğer kaydadeğer komplikasyonları ise kilo artışı, ödem oluşumu, immünolojik reaksiyonlar, masif hepatomegali ve enjeksiyon yerinde lipohipertrofi, kanama, sızıntı ve ağrı olmasıdır. İnsülin tipleri ve etki profilleri Tablo 5’te özetlenmiştir (14).

Tablo 5 İnsülin tipleri ve etki profilleri*

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
HIZLI ETKİLİ				
Lispro U100&U200	<15 dk	30-90 dk	3-5 saat	berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100**	<15 dk	30-90 dk	3-5 saat	berrak
Glulisin	15-30 dk	30-60 dk	4 saat	berrak
Aspart	<15 dk	1-3 saat	3-5 saat	berrak
Çok Hızlı Etkili Aspart**	4 dk	30-90 dk	3-5 saat	berrak
Regüler İnhaler İnsülin**	<5 dk	20-40 dk	3 saat	toz
KISA ETKİLİ				
Reguler U100	30-60 dk	2-4 saat	5-8 saat	berrak
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500**	30 dk	2-4 saat	<24 saat	berrak
NPH	1-2 saat	4-10 saat	>14 saat	bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3-4 saat	6-8 saat (≈Piksiz)	20-24 saat	berrak
Glarjin U100	90 dk	piksiz	24 saat	berrak
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	piksiz	24 saat	berrak
Glargin U300	90 dk	piksiz	<36 saat	berrak
Degludec U100 & U200**	30-60 dk	piksiz	<42 saat	berrak
KARIŞIM				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2-4 saat	14-24 saat	bulanık
NPA/Asp 70/30	6-12 dk	1-4 saat	18-24 saat	bulanık
NPL/Lis 75/25	15-30 dk	30-150 dk	14-24 saat	bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15-30 dk	30-180 dk	14-24 saat	bulanık
NPA/Asp 30/70**	10-20 dk	1,6-3,2 saat	14-24 saat	bulanık
Deg/Asp 70/30***	14-72 dk	2-3 saat	>24 saat	berrak

* Etki başlangıcı, pik etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Pik etki ve etki süresi bağımlı olup yüksek dozlarda etki süresi uzar. **Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır. ***Diğerlerinden farklı olarak etki süresi daha uzundur (uzun etkili karışım) vekısa/hızlı etkili insülin ile bu insülinin protaminle etkisinin uzatılmış halinin karışımını değil, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir (Ko-formülasyon). NPH: NötralprotaminHagedorn, Reg: Regüler, NPA: Nötralprotaminaspart, Asp: Aspart, NPL: Nötralprotaminlispro, Lis: Lispro, Deg: Degludec

2.8.DİYABETİN CİDDİ BİR KOMPLİKASYONU:DİYABETİK AYAK

Diyabetlilerde morbidite ve sakatlığın, hastane yatışlarının ve nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının başlıca sebebi diyabetik ayak lezyonlarıdır.Bu lezyonlar akut yaygın enfeksiyonlar, ayak ülserleri ve Charcot nöroartropatisi olarak sınıflandırılabilir(64). Tip 2 DM hastalarında yaklaşık %12–15 oranında ayak ülseri gelişmekte olup , bu vakalar %14–24 oranında amputasyonla sonuçlanır. Dünyada, her 30 saniyede bir, diyabet ile ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak bir alt ekstremitte amputasyonu gerçekleşmektedir(65). Toplum tabanlı yapılan araştırmalara göre , ayak ülserleri için yıllık insidans %1–4,1 arasında değişmektedir ve bazı araştırmalar, DM tanılı hastalarda yaşam boyu ülser gelişme oranının %25’e vardığını göstermektedir(64).

Diyabetik ayak ülserlerinin tedavisi zor olup nüks oranı da sıktır. Bazı kohort çalışmaları, önceden ayak ülseri bulunan hastalarda senelik %32–34, iki yıl içerisinde %45, üç yılda %61 ve beş yılda %70 oranında nüks gerçekleştiğini tespit etmiştir(64).Bu nedenle, diyabetik ayak gelişme riski yüksek olan kişiler daha sık izlenmeli, bu konuda eğitim verilmeli ve bu kişilere en azından yılda bir defa detaylı ayak muayenesi yapılmalıdır(66).

2.8.1.Diyabetik Ayakta Hasta Eğitimi ve Multidisipliner Yaklaşım

Diyabetik ayak tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekte olup, diyabet polikliniğinde diyabetik ayak lezyonu tespit edilen hastalar bir ortopedi uzmanına sevk edilmelidirler.Bu hastaların ortopedik açısından değerlendirilmesinde değerlendiren ortopedist ile beraber hastayı sevk eden doktor ile bir enfeksiyon uzmanı da bulunmalı ve bu ekip birbirleriyle koordineli olarak çalışmalıdır. Bu ekibin ortak görüşe varırsa hasta ile ilgili dermatoloji, plastik cerrahi ya da kalp-damar cerrahisi konsültasyonu istenebilir.Diyabet hemşiresi tarafından hasta ve hasta yakınları

bilgilendirilir.Diyabetik ayak eğitimi ile ilgili temel konular aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir(67).

-Ayak her gün ayna ile gözler görmüyorsa bir yakınının yardımıyla kontrol edilmelidir.

-Ayaklar günlük olarak yıkanmalıdır.Soğuk su ve cildi yakacak derecede sıcak su kullanılmamalıdır.Ayak iyice kurulanmalıdır.

- Parmak araları dışında tüm ayağa ince bir katman halinde vazelin sürülmelidir. Ayağın kurummasını ve nasır oluşumu önlenmelidir.

-Çıplak ayakla dolaşılmamalıdır.

-Çorap günlük olarak değişmelidir, temiz ve kuru olmalıdır.

-Ayakkabı giyilirken içi kontrol edilmelidir.

-Suni deri, naylon ya da lastikten yapılan ayakkabılar kullanılmamalıdır. Deri ayakkabı tercih edilmelidir.Topuklu ayakkabılar tercih edilmemeli, parmak alanı derin ve geniş, topuğu iyi saran ve tabanlıkları ayakkabılar tercih edilmelidir.

-Yeni ayakkabının ölçüsü aldırılmalı; eski ve yeni ayakkabı dönüşümlü olarak giyilmelidir.Yeni ayakkabıya günde 2 saat giyerek başlanmalıdır.Bu süre kademeli olarak arttırılmalı ve 1 hafta içerisinde tam zamanlı kullanıma geçilmelidir.

-Termofor kullanımından kaçınılmalı ve ayak kalorifer dahil sıcak yüzeylere temas ettirilmemelidir.

-Nasır, tırnak batması ya da cilt sertliğine hasta tarafından müdahale edilmemelidir.Bu tür durumlarda tıbbi yardım alınmalıdır.

-Tırnaklar düz kesilmeli, köşeler kesilmemelidir.

-Antiseptik solüsyon, nasır ilacı ve buna benzer ısıtıcı ped, sivri aletlerin kullanımı sakıncalıdır.

-Sigara içilmemelidir.

-Bağdaş şeklinde oturulmamalıdır.

Multidisipliner yaklaşım diyabetik ayakta amputasyon oranını %40 ila %85 arasında düşürmektedir. Hasta ve yakınlarına periyodik olarak eğitim verildiği takdirde ise ayak ülseri ve amputasyonları %50'ye varan oranda düşmektedir(67).

2.8.2.Diyabet Ayakta Klinik Yaklaşım

1)Anamnez: Hastanın geçirilmiş ülser, amputasyon, CNO(charcot nöroartropatisi), vasküler cerrahi, sigara öyküsü, ayakta yanma, elektriklenme, şiddetli ağrı ya da ayakta his kaybı gibi nöropatik semptomlar, klaudikasyon, istirahat ağrısı, iyileşmeyen ülser gibi vasküler semptomları ve diyabetik retinopati, kardiyopati, nefropati gibi diyabete bağlı gelişen diğer komplikasyonları sorgulanır.

2)İnspeksiyon: Diyabetik ayak ülserinde bir numaralı etken uygunsuz ayakkabı ve çorap giyilmesidir. Bu nedenle inspeksiyonda hastanın kullandığı ayakkabı ve çorap kontrol edilir.

3)Dermatolojik inceleme: Hastanın cilt rengine, kalınlığına, kuruluğuna, çatlak olup olmadığına, terleme durumuna, enfeksiyon varlığına, tinea pedis varlığına, ülser, kallosit gibi kemik deformitelerine ve bül varlığına bakılır.

4)Ortopedik inceleme:Hastada deformite varlığı incelenir.Pençe parmak varlığına, metatars başlarının belirgin olup olmadığına, charcot ayağı olup olmadığına ve kas kaybı varlığına bakılır.Charcot ayağının en belirgin özelliği kayık ayak görünümü olup, kas kaybının en belirgin özelliği ise metatarslar arasındaki çöküntüdür.

5)Nörolojik İnceleme:Bu amaçla 5 adet test yapılmaktadır:

-10 gr monofilament testi: Semmes-Weinstein testi olarak da bilinir.Basınç duyusunu değerlendirmek üzere kullanılır.

-128 hz diyapazon testi:Ayak başparmak ucundan yapılır.Vibrasyon duyusunu test eder.

