



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**DİYABETİK AYAK ÜLSERLİ HASTALARDA PROFİLİN-1
DÜZEYLERİNİN PERİFERİK ARTER HASTALIĞI İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Veysel ALTINYAPRAK

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KARAASLAN
Prof. Dr. Tefik SABUNCU

ŞANLIURFA
2024

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK AYAK ÜLSERLİ HASTALARDA PROFİLİN-1
DÜZEYLERİNİN PERİFERİK ARTER HASTALIĞI İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Veysel ALTINYAPRAK

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KARAASLAN
Prof. Dr. Tefik SABUNCU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Kurulu tarafından 27.10.2023 tarih ve 23062 protokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA
2024

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimi sürecinde, bana öğrettikleri, ve katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, beraber çalışmaktan keyif aldığım Diyaliz, Dahiliye Yoğun Bakım ekibi ve adını saymadığım tüm hastane personellerine, tez yazımda bana, her konuda yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Karaaslan'a ve çalışma arkadaşım Uzm. Dr. İbrahim Bayhan'a katkı ve emekleri için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen, bu zorlu süreçte sorumluluklarını arttırdığım halde, yine de her şeye yetişmeye çalışan, beraber zorluklara göğüs germeye çalıştığımız hayattaki en büyük destekçilerimden ve kardeşi olarak gururlandığım abim Mesut Altınyaprak ve kardeşlerime

Eğitim sürecinin bana katabileceği en güzel insan, her haliyle hayranlık duyduğum, yarınlarıma umut olup yaşama hevesim olan, kötü günlerimde başucumdan ayrılmayıp sevgisini ve ilgisini eksik etmeden her koşulda destek olup yanımda olan ve fedakarlıktan kaçınmayarak sevgisini esirgemeyen gelecek hayalleri kurduğum sevgili Zilan Şahin'e

İçimde bir burukluk olarak kalan, bugünlere getiren ve hayattaki en büyük şansım olan adını her daim yüreğimde taşıyacağım, ellerinin ve yüreğinin sıcaklığını özlediğim biricik anneme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Veysel ALTINYAPRAK

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Prevelans	3
2.3. Sınıflandırma	3
2.3.1. Tip 1 DM	3
2.3.2. Tip 2 DM	4
2.3.3. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)	4
2.3.4. DM'nin Semptom ve Bulguları	4
2.4. DM'nin Tanı Kriterleri ve Algoritması	5
2.5. Dm'nin Komplikasyonları	5
2.5.1. DM Akut Komplikasyonları	6
2.5.1.1. Hipoglisemi	6
2.5.1.2. Diyabetik Ketoasidoz	7
2.5.1.3. Hiperozmalar Hiperglisemik Durum	7
2.5.1.4. Öglisemik diyabetik ketoasidoz	7
2.5.1.5. Laktik Asidoz	8
2.6. Dm'nin Mikrovasküler Komplikasyonları	8
2.6.1. Diyabetik Nefropati	8
2.6.2. Diyabetik Retinopati (DRP)	10
2.6.3. Diyabetik Nöropati	11
2.7. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları	12
2.7.1. Periferik Arter Hastalığı	12
2.7.1.1. Epidemiyoloji	12

2.7.1.2. Risk Faktörleri	12
2.7.1.3. Semptom ve bulgular	14
2.7.1.4. Tanı	14
2.7.1.5. PAH sınıflandırma	15
2.7.1.6. Tedavisi	16
2.8. Diyabetik Ayak Ülseri	16
2.8.1. Tanımı	16
2.8.2. Risk Faktörleri	16
2.8.3. Prevalans	17
2.8.4. Önemi	17
2.8.5. Sınıflandırma	18
2.8.6. Klinik Değerlendirme ve tedavisi	19
2.9. Profilin-1	20
2.9.1. Pfn-1 Ve Aterosklerotik Süreç	20
3. METOD VE MATERYAL	23
3.1. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	32
7. KAYNAKLAR	33
8. EKLER	41
Ek-1: Etik Kurul Kararı	41
Ek-2: Turnittin Raporu	42