-İğne duyusu:Hastanın dokunma hissinden sivri cisimleri ayırt edip edemediğini değerlendirir. Test noktası ayak parmaklarının üst kısmında tırnağın başlangıç noktasının hemen proksimalidir.

-Ayak bileği refleksleri

-Titreşim algılaması eşik testi(vibration perception threshold-VPT testi):Vibrasyon duyusunu ölçen öbür testtir. Biothesiometer cihazı ile yapılır.Test noktası ayak başparmak ucudur.VPT>25 olması, testin anormal olduğuna işaret eder.

Nörolojik değerlendirmede genellikle 10-g monofilaman testiyle beraber öteki testlerden sadece birinin uygulanması yeterlidir. Bir veya birden fazla testin pozitif olduğu durumda hastaya PN tanısı konulur.Eğer iki test birden negatif olursa, bu durum hastada PN bulunmadığına işaret eder.

6)Vasküler inceleme: Palpasyonla ayağın dorsalis pedis ve tibialis anterior nabızları kontrol edilir ve ankle-brachial index (ABI) ölçülür. ABI ölçülürken, önce doppler ile ayak bileği dorsalis pedis ve tibialis posterior basınçları ölçülür ve bunlardan yüksek olanın sistolik basıncı alınır. Daha sonra bu değer, brakial arter sistolik basıncına bölünerek ABI değeri hesaplanmış olur.0,9–1,3 değerlerinin arası ABI için normal kabul edilir. ABI değeri 0,9’dan küçük ise bu durum periferik vasküler hastalığa işaret eder.0,8’den küçük değerler klaudikasyo göstergesidir. 0,4’ten küçük değerler ise doku nekrozuna işaret etmekte olup bu durumda kişide istirahat ağrısı da görülür. ABI değerinin 1,3’ten yüksek ise bu durum arter duvarında medial skleroz (“tunica media” kalsifikasyonu = Mönckeberg sklerozu) göstergesidir ve arter duvarı elastikiyetini yitirmiştir. ABI değerinin 1,3’ten yüksek olması durumunda, ayak parmağı sistolik basıncı ve transkutanöz oksijen basıncı (TcPO₂) ölçülmesi klinik açıdan tavsiye edilir(68).

2.8.3.Diyabetik Ayakta Risk Durumu Değerlendirmesi ve Genel Tedavi Şeması

Diyabetik ayakta risk kategorilerinin belirlenmesi, prognoz ve takip açısından büyük önem arz etmektedir.Risk grupları ilk defa 2001 yılında IWGDF(International Working Group on the Diabetic Foot) tarafından belirlenmiştir.Bu sınıflama ise 2008 yılında güncellenmiştir ve Texas isimli sınıflama ortaya çıkmıştır.Bu sınıflamanın IWGDF'den farkı,PVH'ı ayrı bir risk grubu olarak tanımlamasıdır. Bu sınıflama uyarınca Grup 2, 3 ve 4 kategorileri tüm diyabetik ayak vakalarının %20'sini oluşturmakla beraber, ülserlerin %70'i, amputasyonların ise %90'ı bu kategorilere giren hastalarda gerçekleşmektedir.Günümüzde her iki sınıflama da kabul görmekte olup, risk grubu arttıkça enfeksiyon, amputasyon ve hospitalizasyon oranları da artmaktadır.IWGDF ve Texas sınıflandırmaları tablo 6'da belirtilmiştir(67).

Tablo 6: IWGDF ve Texas Sınıflamaları(67)

Risk grubu	IWGDF	TEXAS	İzleme sıklığı
Grup 0	PN yok	PN yok	Yılda 1
Grup 1	PN var	PN var	Yılda 2
Grup 2	PN+deformite+PVH	PVH	Yılda 4
Grup 3	Ülser/ampütasyon öyküsü	Ülser öyküsü	Yılda 4-12
Grup 4		Ampütasyon öyküsü	Yılda 4-12

IWGDF sınıflaması uyarınca grup 0 hastalar için özellikli ayakkabı kullanımı gerekli değildir.Grup 1 hastalar için ayağa tam oturan ölçüde ayakkabı, grup 2 ve 3 hastalar için tabanlıklılı veya ortezi özel yapımlı ayakkabılar tavsiye edilmektedir.PVH olmayan olgular için cerrahi girişimler tanımlanmıştır.Buna göre, sınıf 1 için elektif, sınıf 2 için profilaktik, sınıf 3 küratif, sınıf 4 için ise acil cerrahi girişim planlanabilir.PVH bulunan durumlarda ise cerrahi girişimin aciliyet durumu değerlendirilmeli ve beraberinde revaskülarizasyon göz önünde bulundurulmalıdır(67).

2.8.4.Diyabetik Ayak Ülserleri

Diyabetik ayak ülseri için risk faktörleri, ayak ülseri öyküsü, alt ekstremitte amputasyon öyküsü, PN(periferik nöropati), PVH(periferik vasküler hastalık), deformite, görme kabiliyetinde bozulma, diyabetik nefropati (özellikle diyalize hastaları), glisemik kontrolün bozulması ve sigara kullanımıdır(69). Diyabetik ayak ülserinde prognoza olumsuz yönde etki eden faktörler ise ileri yaş, erkek cinsiyet, ülserin boyutları (büyüklük ve derinlik arttıkça prognoz kötüleşir), kalp yetmezliği, yardımsız ayakta duramayan veya yürüyemeyen hastalar, son dönem böbrek yetmezliği, PN ve PAH olarak belirlenmiştir(70).

Diyabetik ayak ülserleri %70-%90'lık oran ile en sık ayağın ön kısmında lokalize olur.Bu lokalizasyonu sırasıyla ayağın ortası ve topuk izler(67).Diyabetik ayakta sınıflandırma açısından Wagner, Sinbad, University Of Texas gibi sınıflama yöntemleri kullanılır, ancak bu sınıflamalar arasında PEDIS sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır(71).PEDİS(Perfusion-Extent/size-Depth/tissue loss-Infection-Sensation), perfüzyon, ülserin boyutu, ülserin derinliği ve doku kaybı, infeksiyon ve duyu kistaslarının değerlendirildiği ve bilimsel çalışmalara yönelik detaylı bir sınıflandırmadır.Diyabetik ayak ülserinde prognozu öngörmek adına diyabetik ülser şiddet skoru (diabetic ulcer severity score – DUSS) tanımlanmıştır. Bu sınıflama uyarınca her bir olumsuz kriterin yara iyileşmesi ihtimalini istatistiksel açıdan anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Şiddet skorunun 0 olduğu durumlarda iyileşme oranı %93, 4 olduğu durumlarda ise %57 olarak tespit edilmiştir. Şiddet skorundaki 1 puanlık artış ülserin iyileşme ihtimalini %35 düşürmektedir(67).

Yüzeyel diyabetik ayak ülserleri için için povidon iyot ile gün aşırı yapılan pansuman ve yara iyileşene kadar pansuman terliği kullanmak yeterlidir.Hasta yara iyileşene kadar pansuman terliği kullanmalı, yara iyileşmesinin ardından 1 ay boyunca buna devam etmeli, ardından kademeli olarak tabanlıkları veya ortez ayakkabıya

geçmelidir.Derin ülserlerde ise enfeksiyon varlığında debridman yapılır, derin doku kültürü alınarak bunun sonucuna göre antibiyotik başlanır. Enfeksiyon bulunanlar için debridmanın hemen ardından, enfeksiyon bulunmayan durumlarda ise doğrudan tam temaslı alçı uygulanır.Tam temaslı alçıya ülser kapanana kadar devam edilir ve yaranın durumuna göre 3-15 günde bir değiştirilir(67).

PEDİS ülser sınıflaması ve DUSS sınıflamaları tablo 7 ve 8’de belirtilmiştir(71,67).

Tablo 7:PEDİS ülser sınıflaması

Ülser derecesi	Derinlik-doku kaybı
Derece 1	Dermisten daha derin dokulara penetre olmamış, yüzeysel tam kat yara
Derece 2	Dermisin altında, deri altı yapılara penetre olmuş, fasya, kas veya tendon tutulumu olan derin yara
Derece 3	Kemik ve eklemi de içerecek şekilde ayağın tümüyle tutulması

Tablo 8:DUSS sınıflaması

Puan	Ayak bileği nabızlar
0	Yok
1	var
Puan	Ülserden kemiğe proba ulaşılması
0	Ulaşılmıyor
1	Ulaşıyor
Puan	Ülser lokalizasyonu
0	Ayak parmakları
1	Ayak
Puan	Ülser sayısı
0	Tek
1	Birden çok

2.8.5.Diyabetik Ayakta CNO

CNO(Charcot nöroosteoartropatisi)’nin tanımı ilk defa 1868 yılında Jean-Martin Charcot “denervasyona bağlı eklem destrüksiyonu” şeklinde yapmıştır. Bu tanımlama yapılırken ilk vaka bildirimini Amerikalı doktor John Kearsley Mitchell’in

1831 yılında yaptığı da vurgulanmıştır.Mitchell'in vakası spinal kordu tutan tüberküloz, Charcot'un vakası ise sifilizdi(67).

CNO nörolojik sistemi etkileyen bütün hastalıklarda tespit edilebilir, ancak günümüzde diyabet CNO'nun en sık sebebidir(72). CNO'nun tüm diyabet hastalarındaki görülme oranı %0,15 ila %2,5 arasındadır. Vakaların %30'unda ise çift taraflı olarak görülür. CNO'da ülser gelişme olasılığı %40 ila %60 oranında tespit edilmiştir.KontROLSÜZ inflamasyon, diyabetik nöropati, mikrovasküler işlev bozukluğu ve osteopeni CNO'nun ardında yatan patolojik süreçlerdir(67).

CNO'nun anatomik sınıflaması Brodsky tarafından yapılmıştır.Bu sınıflamaya göre, tip 1 ayak ortası, tip 2 ayak arkasındaki subtalar, talonaviküler ve kalkaneoküboid eklemler, tip 3a ayak bileği, tip 3b ise tuber calcanei'de görülen CNO'yu tanımlar.Tip 1 %60, Tip 2 %30–35 oranında görülürken, Tip 3A ve Tip 3B ise nadiren görülür(73).

CNO klinik olarak Eichenholtz tarafından evrelendirilmiştir.Birinci evre akut inflamasyon dönemidir, direkt grafide kemiklerde parçalanma, eklemlerde dislokasyon görülür.Fizik muayenede ayak şiş, sıcak ve kızarıktır.İkinci evre kırık parçaların birleşme dönemidir, direkt grafide yeni kemik yapımı görülür.3. evre ise iyileşme dönemidir, kalıcı deformite ile kırık iyileşir(73).

DM yaşı 10'un üzerinde olan diyabet hastalarında ayakta akut bir biçimde görülen şişlik, ısı artışı ve kızarıklık gibi inflamasyon bulguları aksi ispatlanana kadar Charcot ayağı olarak düşünülmelidir.CNO vakalarının 3'de 1'inde travma vardır, travma saptanamayan vakalarda %35 oranında ülser, diğerlerinde geçirilmiş cerrahi ya da osteomyelit saptanır. CNO'yu tetikleyen etken nadiren belirlenemez(74).

CNO tanısı:Etkilenen ayakta cilt sıcaklığı diğerine kıyasla 2 derecenin üzerinde fazladır.Sıcaklık, kızıl ötesi termometre yardımıyla ölçülür. Prodromal dönemde tanı fizik muayene ile konur; bu dönemde manyetik rezonans (MR) ile kemik iliğinde ödemin gösterilmesi tanıya yardımcı olabilir.Radyolojik olarak tanı konulabilen evrelerde ek tetkik yapılmasına gerek yoktur.Enfeksiyonla ayırıcı tanısı

gereklidir, bu amaçla düz bacak kaldırma testi yapılır. CNO şüphesi bulunan ekstremitelerde 2 dakika kalp hizasının üzerinde tutulduğunda ayaktaki kızarıklık geriliyorsa, bu durum CNO'ya işaret eder. Şüpheli durumlarda MR ve lökosit işaretli İndium 111 tetkikleri yapılabilir. Şüpheli durumlarda derin doku ve kemik biyopsisi en uygun tanı yöntemidir(67).

CNO tedavisi: Tedavide yükten kurtarma, cerrahi, cihazla tedavi ve medikal seçenekler yer almaktadır. Medikal tedavide kemik rezorpsiyonunu önlemek adına bifosfonatlar ve kalsitonin kullanılabilir. Nöropatiyi engellemek amacıyla PKC (proteinkinase C) inhibitörleri, immunofilinler, nörotropik ilaçlar, ACE inhibitörleri, antioksidanlar, AGE blokerleri/yıkıcıları ve prostoglandinler kullanılmaktadır. Bunlardan RANKL antagonisti denosumab, TNF- α antagonisti infliximab ve etanercept, CGRP (calcitonin gene related peptide) ve VEGF (vascular endothelial growth factor) agonistleri ise deneme aşamasındaki ilaçlardır(67).

2.8.6. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları

Diyabetik ayak ülserinde en sık görülen komplikasyon enfeksiyon olup, aynı zamanda en ciddi komplikasyondur. Bir grup diyabet hastasında iki yıl takip edilmiş ve bu hastaların %9'unda diyabetik ayak enfeksiyonu geliştiği tespit edilmiştir. IWGDF risk sınıfı 0 olanlarda bu oran %1,6, IWGDF risk grubu 1, 2 ve 3 olanlarda ise %19,6 olarak saptanmıştır(75).

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında bir numaralı risk faktörü kemiğe ulaşan diyabetik ayak ülseridir. Bunu sırasıyla, 30 günden fazla süre geçmesine rağmen iyileşmeyen ülserler, nüks eden ülserler ve PVH izlemektedir. Başka bir çalışmaya göre, geçirilmiş amputasyon öyküsü en önemli risk faktörü olarak belirtilmiştir(76).

Diyabetik ayak enfeksiyonunda genellikle sistemik bulgular baş göstermez, şişlik, eritem ve sıcaklık artışı gibi lokal bulgular vardır. Ancak bu lokal bulgular da diyabetin genel sürecinde bulunan PVH, diyabetik polinöropati ve lökosit disfonksiyonu sebebiyle silinebilmektedir(67).

Diyabetik ayak infeksiyonlarının çoğunluğu yumuşak doku infeksiyonudur. Osteomiyelit ise %20 oranında görülür. Bunun yanında, infekte diyabetik ayak ülserlerinde %60 oranında osteomiyelit görülür. Ülser kemik çıkıntılarının üzerinde lokalizeyse, 1–2 hafta süresince iyileşmezse ve boyutları ile derinliği artıyorsa osteomiyelit olasılığı artar. “Sosis parmak” deformitesinin varlığı osteomiyelit olarak kabul edilebilir. Biyokimyasal bulgularda nötrofil yüksekliği ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliğinde yumuşak doku infeksiyonu, sedimentasyon yüksekliğinde ise osteomiyelit akla gelmelidir(67).

Klasik bulguların yanında radyolojik bulgular da varsa osteomiyelit tanısı konulabilir. Ancak osteomiyelit ilk 10 -20 günlük evrede radyolojik bulgu vermez. Bu evrede radyolojik tanıda lökosit işaretli İndium sintigrafisi (duyarlılığı %89 ve özgüllüğü %78), MR (duyarlılığı %90–100 ve özgüllüğü %83) ve halen tanı için “altın standart” olarak görülen kemik biyopsisi (duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %99) tanı açısından yardımcı olabilir(67).

Diyabetik ayak infeksiyonu bulunan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada, ilk başvuruda alınan mikrobiyolojik numunelerde %64 oranında bakteri üretilbildiği ve infeksiyonların %40 oranında çoklu mikroorganizmalardan kaynaklandığı tespit edilmiştir. İzole edilen mikroorganizmalardan %52’si gram (+), (Staphylococcus aureus %30, Enterococcus faecalis %10, streptococci %4), % 40’ı gram (-) çomak (enterobacter %23, Pseudomonas aeruginosa %10) olarak belirlenmiştir. S.aureus’a yönelik ko-trimaksazol, rifampin ve doksisisikline rezistan suşlara yönelik moksifloksasin; P.aeruginosa’a yönelik olarak kolistin (polimiksin E), rezistan suşlara yönelik siprofloksasin kullanımı tavsiye edilmektedir(77).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ ve EVRENİ

Kesitsel ve retrospektif olarak planlanan bu araştırmaya Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'ne bağlı Üst Kaynarca Diyabet Merkezi Podoloji Ünitesi'nde 01 Ocak 2018 ile 01 Ocak 2021 tarihleri arasında muayene olup Tip 2 DM tanısı olan, 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıklar gibi sosyodemografik özellikler ile beraber, kullandıkları farmakolojik tedaviler, kullandığı farmakolojik DM tedavi protokolü ve DM ile ilişkili rutin kan ve idrar tetkikleri gibi DM hastalığı ile ilişkili veriler geriye dönük olarak hastane bilgi sistemlerindeki dosyaları aracılığıyla taranmıştır. Tüm hastaların diyabetik ayak lezyonları ve bu hastalardaki diyabetik nöropati ve nöropati semptomlarının varlığı, hastaların podoloji ünitesi hasta muayene dosyası arşivinde bulunan podolojik muayene dosyaları üzerinden taranmıştır.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME ve DIŞLANMA KRİTERLERİ

Dahil olma kriterleri:

- Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'ne bağlı Üst Kaynarca Diyabet Merkezi Podoloji Ünitesi'ne başvuran hastalar
- 18 yaş ve üzeri olma
- Tip 2 DM tanısı olan hastalar
- En az 5 yıldır Tip 2 DM tanısı bulunan hastalar

Dışlama kriterleri:

- Ampütasyonu olan hastalar
- Bilinen nöromusküler hastalığı olan hastalar
- Gebeler

3.3. ÖRNEKLEM HESABI

Çalışmaya bilinmeyen evrende örneklem hesabı formülü ile %50 sıklık, %95 güven aralığı, %5 hata payı ve %10 veri kaybı göz önüne alınarak toplam 2440 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.