Tablo-1: DM tanı kriterleri	5
Tablo-2: DM'nin akut ve kronik komplikasyonları	6
Tablo-3: DBH Risk Faktörleri	9
Tablo-4: PAH için risk faktörleri	13
Tablo-5: PAH tanısı için ABKİ değerleri	14
Tablo-6: Fontaine Evreleme Sistemi ve Rushferd Sınıflaması	15
Tablo-7: Diyabetik ayak ülseri risk faktörleri	17
Tablo-8: Meggitt-Wagner sistemi	18
Tablo-9: PAH'ı olan ve olmayanlarda demografik ve klinik bulguların karşılaştırılması	26
Tablo-10: PAH'ı olan ve olmayanlarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	27
Tablo-11: Farklı klinik durumlarda Pfn-1 düzeylerinin karşılaştırılması	28
Tablo-12: Pfn-1 düzeylerinin çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi	28

Œekil-1: Kalibrasyon eğrisi

23



KISALTMALAR DİZİNİ

ABKİ	: Ayak Bileği-Kol İndeksinin
ACR	: Spot İdrarda Albümin/ Kreatin Oranı
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ASKVH	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BTA	: Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi
CRP	: C-Reaktif Protein
CTL	: Sitotoksik T Lenfosit
DAÜ	: Diyabetik Ayak Ülseri
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
DPN	: Diyabetik periferik nöropati
DRP	: Diyabetik retinopati
eNOS	: Nitrik oksit sentetaz
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHD	: Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LADA	: Latent Otoimmün Diyabet
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LDL-K	: LDL Kolesterol
MI	: Miyokard Enfarktüs
MODY	: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
Pfn1	:Profilin-1
PG	: Plazma Glukozu
SDBY	: Son Dönem Nöbrek Yetmezliği
SGLT-2	: Sodyum-glukoz ko-transporter-2
SVO	:Serebrovasküler olay
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
USG	: Ultrasonografi
VCAM-1	: Vasküler hücre yapışma molekülü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

Diyabetik Ayak Ülserli Hastalarda Profilin-1 Düzeylerinin Periferik Arter Hastalığı İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Dr. Veysel ALTINYAPRAK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH), diyabetes mellituslu (DM) bireylerde oldukça sık görülmekte ve bu hasta grubunda en önde gelen ölüm sebebidir. ASKVH'lerden biri olan periferik arter hastalığı da (PAH) diyabetik ayak ülserli (DAÜ) hastaların yaklaşık %50'sini etkilemektedir. Profilin 1 (Pfn1), aterosklerotik süreçte rolleri incelenen çok sayıda biyokimyasal serum belirtecinden biri olmakla birlikte DAÜ'lü hastalarda çalışması bulunmamaktadır. Bu yüzden bu çalışmada PAH'ı olan ve olmayan DAÜ'lü hastalarda Pfn1 düzeylerini karşılaştırıp, Pfn1 düzeyleri üzerinde etkili olan klinik ve biyokimyasal parametreleri tespit etmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamıza DAÜ nedeniyle takipli, 44'ünde eşlik eden PAH'ı olan ve 44'ünde eşlik eden PAH'ı olmayan toplam 88 tip 2 DM'li (T2DM) birey prospektif olarak dahil edildi. DAÜ'ler Wagner sınıflamasına göre derecelendirildi. PAH'ın tanısı için fizik muayene, doppler ultrasonografik inceleme ve varsa bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) sonuçları kullanıldı. Tüm katılımcıların demografik verileri, klinik bulguları, rutin bakılan lipit düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri, hemoglobin A1c ve Pfn1 düzeyleri karşılaştırılmak üzere kayıt altına alındı.