3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışmaya dahil edilen hastalar tek grup halinde retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

01 Ocak 2018 ile 01 Ocak 2021 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütü Kırdar Şehir Hastanesi'ne bağlı Üst Kaynarca Diyabet Merkezi Podoloji Ünitesi'nde muayene olan toplam 2440 tip 2 DM hastası çalışmamıza dahil edildi. Bu hastaların 103 (%5.9)'unun trigliserit düzeyi 400'ün üzerinde olduğundan, LDL değerleri hesaplanamamıştır ve bu veriler missing(kayıp) veri olarak kabul edilerek çalışmaya dahil edilememiştir. Bu hastaların 19(%0.8)'inin idrarda mikroalbümin değeri, 2(%0.1)'inin idrarda kreatinin değeri ve 21(%0.9)'unun idrarda mikroalbümin/kreatinin oranının değeri sistemde bulunmadığından bu veriler missing(kayıp) veri olarak kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilememiştir.

Diyabet merkezimizin podoloji ünitesinde podolojik muayenesi yapılan hastaların muayene bulguları, podoloğumuz tarafından hastaların ad, soyad,tc kimlik numarası ile birlikte kendine ait muayene dosyalarına not edilerek arşivlenmektedir. Podoloji ünitemizde vibrasyon testiyle hastaların derin duyu kaybı, monofilaman testiyle yüzeysel duyu kaybı, nöropati semptomlarının varlığı, immobilité durumları, kladikasyo ve nabız palpasyonu gibi dolaşımsal klinik durumları, ayrıca ülser, nasır, tinea pedis gibi diyabetik ayakta görülebilecek tüm ayak lezyonları podoloğumuz tarafından değerlendirilerek muayene bulguları hastanın muayene dosyasına not edilmektedir. 01 Ocak 2018 ile 01 Ocak 2021 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütü Kırdar Şehir Hastanesi'ne bağlı Üst Kaynarca Diyabet Merkezi Podoloji Ünitesi'nde muayene edilen 2440 hastanın muayene dosyaları incelenmiş, hastaların muayene bulguları taranarak istatistiksel olarak bilgisayar ortamında kaydedilmiştir. Nöropatiyi değerlendirmek amaçlı yapılan monofilaman ve biotensinometre testlerinin en az birinin pozitif olması, literatürde de belirtildiği üzere nöropati tanısı için yeterlidir ve tezin genel bilgiler bölümünde belirtilmiştir. Biotensinometre testinde ayağın herhangi bir noktasında titreşim algısı değeri 25'i geçtiğinde bu test pozitif kabul edilir. Bu iki testten en az biri pozitif olarak saptanan hastalarda nöropati pozitif olarak kabul edilmiştir ve çalışmamıza bu şekilde dahil edilmiştir.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıklar gibi sosyodemografik özellikler ile beraber, kullandıkları farmakolojik tedaviler, kullandığı farmakolojik DM tedavi protokolü, DM hastalığının değerlendirilmesinde poliklinik vizitlerinde rutin olarak kullanılan açlık kan glukozu, HbA1c gibi DM hastalığı ile ilişkili veriler geriye dönük hastane bilgi sistemlerindeki hasta dosyalarından taranmıştır. Bu verilerin ışığında, hastalarda diyabetik ayak lezyonlarının oranı ve diyabetik ayağın patogenezinde çok önemli bir yeri olan diyabetik nöropati ve onunla ilişkili olan faktörler istatistiksel olarak araştırılmıştır.

3.5. ÇALIŞMANIN HİPOTEZİ ve DEĞİŞKENLERİ

Çalışmanın hipotezi;

H0= Tip 2 DM hastalığı ile diyabetik ayak ve diyabetik nöropati arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H1= Tip 2 DM hastalığı ile diyabetik ayak ve diyabetik nöropati arasında anlamlı bir ilişki vardır.

Çalışmanın bağımlı değişkenleri diyabetik ayak lezyonlarının görülme oranı, diyabetik nöropati sıklığı ve nöropati semptomlarının görülme oranı olup bağımsız değişkenleri yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, kullandıkları farmakolojik tedaviler, kullandığı farmakolojik DM tedavi protokolü, açlık plazma glukozu değeri, HbA1c değeri, LDL değeri, HDL değeri, kreatinin değeri, trigliserit değeri ve c peptit değeridir.

3.6. ÇALIŞMA VERİLERİNİN ANALİZİ

Çalışma verilerinin analizi SPSS 17.0 programıyla yapılmıştır. Analizlerde tanımlayıcı ölçütlerden frekans, yüzde, sıklık, ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyrekler arası değer kullanılmıştır. Tüm değişkenlerin normal dağılım varsayımı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirilmiştir ve normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t test ve anormal dağılım gösteren değişkenler için Mann-Whitney U, Spearman korelasyon analizi, Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi amacıyla, ki-kare testi kullanılmıştır. Bütün analizlerde $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.7. ÇALIŞMANIN ETİK BOYUTU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 24.02.2021 tarihli ve 514/196/17 numaralı alınan etik kurul onayı Ek-3 ile sunulmuştur. Çalışmaya gönüllü olarak dahil olan katılımcılara çalışmayla ilgili bilgi verilmiş ve katılımcılar Aydınlatılmış Onam Formunu (Ek-2) okuyarak imzalamışlardır.

3.8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Katılımcıların eğitim durumlarının, medeni durumlarının ve sosyoekonomik durumlarının bilinmemesi bu parametrelerin diyabetik ayağı ve nöropatiyi değerlendirirken kullanılamamasına neden olmuştur ve bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı ise, hastaların daha önceden diyabetik ayak tanısı alıp almadıklarının bilinmemesidir.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 2440 hasta dahil edilmiş olup, hastaların yaş ortancası 57,0[14.0] yıl idi.Hastaların 1315(%53.9)'u kadın 1125(%46.1)'i erkek idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri tablo9 'da özetlenmiştir.

Tablo 9:Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	Medyan (çeyrekler arası aralık)
Yaş(yıl)	57,0[14.0]
cinsiyet	n (%)
kadın	1315(53.9)
erkek	1125(46.1)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 1521(%62.3)'ünde hipertansiyon, 1748(%71.6) 'sında hiperlipidemi ,165(%6.8)'inde hipotiroidi tanısı mevcut idi.Ayrıca hastaların 874(%35.8)'inde bunların dışında bir ek hastalık mevcut idi. Hastaların ek hastalıkları tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10 Katılımcıların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları

	n (%)
hipertansiyon	
var	1521(62,3)
yok	919(37.7)
hiperlipidemi	
var	1748(71.6)
yok	692(28.4)
hipotiroidi	
var	165(6.8)
yok	2275(93.2)
ek hastalık diğer	
var	874(35.8)
yok	1566(64.2)

Hastaların diyabet süreleri ortancası 10.0[6.0]yıl olarak saptanmıştır.Hastaların 2172(%89.0)'ı herhangi bir OAD(oral antidiyabetik) kullanmakta ve 996(%40.8)i herhangi bir insülin tedavisi almakta idi.Ayrıca hastaların 2197(%90.0)'ında diyabet dışı ek hastalıkları için ilaç kullanımı mevcut idi.Hastaların kullandıkları diyabet tedavi protokolü ve diyabet süresi tablo11 'de özetlenmiştir.

Tablo 11:Hastaların diyabet süresi ve kullandığı diyabet tedavi protokolü

	Medyan(çeyrekler arası aralık)
Diyabet süresi(yıl)	10,0[6,0]
	n(%)
OAD kullanımı	
Var	2172(89.0)
Yok	168(11.0)
İnsülin kullanımı	
var	996(40.8)
yok	1444(59.2)
Bazal insülin kullanımı	
var	426(17.5)
yok	2014(82,5)
İntensive ins. kullanımı	
var	403(16.5)
yok	2037(83.5)
Karışım insülin kullanımı	
var	167(6.8)
yok	2273(93.2)
Diyabet dışı ek ilaç kullanımı	
Var	2197(90.0)
Yok	243(10.0)

*Bazı hastalar birden fazla tedavi kullanmakta idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların HbA1c ortancası %8.5[3.1] ve açlık plazma glukozu 164[92] mg/dl olarak bulundu.Hastaların c peptit değeri ortancası 2.6[1.5] mg/dl, kreatinin değeri ortancası 0.7[0.3] mg/dl, total kolesterol değeri ortancası 213[63.0] mg/dl, trigliserit değeri ortancası 161.0[119.0] mg/dl, ldl değeri ortancası 130.0[50.0] mg/dl, hdl değerleri ortancası 45.0[13.0] mg/dl, idrarda mikroalbümin değerleri ortancası 15.5[40.0] mg/L, idrarda kreatinin değerleri ortancası 105.4[77.9] mg/dl, idrarda mikroalbümin/kreatinin değerleri ortancası da 13.6[37.5] mg/gr olarak