Bulgular: Hastaların %25'inde DAÜ nedeniyle ampütasyon öyküsü, %43.2'sinde koroner arter hastalığı (KAH), %13.6'sında geçirilmiş serebro-vasküler olay (SVO), %59.1'inde hipertansiyon (HT), %46.6'sında hiperlipidemi (HL) ve %64.8'inde ise proteinüri mevcuttu. PAH'ı olanlarda Pfn1 düzeyleri (medyan, 774 pg/mL; çeyrekler arası aralık, 550-1005), olmayanlara göre (medyan, 314 pg/mL; çeyrekler arası aralık, 280-432) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Wagner evre 4-5 olanlarda Pfn1 düzeyleri (medyan, 663 pg/mL; çeyrekler arası aralık, 440-1073) iken, evre 1-3 olanlarda (medyan, 419 pg/mL; çeyrekler arası aralık, 286-719) olarak saptandı ($p=0.002$). DAÜ'ye bağlı geçirilmiş ampütasyon, KAH ve SVO öyküsü olanlarda olmayanlara göre Pfn1 düzeyleri anlamlı

olarak daha yüksekti (sirasıyla, $p=0.009$, $p=0.011$ ve $p=0.029$). Ayrıca aktif sigara içicisi olanlarda da olmayanlara göre Pfn1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.024$).

Sonuç: Pfn1 düzeylerinin kanıtlanmış aterosklerotik hastalığı olanlarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunması Pfn1'in DAÜ'lü hastalarda aterosklerotik süreçte önemli rolü olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Profilin 1, diyabetik ayak ülseri, periferik arter hastalığı, ateroskleroz



ABSTRACT

Evaluation of the Relationship between Profilin-1 Levels and Peripheral Artery Disease in Patients with Diabetic Foot Ulcer

Veysel ALTINYAPRAK

Department of Internal Medicine Specialization Thesis

Objectives: Atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVDs) are quite common in individuals with diabetes mellitus (DM) and are a leading cause of death in this population. Peripheral artery disease (PAD), a type of ASCVDs, affects approximately 50% of patients with diabetic foot ulcers (DFUs). Although profilin 1 (Pfn1) is one of the serum biochemical markers studied in the atherosclerotic processes, it has not investigated in patients with DFU. Therefore, we aimed to compare Pfn1 levels in DFU patients with and without PAH and to identify clinical and biochemical factors that might influence Pfn1 levels.

Methods: A total of 88 individuals with type 2 DM, 44 with and 44 without concomitant PAH, were prospectively enrolled in our study. The Wagner classification system is used to grade DFUs. Physical examination, Doppler ultrasound and, if available, the results of computed tomography angiography were used to diagnose PAH. Demographic data, clinical findings, routine lipid levels, renal function tests, haemoglobin A1c and Pfn1 levels of all participants were recorded for comparison.

Results: The study observed the following characteristics among our participants: 25% had a history of amputation due to DFU, 43.2% had coronary artery disease (CAD), 13.6% had previous cerebrovascular disease (CVD), 59.1% had hypertension (HT), 46.6% had hyperlipidemia (HL) and 64.8% had proteinuria. Pfn1 levels were significantly higher in those with PAH (median, 774 pg/mL; interquartile range, 550-1005) than in those without PAH (median, 314 pg/mL; interquartile range, 280-432) ($p < 0.001$). Pfn1 levels were significantly higher in patients with Wagner stages 4-5 (median, 663 pg/mL; interquartile range, 440-1073) than in those with Wagner stages 1-3 (median, 419 pg/mL; interquartile range, 286-719) ($p = 0.002$). Pfn1 levels were significantly higher in individuals with a history of amputation due to DFU, CAD and CVD ($p = 0.009$, $p = 0.011$ and $p = 0.029$, respectively). Pfn1 levels were also significantly higher in active smokers compared to non-smokers ($p = 0.024$).