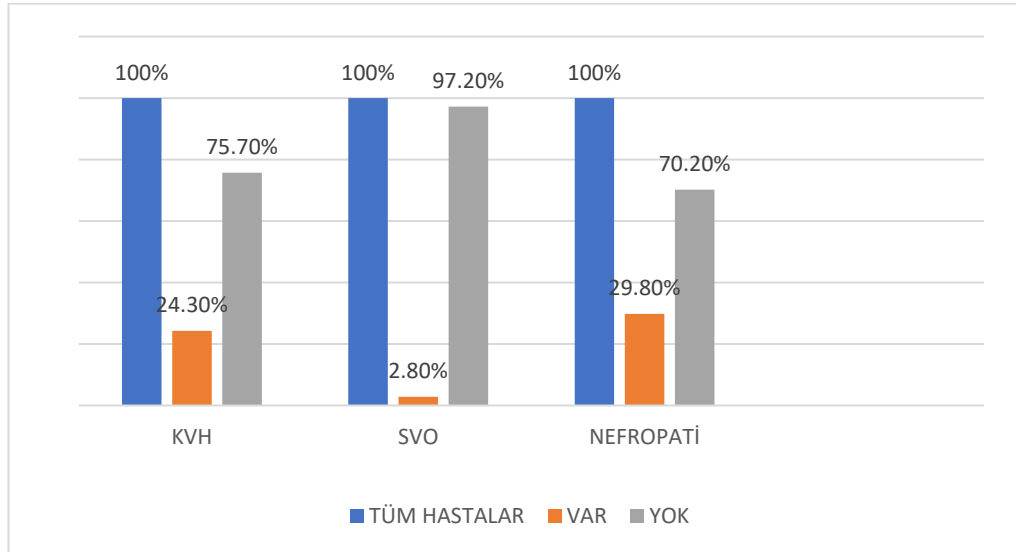
bulunmuştur. Çalışmaya katılan hastaların labaratuvar parametreleri tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12:Çalışmaya dahil edilen hastaların labaratuvar parametreleri

	n	%	Medyan(çaa)
APG(mg/dl)	2440	100,0	164,0[92.0]
HBA1C(%)	2440	100,0	8,5[3,1]
C PEPTİT(mg/dl)	2440	100,0	2,6[1.5]
CRE(mg/dl)	2440	100,0	0,7[0,3]
TOTAL K(mg/dl)	2440	100,0	213,0[63.0]
TG(mg/dl)	2440	100	161,0[119,0]
LDL(mg/dl)	2297	94,1	130,0[50.0]
HDL(mg/dl)	2440	100	45,0[13.0]
İDRARDA MICROALBUMİN(mg/l)	2421	99,2	15,5[40.0]
İDRARDA CRE(mg/dl)	2438	99,9	105,4[77.9]
İDRARDA MAC(mg/g)	2419	99,1	13,6[37,5]

Çalışmaya dahil edilen hastaların 128(%5.2)’sinde kanıtlı hipoglisemi saptanmıştır.Hastaların 726(%29.8)’inde nefropati, 592(%24.3)’inde kardiyovasküler hastalık ve 69(%2.8)’inde serebrovasküler hastalık tespit edilmiştir.Çalışmaya dahil edilen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarının sıklığı şekil 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1:Hastaların mikrovasküler komplikasyon oranı



Hastaların tümüne uzman podolog tarafından diyabetik ayak ile ilgili standardize eğitim verilmiştir.

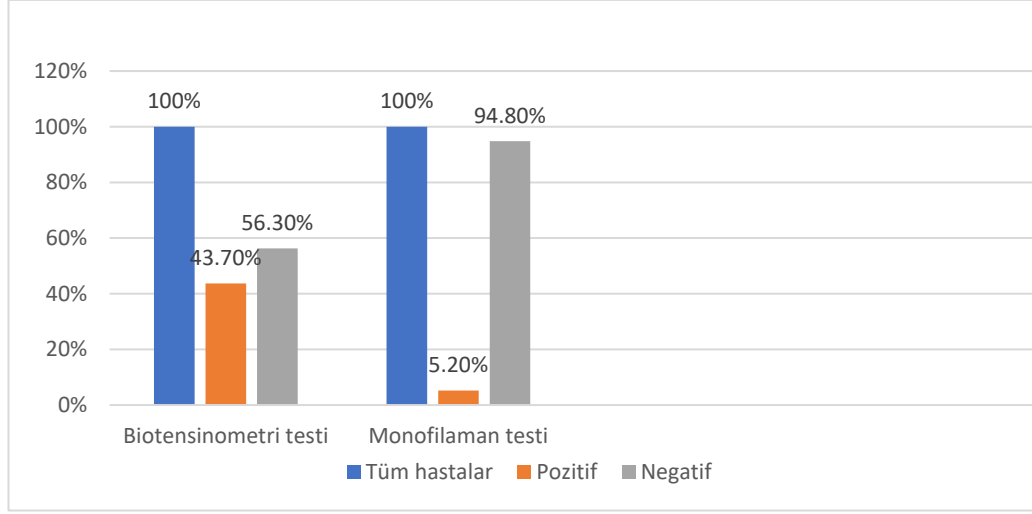
Çalışmaya katılan diyabet hastalarında saptanan ayak patolojileri tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13:Çalışmaya dahil edilen hastaların ayak patolojileri

	n	%
dolaşım semptomu	22	0,9
hiperemi	4	0,2
ısı artışı	4	0,2
ödem	22	1,1
onikomikoz	413	16,9
yanlış tırnak kesimi	76	3,1
diyabetik ayak ülseri	49	2,0
kuruluk	89	3,6
çatlak	22	0,9
tinea pedis	307	12,6
nasır	69	2,8
pençe parmak	7	0,3
Çekiç parmak	9	0,4
hallus vagus	156	6,4
mobilitede azalma	18	0,7
hallux rigidus	1	0,1
nasır tedavisi alanlar	8	0,3
Tırnak bakımı yapılanlar	753	30,9

Çalışmaya dahil edilen hastaların 705(%28.9)’ unda diyabetik nöropati semptomları saptanırken, 128(%5.2)’sinde monofilaman testi pozitif ve 1067(%43.7)’sinde biotensinometri testi pozitif saptanmıştır.Hastaların diyabetik ayak nörolojik değerlendirilmesi şekil 2’de özetlenmiştir.

Şekil 2:Çalışmaya dahil edilen hastaların nörolojik ayak değeriendirilmesi



Çalışmaya dahil edilen hastaları 1067(%43.7)'sinin monofilaman veya biotensinometre testlerinin en az biri pozitif saptanmıştır.Monofilaman testi pozitif olan tüm hastaların biotensinometri testi de pozitif saptanmıştır. Sadece nöropati semptomu olan hastaların arasında değerlendirme yapıldığında ise bu hastaların diyabet hastalarının 401(%56.)'sında monofilaman ve biotensinometre testlerinin en az biri pozitif saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen kadın hastaların 426(%60.4)'ünde ve erkeklerin 279(%39.6)'sında diyabetik nöropati semptomları saptanmıştır($p<0.001$).Bununla beraber kadınların 570(%53.4) ve erkeklerin 497(%46.6)'sında DNP(diyabetik nöropati) saptanmıştır($p=0,680$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri ve ek hastalıklarına göre DNS(diyabetik nöropati semptomu) ve DNP varlığı tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14:Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri ve ek hastalıklarına göre DNS ve DNP durumları

	DNS		p	DNP VARLIĞI		p
	yok	var		yok	var	
CİNSİYET			<0.001			0,680
ERKEK	846(%48.8)	279(%39.6)		628(%45.7)	497(%46.6)	
KADIN	889(%52.2)	426(%60.4)		745(%54.3)	570(%53.4)	
YAŞ(YIL)	57,0[14.0]	58,0[12.0]	<0,001	54,0[12.0]	62[12]	<0,001
HT VARLIĞI			<0,001			<0.001
YOK	705(%40.6)	214(%30.4)		635(%46.2)	294(%26.6)	
VAR	1030(%59.4)	491(%69.6)		738(%53.8)	783(%73.3)	
HL VARLIĞI			0,002			0,050
YOK	523(%30.1)	169(%24.0)		411(%29.9)	281(%26.3)	
VAR	1212(%69.9)	536(%76.0)		962(%70.1)	786(%73.7)	
HİPOTİROİDİ			0,594			0,001
YOK	1621(%93.4)	654(%92.8)		1260(%91.8)	1015(%95.1)	
VAR	114(%6.6)	51(%7.2)		113(%8.2)	52(%4,9)	

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan DNP pozitif saptanan hastaların DM yaşı ortancası 11[8] yıl, DNP negatif saptanan hastaların DM yaşı ortancası 8[6] olarak hesaplandı.DNP pozitif saptanan hastaların akş ortancası 171[94] mg/dl, DNP negatif saptanan hastaların akş ortancası da 160[92] mg/dl idi.Hastaların DM yaşı ve kan sonuçlarıyla DNP durumlarının kıyaslaması tablo 15’de belirtilmiştir.

Tablo 15:Hastaların DM yaşı ile kan sonuçlarının DNP durumları ile kıyaslanması

	DNP +	DNP -	P
Hba1c(%)	8,6[2.9]	8,3[3]	<0.001
AKŞ(mg/dl)	171[94]	160[92]	0,001
C peptit(mg/dl)	2,46[1.54]	2,65[1.43]	<0.001
DM yaşı(yıl)	11[8]	8[6]	<0.001
CRE(mg/dl)	0,75[0.28]	0,71[0.23]	<0.001
TK(mg/dl)	211[64]	216[62]	0,89
TG(mg/dl)	161[117]	160[122]	0,92
LDL(mg/dl)	127[53]	131[51]	0,036
HDL(mg/dl)	45[14]	45[13]	0,515

TK:total kolesterol TG:trigliserit akş:açlık kan şekeri CRE:kreatinin hba1c:hemogloblin a1c

5.TARTIŞMA

Diyabet, insülin yetersizliği veya insülin kullanımındaki defektler sebebiyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterli bir biçimde yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik, metabolik temelli bir hastalıktır(1). Obezite ve durağan hayatın da etkisiyle tip 2 DM görülme sıklığı zamanla artma eğilimindedir(3). Diyabet günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul görmektedir. Dünya genelindeki artışla beraber ülkemizde de görülme sıklığı ve hasta sayısı da hızlı bir biçimde artmaktadır. Bulaşıcı olmadığı hâlde salgın yapan bu hastalık tüm ülkelerde genellikle erişkin yaş grubunu etkilemekte olup, doğrudan ve dolaylı etkileri ile sağlık sistemlerini ve toplumsal yaşamı tehdit etmektedir(1). Diyabet tedavisinde zamanla oral antidiyabetiklerin (OAD) ve insülinlerin keşfedilip kullanılmasıyla birlikte hastaların yaşam sürelerinin belirgin olarak uzadığı tespit edilmiştir. Bu sebeple, diyabetli yaşam süresinin artmasına bağlı gelişen, kronik komplikasyonlarının görülme sıklığı zamanla artmıştır.Bu komplikasyonlar ise diyabetik hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (5).

Diyabetin kronik komplikasyonlarından biri de diyabetik ayaktır. Bu durum hastaları hem morbidite hem de mortalite açısından ciddi bir biçimde tehdit etmektedir(7).Diyabet tedavisi için yapılan sağlık harcamaları %60–70 oranında kronik komplikasyonlar, %20–40 oranında diyabetik ayak sorunları için yapılmaktadır (64). İngiltere’de 2010–2011 yılları arasında yapılmış olan bir araştırmada, ulusal sağlık giderlerinin %0,6’sının (580 milyon sterlin) diyabetik ayak sorunları için kullanıldığı belirtilmiştir.Hastada diyabetik ayak ülseri bulunması, hospitalizasyon süresini 2,5 kat uzamaktadır(78).Ülkemizde yakın dönemde diyabet hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada, ayak ülseri bulunanların ortalama maliyetinin, bulunmayanlara kıyasla iki kat daha fazla olduğu belirlenmiştir(79).

Diyabetik ayak patolojisinin ardında yatan başlıca risk faktörlerinden biri de periferik nöropatidir.Tip 2 DM hastalarının yarısında mevcuttur ve ayak ülserlerinin %60’ından fazlasına sebep olmaktadır(64).Nöropatinin ağırlığı arttıkça, ayak ülserlerinin görülme oranı da artmaktadır(8).

Bu çalışmada Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Üst Kaynarca Diyabet Merkezinde bulunan podoloji ünitesinde podolojik muayene olan tip 2 DM hastalarının muayene bulguları incelenmiş, tip 2 DM hastalığında ciddi bir komplikasyon olan diyabetik ayak oranının belirlenmesi ve diyabetik ayağın patogenezinde çok önemli bir yeri olduğu bilinen diyabetik nöropati ile ilgili ilişkili faktörlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya podoloji ünitemizde 01.01.2018 ve 01.01.2021 tarihleri arasında muayene olmuş toplam 2440 tip 2 DM hastası kabul edilmiş olup hastaların yaş ortancası 57[14] yıl olarak bulunmuştur. Cinsiyet açısından baktığımızda 1315(%53.9)'u kadın ve 1125(%46.1)'i erkek hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda cinsiyet ile diyabetik nöropati arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamızda DNP saptanan hastaların %53.4'ünün kadın, %46.6'sının erkek olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyet açısından baktığımızda, cinsiyet ile DNP arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.680$). Literatürde cinsiyet ile DNP arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde cinsiyet ile DNP arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.755$) (80). Booya ve arkadaşlarının 79'u kadın ve 31'i erkek olmak üzere 110 diyabet hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada, Michigan Nöropati Skorlaması kullanılarak DNP ile ilişkili faktörler incelenmiş ve bizim çalışmamızdan farklı olarak erkek cinsiyet ile DNP arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.04$) (81). Bizim çalışmamızda DNP ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamasının sebebi, Booya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı bir biçimde çalışmaya dahil edilen hastalarındaki erkek ve kadın oranının birbirine çok daha yakın olması olabilir. Çalışmamızda ayrıca DNS (diyabetik nöropati semptomu) ile cinsiyet arasındaki ilişki de araştırılmıştır. DNP'nin aksine, çalışmamızda kadın cinsiyet ile DNS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.001$).

Çalışmamızda yaş ile DNP arasındaki ilişki araştırılmıştır. DNP tespit edilmeyen hastaların yaş ortancası 54[12] yıl, DNP tespit edilen hastaların ise yaş ortancası ise 62[12] yıl olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda yaş ile DNP sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.001$). Literatürde yaş ile DNP arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Ertur E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada,

bizim çalışmamıza benzer bir şekilde yaş ile DNP sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p=0.001$)(82).DNP ile yaş arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir başka çalışma ise, Hindistan’da 2002 yılında 1000 adet tip 2 DM hastası üzerinde yapılan Ashok çalışmasıdır(83).Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, yaş ile DNP sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p<0.001$).

Çalışmamızda HT ile DNP arasındaki ilişki araştırılmıştır.Çalışmamızda DNP saptanan hastaların 783(%73.3)’ünde HT tanısı bulunmaktayken, DNP saptanmayan hastaların 738(%53.8)’inde HT tanısı bulunmakta idi.Çalışmamızda HT varlığı ile DNP sıklığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir($p<0.001$).Literatürde HT ile DNP sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur.Forrest KY ve arkadaşlarının DNP ile ilişkili faktörleri araştırmak amacıyla 453 hasta ile yaptığı retrospektif dizaynli bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde HT ile DNP arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p<0.001$)(84).Tesfaye ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, DNP ile ilişkili faktörleri ortaya koymak amacıyla Avrupa’da 31 farklı diyabet kliniğinden 3250 hasta üzerinde retrospektif bir çalışma yapılmıştır(85).Bu çalışmada sistolik hipertansiyon ile DNP arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına karşın($p=0.03$), diyastolik hipertansiyon ile DNP arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0.95$).Bizim çalışmamızda HT tanısı alan hastaların sistolik ve diyastolik tansiyon durumları birbirinden farklı bir şekilde değerlendirilememiştir.Bunun sebebi, diyabet merkezimize başvuran hastaların ilk başvurularında HT tanısı mevcut ise, bu tanıyı genellikle önceden almış olmaları ve bu sistolik-diyastolik tansiyon profillerinin bilinmemesidir.Yaptığımız çalışmada ayrıca HT varlığı ile diyabetik nöropati semptomu görülme sıklığı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p<0.001$).

Çalışmamızda hiperlipidemi ile DNP sıklığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.DNP varlığı pozitif saptanan hastaların 281(%26.3)’ünde hiperlipidemi saptanırken, DNP varlığı negatif saptanan hastaların ise 411(%29.9)’unda hiperlipidemi saptanmıştır.Çalışmamızda hiperlipidemi ile DNP sıklığı arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur($p=0.050$).Literatürde DNP sıklığı ile hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur.Tamer A. ve arkadaşlarının 191 tip 2 DM hastası üzerinde elektromiyografi testini kullanarak yaptığı prospektif bir

çalışmada, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde hiperlipidemi ile DNP sıklığı arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur($p>0.05$)(86).

Çalışmamızda ayrıca hiperlipidemi ile DNS sıklığı arasındaki ilişki de araştırılmıştır. DNS pozitif saptanan hastaların 536(%76.0)'unda hiperlipidemi bulunduğu tespit edilmiştir. DNS negatif saptanan hastaların ise 1212(%69.9)'unda hiperlipidemi tespit edilmiştir. Çalışmamıza göre hiperlipidemi ile DNS sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p=0.002$). Literatürde hiperlipidemi ile DNS sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Semra Ö. ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, 110 hasta üzerinde total nöropati skoru ve emg testi kullanılarak hiperlipidemi ile DNS arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre, nöropatik ağrısı olan ve olmayan grup arasında lipit düzeyleri kıyaslanmıştır. Bu çalışmada, iki parametre arasında istatistiksel ilişki bulunmadığı, ancak ağırlı diyabetik nöropatisi ve pozitif duysal semptomları olan hastalarda lipit düzeyleri, özellikle de trigliserit düzeyleri yüksek bulunmuştur. Çalışmada, bulguların bu konuyla ilgili olarak ileri araştırmalar gerektirdiği bildirilmiştir(87).