Conclusions: Significantly higher Pfn1 levels in patients with proven atherosclerotic disease compared to those without in our study suggested that Pfn1 may have an important role in the atherosclerotic process in patients with DFU.

Keywords: Profilin 1, diabetic foot ulcer, peripheral artery disease, atherosclerosis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin düzeylerinde eksiklik, yetmezlik ve/veya hedef organlarda insüline yanıtızsızlık nedeniyle ortaya çıkan ve plazma glukoz yüksekliğiyle seyreden kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). DM hastalarında tanıda gecikme ve yetersiz tedaviye bağlı plazma glukoz düzeylerinin uzun süreli olarak yüksek seyretmesi halinde DM'ye bağlı hedef organ hasarları ve mortalite artabilmektedir (2).

2021 yılına ait verilere göre, dünya genelinde yetişkin popülasyonda küresel DM prevalansı yaklaşık %10,5 ve 536,6 milyon kişi olarak bildirilmiştir. 2045 yılında ise bu sıklığın %12,2'ye yükseleceği ve yaklaşık 783,2 milyon kişinin bu hastalıktan muzdarip olacağı tahmin edilmektedir. Bu yönüyle DM toplum sağlığını olumsuz etkileyen global bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. (3). DM'nin yetişkinlerde en sık 10 ölüm nedeni arasında olduğu ve dünya çapında yılda yaklaşık 4 milyon ölümden sorumlu olduğu düşünülmektedir (4).

DM'nin kronik komplikasyonları genel olarak makro ve mikrovasküler komplikasyonları olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir. Koroner arter hastalıkları (KAH), iskemik ve hemorajik serebrovasküler olaylar (SVO) ve periferik arter hastalıkları (PAH) DM'ye bağlı sıklığı artan makrovasküler aterosklerotik hastalıklardandır (5). Diyabetik ayak, DM'nin kronik komplikasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan, ayaklarda basit cilt problemleri, iyileşmeyen ülserler ve yapısal kemik ve eklem bozuklukları ile seyreden bozulmuş ayak sağlığı olarak tanımlanmaktadır. DM'li bireylerin yaklaşık %19 ila %34'ünün hayatları süresince en az bir kez diyabetik ayak ülserinden (DAÜ) muzdarip olduğu düşünülmektedir. DAÜ'ler, DM hastalarında iş gücü kaybı, bozulmuş hayat kalitesi, artan tedavi maliyetleri ve ekstremitte amputasyon riski gibi ek morbiditelere ve mortalite artışına sebep olabilmektedir (6).

Genellikle aterosklerotik süreçlere bağlı olarak meydana gelen PAH, DAÜ'lü hastaların yaklaşık %50'sini etkilemektedir (7). Son yıllarda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların (ASKVH) yönetiminde kullanıma sunulan invaziv ve invaziv olmayan etkili tedavi yöntemlerine rağmen, ASKVH'ler halen dünya genelinde önde gelen ölüm sebebi olmaya devam etmektedir. Bu nedenle aterosklerotik vasküler hastalıkların patofizyolojisi ile ilgili olarak çok sayıda çalışmalar yapılmıştır ve bu konudaki araştırmalar halen devam etmektedir. Ateroskleroza tetikleyen temel mekanizmanın plazmada apoB-100 içeren lipoproteinlerin endoteli geçerek vasküler intimida birikmesi olduğu düşünülmektedir. Plazmada çok yüksek apoB-100 içeren lipoproteinlerin varlığı

ve/veya çok çeşitli sebeplerle meydana gelen endotel hasarı gibi durumlarda aterojenik lipidlerin intimaaya geçişi kolaylaşmaktadır (8).

Yüksek mortalitesi nedeniyle aterosklerotik süreçlerin erken tanınması, risk faktörlerin yönetimi ve tedavisi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Dolayısıyla çok sayıda biyokimyasal serum belirteçlerinin, aterosklerozun erken tanınmasındaki rolleri incelenmiştir (9). Profilin-1(Pfn1) düzeyleri de ASKVH'lerin patofizyolojisindeki olası rolü açısından son yıllarda yoğun olarak çalışılan serum belirteçlerinden biridir. Pfn1'in aterosklerozdaki spesifik etki mekanizması belirsizdir, ancak Pfn1'in artan düzeylerinin, endotel hücreleri veya lökositler tarafından daha fazla alınmasına ve bağışıklık hücrelerinin vasküler geçirgenlik bölgelerini istila etmesine ve artan vasküler düz kas hücre proliferasyonuna aracılık ediyor olabilir. Yapılan çalışmalarda normal vasküler duvar ile karşılaştırıldığında, aterosklerotik plaklarda Pfn1'in daha yoğun eksprese olduğu ve artan pro-enflamatuar durumlarla pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Ayrıca, Pfn1 düzeylerinin, DM hastalarında artan endotel disfonksiyonu, şiddetli diyabetik retinopati, artan vasküler hipertrofi ve hipertansiyon (HT) sıklığı, parakrin etkilerle aterosklerotik plaklarda ilerleme ve mezenterik arter hipertrofisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10-12) (13, 14) (15). Bu çalışmaları destekleyecek şekilde yapılan hayvan deneylerinde düşük Pfn1 düzeylerinin de azalmış ateroskleroz riskiyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (16).

DAÜ hastalarında PAH sıklıkla tabloya eşlik ediyor olup, varlığı tedavi yanıtı üzerinde azalma ve artan ampütasyon riskiyle ilişkilidir. Yüksek Pfn1 düzeylerinin aterosklerotik süreçte oynadığı olası rol ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, DAÜ hastalarında Pfn1 düzeyleri incelenmemiştir. DAÜ hastalarında yüksek aterosklerotik yük olması nedeniyle, bu hasta grubunda Pfn-1 düzeylerinin yüksek olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık. Çalışmamızda PAH'ı olan ve olmayan DAÜ hastalarında Pfn1 düzeylerini karşılaştırarak, Pfn1 düzeylerinin aterosklerotik süreçlerle olası ilişkisi üzerine literatüre katkı sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

DM, insülin düzeylerinde eksiklik, yetmezlik ve/veya hedef organlarda insüline yanıtızsızlık nedeniyle meydana gelen ve kan şekeri yüksekliğiyle seyreden kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (2).

2.2. Prevalans

20-79 yaş aralığındaki erişkinlerde küresel tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) prevalansının 2021'de yaklaşık olarak %10,5 (536,6 milyon kişi) olarak tahmin ediliyor ve 2045 yılında bu oranın %12,2'ye (783,2 milyon kişi) yükseleceği tahmin edilmektedir. T2DM prevalansı ile ilgili dünya çapında 2021 yılında yapılmış bir çalışmada DM prevalansının en yüksek saptandığı ülkeler sırasıyla Pakistan, Fransız Polinezyası ve Kuveyt olarak bildirilmiştir (sırasıyla %30.8, %25.2 ve %24.9)(17). Ülkemizde erişkin popülasyonda T2DM prevalansı 1998 yılında %7.2 olarak bildirilmiştir. 2010 yılında ise bu oranın yaklaşık 2 kat yükselerek %13.7 ye ulaştığı bildirilmiştir (18).Günümüzde de yetişkin nüfusta DM prevalansının %15 civarında olabileceği düşünülmektedir.

2.3. Sınıflandırma

DM, genel olarak tip 1, tip 2 ve gestasyonel DM olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır. Ayrıca genetik nedenler, ekzokrin pankreas bozuklukları, insülin karşıtı hormonların artışına bağlı (cushing sendromu, akromegali, glukagonoma ve feokromasitoma gibi) ve kullanılan ilaçlara bağlı meydana gelen nadir DM tipleri de mevcuttur (19).