Çalışmamızda hipotiroidi varlığı ile DNP sıklığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. DNP pozitif bulunan hastaların 52(%4.9)'unda hipotiroidi tespit edilmiştir. DNP negatif olan hastaların ise 113(%8.2)'sinde hipotiroidi tespit edilmiştir. Çalışmamıza göre hipotiroidi varlığı ile DNP sıklığı arasında ters anlamlı ilişki bulunmuştur($p=0.001$). Literatürde hipotiroidi ile DNP arasındaki ilişkiyi araştıran benzer çalışmalar mevcuttur. Sara R. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hipotiroidi ile hastalardaki nöropati şiddetini araştırmak amacıyla 49'u subklinik hipotiroidi tanılı ve 105'i de ötiroid olmak üzere 154 tip 2 DM hastası üzerinde prospektif bir çalışma yapılmıştır(88). Çalışmanın sonuçlarına göre, subklinik hipotiroidi olan hasta grubunda, ötiroid olan gruba göre orta dereceli nöropati şiddeti görülme oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p=0.005$). Bu çalışmanın sonuçları, bizim çalışmamızla örtüşmemektedir. Bizim çalışmamızdaki farklılığın nedeni, diyabet merkezimize başvuran hipotiroidi tanılı hastalara tiroid replasman tedavisi uygulanması ve bu hastaların zamanla ötiroid hale gelmesi olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların diyabetik ayak ülseri oranı %2 bulunmuştur. Totbid dergisinde 2013 yılında yayınlanan bir derlemeye göre, diyabet

hastalarındaki diyabetik ayak ülseri sıklığının %2.5 ile %10.7 arasında olduğu tahmin edilmektedir(67).Çalışmamıza dahil edilen hastaların diyabetik ayak sıklığı literatüre göre tahmin edilen oranın altında çıkmıştır.Bunun sebebi, podoloji ünitemizde takip edilen hastaların tamamına podoloğumuz tarafından diyabetik ayak eğitimi verilmesi ve takiplerinin düzenli yapılması olabilir.

Çalışmamızda açlık kan şekeri(AKŞ) ile DNP arasında anlamlı ilişki bulunmuştur($p=0.001$).AKŞ ile DNP arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur.Davis TM ve arkadaşlarının 1237 hasta ile yaptığı bir çoklu regresyon analiz çalışmasında bizim çalışmamıza benzer bir şekilde AKŞ ile DNP arasındaki ilişki kıyaslanmış ve anlamlı olarak bulunmuştur($p=0.001$).Yine aynı çalışmada diyabet süresi ile DNP arasındaki ilişki de kıyaslanmış ve anlamlı bulunmuştur($p=0.001$).Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde diyabet süresi ile DNP arasındaki ilişki kıyaslanmış ve anlamlı ilişki bulunmuştur($p<0.001$).

Çalışmamızda HbA1C değeri ile DNP sıklığı arasındaki ilişki araştırılmış ve anlamlı bulunmuştur($p<0.001$).HbA1c değeri ile DNP sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur.Ahmet Y. ve arkadaşlarının 50 hasta üzerinde emg testi kullanarak diyabetik nöropatili hastalarda nöropati şiddetini araştırmaya yaptığı bir çalışmaya göre, hastaların HbA1c değerleri ortalamasıyla nöropati şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p=0.007$)(90).Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamız ile örtüşmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'ne bağlı Üst Kaynarca Diyabet Merkezine bağlı podoloji ünitesinde muayene olan tip 2 DM tanılı hastaların diyabetik ayak oranı ve diyabetik ayağın patogeneğinde önemli bir yeri olan diyabetik nöropati ile ilişkili faktörleri araştırmak amaçlanmıştır.

Araştırma sonucunda;

- Çalışmaya tek grup halinde toplam 2440 tip 2 DM hastası kabul edilmiş olup hastaların yaş ortancaları 57[14] yıl olarak saptanmıştır.
- Çalışmaya dahil edilen hastalardaki diyabetik ayak ülseri oranı %2 olarak hesaplanmıştır.Bu oran literatüre göre tahmin edilen oranın altındadır.Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalarda bulunan diyabetik nöropati oranı %43.7 idi.
- Çalışmaya dahil edilen erkek hastalardaki diyabetik nöropati oranı %46.6 iken kadınların diyabetik nöropati oranı %53.4 idi.DNP açısından kadın ve erkek cinsiyet arasından anlamlı fark tespit edilemedi($p=0.680$).Ancak DNS açısından kadın ve erkek cinsiyet kıyaslandığında, kadın cinsiyette nöropati semptomu görülme oranı anlamlı derecede yüksek idi($p<0.001$).
- HT ile DNP sıklığı arasında anlamlı ilişki bulundu($p<0.001$).Aynı şekilde, HT ile DNS görülme sıklığı arasındaki ilişki de anlamlı idi($p<0.001$).
- HL ile DNP arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı, ancak sınırda anlamsız idi($p=0.50$).HL ile DNS arasında ise anlamlı ilişki bulundu($p=0.002$).
- Yaş ile hem DNP hem de DNS arasında anlamlı ilişki bulundu(sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$).
- Hipotirodi ile DNP arasında ters ilişki bulundu($p<0.001$).Ancak , hipotirodi ile DNS arasındaki ilişki anlamlı değil idi($p=0.594$).
- Açlık kan şekeri ile DNP arasında anlamlı ilişki tespit edildi($p=0.001$).
- Diyabet yaşı ile DNP arasında anlamlı ilişki tespit edildi($p<0.001$).
- HbA1c değeri ile DNP arasında anlamlı ilişki tespit edildi($p<0.001$).

Araştırmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda;

- HT tanılı diyabet hastalarında HT ile hem DNP hem de DNS arasında anlamlı ilişki bulunması, bu hastalardaki tansiyon regülasyonunun DNP ve DNS gelişimini önlemede ne kadar önemli olduğunu göstermiştir.
- HL ile DNP arasındaki ilişki anlamlı bulunmamasına rağmen sınırda anlamsız idi. Bu nedenle, DM hastalarında lipid profilinin kontrol altında tutulmasının önemli olduğu söylenilebilir. Ayrıca HL ile DNS arasında anlamlı ilişki bulunması, bu hastalardaki antihiperlipidemik tedavinin semptom kontrolündeki önemini vurgulamaktadır.
- Araştırmamızda yaş ile hem DNP hem de DNS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu da DM hastalarında yaş ilerledikçe hem DNP gelişimini önlemek hem de semptom kontrolünü sağlamak açısından nöropati taramalarının sıklaştırılması gerektiğini vurgulamaktadır.
- DM hastalarında kronik hastalıkların tedavisi ve kontrolü, hastalardaki DNP gelişiminin önlenmesinde önemli bir yere sahiptir.
- Araştırmamızda diyabet hastalarındaki diyabetik ayak ülseri oranının literatüre göre tahmin edilenin altında bulunması, hastalara verilen diyabetik ayak eğitiminin ve hastaların bu konuda düzenli olarak takip edilmesinin önemini vurgulamaktadır.
- Araştırmamızda hem AKŞ hem de HbA1c değeri ile DNP sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuç, DM hastalarındaki glisemik kontrolün DNP'den korunmadaki önemini vurgulamaktadır.
- Araştırmamızda DM yaşı ile DNP sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Araştırmamızdan elde edilen bu sonuç, DM hastalarında diyabet süresi ilerledikçe nöropati açısından kontrollerin sıklaştırılması gerektiğini vurgulamaktadır.

KAYNAKÇA

1. Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31, 1-6.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38:8-16
3. Federation, I. D. (2021). IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium. 2021.
4. Bakanlığı, T. S., & Kurumu, H. S. (2014). Türkiye diyabet programı 2015-2020. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Yayın, (816), 13.
5. Garber AJ: Diabetes Mellitus “Internal Medicine, editör: Stein JH, Mosby-Year Book, St. Louis, Missouri, sayfa:1391-92”, 1994.
6. Koloğlu S. Diabetes mellitus. Temel ve klinik endokrinoloji. 1.nci baskı. Medical network ve Nobel. Ankara 1996. P:367-386.
7. Özkan Y, Çolak R, Demirdağ K, Yıldırım A, Özalp G, Koca S. Diyabetik Ayak Sendromlu 142 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin*. 2004; 2: 191-195.
8. Gülman B. Diyabetik Ayak. *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Dergisi)* 2003; 2(1-2): 34-36.
9. Boulton AJM. The diabetic foot. *Med Clin North Am*. 1988; 72: 1513–30.
10. Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S et al (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-15.
11. Satman, İ., & Grubu, T. Ç. (2010). TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH Kongresi, 13,17.
12. Oğuz, A. (2018). The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayın Organidir*, 46(7), 613-623.
13. TEKHARF2017, Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük, Prof. Dr. Altan Onat, Editör, Logos Yayınevi, İstanbul, ss.262-275, 2017 Erişim tarihi: 16.11.2021.
14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020
15. Lakhtakia, R. (2013). The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 13(3), 368.
16. Vecchio, I., Tornali, C., Bragazzi, N. L., & Martini, M. (2018). The discovery of insulin: an important milestone in the history of medicine. *Frontiers in endocrinology*, 9, 613.
17. Sapra, A., & Bhandari, P. (2019). Diabetes mellitus.
18. Doğan, D. (2008). Tip 2 Diyabetli Hastalarda Eğitim Düzeyi İle Diyabet Başlangıç Yaşı, Vücut Kitle İndeksi, HbA1C Düzeyi Ve Mikroanjiyopatik Komplikasyonların Karşılaştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*.
19. Uygur, M. M., & Yavuz, D. G. (2017). Diyabet tanısı ve sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*, 3(3), 120-129.
20. UÇAR, U. D. A. Çocukluk Çağında Tip 1 Diyabet. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 8(6), 22-32.