2.3.1. Tip 1 DM

Tip 1 diyabet mellitus (T1DM), pankreatik beta hücrelerinin genellikle immünoöjik nedenlerle harabiyeti sonucu meydana gelmektedir. T1DM hastalarında mutlak insülin eksikliği söz konusudur. Dolayısıyla bu hastaların tedavisinde insülin kullanımı zorunlu olmaktadır. T1DM sıklıkla genç yaşta başlar, hastalar genellikle zayıf ve ketoasidoza yatkın olur. Ayrıca bu hastalarda T2DM'ye göre aile öyküsü daha azdır. Otoantikörlerin pozitif olması ve eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar T1DM'nin başka bir özelliğidir (20).

2.3.2. Tip 2 DM

T2DM, dünya çapındaki tüm DM vakalarının %90'ından fazlasını oluşturan en yaygın DM türüdür. T2DM patofizyolojisinde sıklıkla insülin direnci suçlanmaktadır. Ancak ilerleyen DM süresi ile birlikte tabloya insülin salgısında azalma da katkı sunabilmektedir. T2DM hastaları, tanı anında sıklıkla fazla kilolu veya obez bireylerden oluşmaktadır. Aile öyküsü daha fazladır. Bu hasta grubunda oral anti-hiperglisemik ilaçlar sıklıkla etkili olmaktadır. Ancak ilerleyen DM süresi ile birlikte bazı hastalarda tabloya eklenen insülin eksikliği nedeniyle insülin kullanma ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir (21). T2DM riskini artıran faktörler arasında yaş, obezite ve düşük fiziksel aktivite sayılabilir. Ayrıca, gestasyonel diyabet mellitus (GDM) öyküsü olan kadınlar ile hipertansiyon veya dislipidemi gibi kardiyovasküler morbiditeye sahip olan bireylerde T2DM daha sık görülmektedir(22).

2.3.3. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

GDM'nin patofizyolojisinde kesin olmamakla birlikte gebelik sırasında düzeyleri artan insülin karşıtı bazı hormonların artışına bağlı olarak artan insülin direnci suçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda GDM'li annelerin bebeklerinde GDM'si olmayanlara göre artan prenatal, natal ve postnatal komplikasyonların daha yüksek saptanması nedeniyle GDM'nin tespiti ve yönetimi daha önemli hale gelmiştir. Ayrıca GDM öyküsü olan annelerde ilerleyen yıllarda aşikâr T2DM gelişme riski yüksektir. Bu nedenle bu kişilerin DM riskini azaltmak üzere, hayat tarzı değişiklikleri ile ideal kiloya ulaşması ve DM gelişimi açısından aralıklı olarak taranması önerilmektedir (23).

2.3.4. DM'nin Semptom ve Bulguları

DM'nin çok çeşitli semptomları ve bulguları olmakla birlikte en sık görülenleri şunlardır;

- **Poliüri:** Sık idrara çıkma olarak tanımlanır, DM'nin en sık görülen yakınmasıdır.
- **Polidipsi:** Glukozüriye sekonder artan ozmotik diürez nedeniyle meydana gelen sıvı kayıpları ağız kuruluğuna ve çok su içme ihtiyacına sebep olur.
- **Polifaji:** Aşırı yemek yeme isteği, sürekli açlık hissi olarak tanımlanabilir.
- Halsizlik, yorgunluk, el ve ayaklarda uyuşma, bulanık görme, kilo kaybı veya artışı, mide bulantısı, kusma, yaraların geç iyileşmesi ve tekrarlayan enfeksiyonlar DM'nin diğer belirti ve bulguları arasında sayılabilir (24).

2.4. DM'nin Tanı Kriterleri ve Algoritması

DM'nin tanısı, açlık plazma glukozu (APG), rastgele kan şekeri, HbA1c düzeyi ve/veya riskli kişilerde yapılacak olan 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konulabilmektedir (25). Fazla kilolu veya obezitesi olanlarda, birinci derece yakınlarında DM öyküsü olanlarda ve açlık glukozu prediyabetik düzeyde (100-125 mg/dl) olanlar gibi DM yönünden riski yüksek olan kişilerde OGTT ile DM taraması yapılması önerilmektedir. 75 gram OGTT'de 2. saat kan glukozunun 140-200 mg/dL arasında saptanması bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak tanımlanırken, 200 mg/dL'den yüksek saptanması ise aşikâr DM tanısını koydurabilmektedir (26). DM'nin tanı kriterleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-1: DM tanı kriterleri

1) Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL veya
2) Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. Saatte bakılan plazma glukoz seviyesi ≥ 200 mg/dL ise veya
3) Hemoglobin A1c ≥ 6.5 ise veya
4) Rastgele bakılan plazma glukozu ≥ 200 mg/dL + klasik diyabet semptomları (hiperglisemik kriz, poliüri, polidipsi gibi)

2.5. Dm'nin Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları arasında, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD), laktik asidoz, hipoglisemi ve öglisemik ketoasidoz bulunmaktadır. Bu komplikasyonların büyük bir kısmı önlenbilir, ancak yine de diyabetli bireyler arasında yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır (27). DM'nin kronik komplikasyonları, mikrovasküler komplikasyonlar olarak diyabetik retinopati, nöropati ve nefropati olarak sınıflandırılırken, makrovasküler komplikasyonlar KVH, SVO ve PAH olarak sayılabilir. DM'nin akut ve kronik komplikasyonları Tablo-2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

2.5.1. DM Akut Komplikasyonları

2.5.1.1. Hipoglisemi

Normal sağlıklı kişilerde plazma glukozunun 55 mg/dL'nin altında olması hipoglisemi olarak kabul edilirken, DM hastalarında hipogliseminin eşik değeri <70 mg/dL olarak kabul görmektedir. DM hastalarında plazma glukozunun 54 mg/dL'den düşük olması ise şiddetli hipoglisemi olarak kabul görmektedir. Halsizlik, baş ağrısı, çarpıntı, soğuk terleme, huzursuzluk, bulantı, sersemlik hissi, konsantre olamama, konuşmada güçlük gibi yakınmalar hipoglisemide sıklıkla görülen şikayetlerdendir. Hipogliseminin ciddiyeti ve tedavideki gecikmeler epileptik nöbet, bilinç bulanıklığı, koma ve ölüm gibi daha ağır sonuçlar ile ilişkilidir.

Hipoglisemi riski, DM'li hastalarda kan şekeri regülasyonunun sağlanması üzerinde en önemli sınırlayıcı faktörlerden biridir. İlaçların yüksek dozda kullanılması, öğün atlama, düşük kalori alımı, artan fiziksel aktivite, özellikle böbrek olmak üzere kalp ve karaciğer yetmezliği, yaşlılık, kilo kaybı ve enfeksiyonların iyileşme dönemi gibi durumlarda hipoglisemi riski artmaktadır (28).

Tablo-2: DM'nin akut ve kronik komplikasyonları

Akut komplikasyonlar	Hipoglisemi	
	Diyabetik Ketoasidoz	
	Hiperozmolar Hiperglisemik Durum	
	Laktik Asidoz	
Kronik komplikasyonlar	Mikrovasküler	Diyabetik Nefropati
		Diyabetik Periferik Nöropati
		Diyabetik Retinopati
	Makrovasküler	Serebrovasküler Hastalık
		Koroner Arter Hastalığı
		Periferik Arter Hastalığı