21. Tanrıverdi, M. H., Çelepkolu, T., & Aslanhan, H. (2013). Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri. *Journal of Clinical & Experimental Investigations*, 4(4).
22. Scheen, A. J. (2003). Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clinica Belgica*, 58(6), 335-341.
23. Lasaridis AN, Sarafidis PA. Diabetic nephropaty and antihypertensive treatment: what are the lessons from clinical trials. *Am J Hypertens* 2003;16:689-697.
24. Arıkoğlu, H., & Kaya, D. E. (2015). Tip 2 diyabetin moleküler genetik temeli; Son gelişmeler. *Genel Tıp Dergisi*, 25(4).
25. KARAKURT, F., ÇARLIOĞLU, A., KASAPOĞLU, B., & GÜMÜŞ, İ. İ. (2009). Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi*, 26(3), 134-138.
26. Altuntas, Y., Öztürk, F. Y. (2015). Prediyabetin Önemi ve Tedavi Yaklaşımı. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 49(4), 238.
27. ÖNMEZ, A. (2017). Diabetes mellitus' ta mikrovasküler komplikasyonların yönetimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(2), 117-119.
28. He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:215-38.
29. Panzer C, Bricke A, Ruderman N. Prevention of type 2 diabetes and its macrovascular complications: whom, when, and how should we treat? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003;10:229-36.
30. Papatheodorou, K., Papanas, N., Banach, M., Papazoglou, D., & Edmonds, M. (2016). Complications of diabetes 2016. *Journal of diabetes research*, 2016.
31. Gelen, B., GELEN, A. K., Denizli, R., & Teslime, A. Y. A. Z. Makrovasküler Komplikasyon Gelişen Diyabetik Hastalarda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 4(2), 121-128.
32. . Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol Rev* 2011;19:60-5
33. Marso, S. P., & Hiatt, W. R. (2006). Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(5), 921-929.
34. American Heart Association A. H. (2011) Heart and stroke statistical update
35. Ergul, A., Kelly-Cobbs, A., Abdalla, M., & C Fagan, S. (2012). Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 12(2), 148-158.
36. Vithian, K., & Hurel, S. (2010). Microvascular complications: pathophysiology and management. *Clinical medicine*, 10(5), 505.
37. Kerimoğlu, H., & HB, T. (2018). Diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödeminde patogenez. *Güncel Retina*, 2(2), 94-101.

38. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
39. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(8):902-16.
40. Fiçioğlu C, Aydın A, Hakan M, Kiziltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Türk J Pediatr*. 1994; 36(2): 97-104.
41. Sloan, G., Shillo, P., Selvarajah, D., Wu, J., Wilkinson, I. D., Tracey, I., ... & Tesfaye, S. (2018). A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes research and clinical practice*, 144, 177-191.
42. Ünal, E., Akan, O., & Üçler, S. (2015). Diyabet ve nörolojik hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(ek sayı), 45-51.
43. Said G. Diabetic neuropathy-A Review. *Nat Clin Prac Neurol* 2007;3:331-340.
<http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0504>
44. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15(18): 2721-31.
45. Ziegler D, Ametov A, Barinov A. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006; 29(11): 2365-70.
46. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. *Atlanta, GA: US department of health and human services, centers for disease control and prevention*, 201(1), 2568-2569.
47. Barfacker, L., Kuhl, A., Hillisch, A., Grosser, R., Figueroa-Perez, S., & Heckroth, H. Discovery of BAY 94–8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *Chem Med Chem*. 2012; 7 (8): 1385–1403.
48. Keri, K. C., Samji, N. S., & Blumenthal, S. (2018). Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 8(4), 200-207.
49. Adler, A. I., Stevens, R. J., Manley, S. E., Bilous, R. W., Cull, C. A., Holman, R. R., & UKPDS Group. (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*, 63(1), 225-232.
50. Tabaei, B. P., Al-Kassab, A. S., Ilag, L. L., Zawacki, C. M., & Herman, W. H. (2001). Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy?. *Diabetes care*, 24(9), 1560-1566.
51. TURK DİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2021.
52. Turan, E., & Kulaksızoğlu, M. (2015). Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(ek sayı), 86-94.
53. KESER, A. G. M. G., & UNUTMAZ, U. D. E. (2019). Obez Diyabetik Bireylerin Tıbbi Beslenme Tedavisi Planlarında Yağ ve Protein. *Klinik Tıp Bilimleri*, 7(3), 1-5.

54. Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, et al. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr.*2004;23:5-
55. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.*2001;285:2486-97
56. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.*2014;37(10):2864–83
57. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*'de. Ed. Gardner DG, Shoback D. 9. baskı. California, The McGraw Hill Companies, 2011; 612-617.
58. Gurnell M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and hyperglycemic agents in type 2 diabetes. In: Khan CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ(eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 687-710.
59. Karahan, İ., Çağar, A. L. P., & Güngüneş, A. (2018). Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 10(3), 381-385.
60. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E et al: Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta- analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014, 16:984-93.
61. Clar C, Gill JA, Waugh N: Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ open* 2012;2:e001007
62. Hamaty, M. (2011). Insulin treatment for type 2 diabetes: when to start, which to use. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 78(5), 332-342.
63. Dinççağ, N. İnsülin tedavisi.
64. Denizeri, S. B., & Satman, İ. (2015). Diyabetik ayak etiyopatogenezi ve bir toplumsal sorun olarak diyabetik ayak. *TOTBİD Dergisi*.
65. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, Apelqvist J. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52(3):398–407.
66. Topalan M, Önel D. Yara iyileşmesi. İçinde: Topalan M, Aktaş Ş, editörler. Güncel yönleriyle kronik yara. Ankara: Aygöl Ofset Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.; 2010. p.1–26
67. Durakbaşı, M. O. Diyabetik ayak: Patogenez, klinik tablolar ve tedavileri, eş zamanlı hastalıklar.
68. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, LeMaster JW, Mills JL Sr, Mueller MJ, Sheehan P, Wukich DK; Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Endocr Pract* 2008;14(5):576–83.
69. 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(2):157–62.

70. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008;51(5):747–55.
71. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004; 20 (Suppl. 1): S90-5.
72. Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet* 2005;366(9502):2058–61.
73. Brodsky JW. The diabetic foot. In: Coughlin MJ, Mann RA, editors. *Surgery of the foot and ankle. Eichenholtz classification*; 7th ed. St. Louis: Mosby; 1999. p.895–969.
74. Jeffcoate WJ. Charcot neuro-osteotropy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 Suppl 1:S62–5.
75. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(6):1288–93.
76. . Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors. *J Diabetes Complications* 2005;19(2):107–12.
77. Tascini C, Piaggese A, Tagliaferri E, Iacopi E, Fondelli S, Tedeschi A, Rizzo L, Leonildi A, Menichetti F. Microbiology at first visit of moderate-to-severe diabetic foot infection with antimicrobial activity and a survey of quinolone monotherapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(1):133–9.
78. Kerr M, Rayman G, Jeffcoate WJ. Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England. *Diabet Med* 2014;31(12):1498–504.
79. Keskek SO, Kirim S, Yanmaz N. Estimated costs of the treatment of diabetic foot ulcers in a tertiary hospital in Turkey. *Pak J Med Sci* 2014;30(5):968–71.
80. Kaplan, Y., Kurt, S., Karaer Ünaldi, H., & Erkorkmaz, Ü. (2014). Risk Factors For Diabetic Polyneuropathy. *Noro psikiyatri arsivi*, 51(1), 11–14. <https://doi.org/10.4274/npa.y6303>
81. Booya, F., Bandarian, F., Larijani, B., Pajouhi, M., Nooraei, M., & Lotfi, J. (2005). Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. *BMC neurology*, 5(1), 1-5.
82. ERTUR, E., KESKİNLER, M. V. K., ÇAKIR, İ. B. Ç., ERBAKAN, A., & Aytekin, O. G. U. Z. (2020). Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik periferik nöropati sıklığı, ilişkili faktörler ve farkındalık durumunun değerlendirilmesi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 180-185.
83. Ashok, S., Ramu, M., Deepa, R., & Mohan, V. (2002). Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes centre in South India. *Japi*, 50, 546-50.
84. Forrest, K. Y., Maser, R. E., Pambianco, G., Becker, D. J., & Orchard, T. J. (1997). Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes*, 46(4), 665-670.

85. Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S. E., Ward, J. D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., ... & Fuller, J. H. (2005). Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *New England Journal of Medicine*, 352(4), 341-350.
86. Tamer, A., Yildiz, S., Yildiz, N., Kanat, M., Gunduz, H., Tahtaci, M., & Celebi, H. (2006). The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: a single-center experience. *Medical principles and Practice*, 15(3), 190-194.
87. Mungan Öztürk, S., Şahin, Ş., & Kızıltan, M. (2010). Ağrılı diyabetik polinoropati ile hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi ilişkisi. *Türk Geriatri Dergisi*, 13(2), 73-78.
88. Reshdat, S., Mehri, M., Pourkalhor, S., Najmaldin, A., & Foroutan, M. (2022). Relationship between subclinical hypothyroidism and distal-symmetric diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus referred to Kosar Hospital in Semnan and related indicators in 2019-2020. *Journal of family medicine and primary care*, 11(4), 1361–1368. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_1262_21
89. Davis, T. M. E., Yeap, B. B., Davis, W. A., & Bruce, D. G. (2008). Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*, 51(4), 562-566.
90. Yıldırım, A., Avcı, H. K., Güngen, B. D., Yağız, O., Saçak, Ş., & Polat, H. (2014). Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda HbA1c seviyesi ile distal simetrik polinöropati şiddeti arasındaki ilişki. *İstanbul Medical Journal*, 15(3), 175-177.