2.5.1.2. Diyabetik Ketoasidoz

DKA, diyabetin akut, ciddi ve hayatı tehdit eden bir komplikasyonu olarak, hiperglisemi, ketoasidoz ve ketonüri ile karakterizedir. Bu durum, mutlak veya göreceli insülin eksikliği sonucu ortaya çıkar. Hücreler enerji kaynağı olarak glukozu kullanmadığı için, yağlar ve proteinler gibi makro besinler enerji olarak kullanılmak üzere metabolize olurlar. Artan lipoliz sonucu dolaşıma geçen yağ asitleri daha sonra ketoasitlere dönüşerek metabolik asidoza sebep olurlar (29). ABD'de Gençlerde Diyabet Araştırması, tip 1 diyabetli <20 yaş bireylerin %29'unun ve tip 2 diyabetlilerin %10'unun tanı sırasında DKA ile başvurduğunu bildirmiştir (27).

DKA için en yaygın etiyolojik sebepler şunlardır (27).

- Altta yatan veya eşlik eden enfeksiyonlar (%40)
- Tedaviye uyumsuzluk (%25)
- Yeni teşhis edilmiş, önceden bilinmeyen diyabet durumları (%15)

2.5.1.3. Hiperozmalar Hiperglisemik Durum

HHD, ketoasidoz olmadan gelişen şiddetli hiperglisemi, yüksek plazma ozmolaritesi ve ciddi sıvı kaybı ile seyreden akut bir komplikasyondur. DM hastalarının hastane başvurularının yaklaşık %1'nin HHD nedeniyle olduğu düşünülmektedir (30). HHD olgularının önemli bir kısmını T2DM'li yaşlı hastalar oluştururken, nadirde olsa çocuklarda ve genç yetişkinlerde de görülebilmektedir (31). Genel ölüm oranı yaklaşık %20 olduğu tahmin edilmektedir; bu oran, DKA hastalarındaki ölüm oranından yaklaşık 10 kat daha yüksektir (32). HHD'nin prognozu, dehidratasyonun ciddiyetine, eşlik eden diğer sağlık sorunlarının varlığına ve hastanın yaşına bağlı olarak değişir. HHD'nin etkili tedavisi, hipovoleminin ve hiperozmolalitenin düzeltilmesi, hiperglisemiyi kontrol altına almaya ve elektrolit dengesini sağlamaya yöneliktir. Ayrıca, HHD'ye zemin hazırlayan faktörlerin tedavisine de odaklanmak önemlidir, çünkü bu durum metabolik dekompanseasyonu hızlandırabilir (33).

2.5.1.4. Öglisemik diyabetik ketoasidoz

Sodyum-glikoz kotransporter -2 inhibitörleri (SGLT-2i), idrarla glukoz atılımını artırarak kan şekerini, vücut ağırlığını ve kan basıncını düşürme kapasitesine sahiptir. SGLT-2i özellikle T2DM tedavisi için ve insülin bağımsız bir etki mekanizması sunmaları nedeniyle T1DM tedavisi için de

kullanılabilmektedir. SGLT-2i ilaçlarının geniş klinik kullanımı göz önüne alındığında, olası yan etkilerinin izlenmesi son derece önemlidir. Artan genito-üriner sistem enfeksiyonları ile birlikte nadiren de olsa öglisemik ketoasidoza sebep olabilmektedirler. SGLT-2i insülininden bağımsız bir şekilde kan şekeri düzeylerini düşürebildiği ve glukozüriye bağlı ozmotik diürezle sıvı kaybına sebep olabilmektedir. Dolayısıyla yeterli insülin salgısı olmayan bir hastada, bu ilaçların etkisi ile kan şekerleri normal iken bile insülin yetmezliği nedeniyle artan lipoliz ve ilaca bağlı sıvı kayıpları bu tablonun görülme riski artmaktadır (34).

2.5.1.5. Laktik Asidoz

Laktik asidoz sıklıkla hastanede yatan hastalarda ve özellikle eşlik eden ek sistemik hastalığı olanlarda görülen mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Dolaşım ve oksijenasyon bozukluğu artmış laktat çıkışına sebep olmaktadır. (35). Nadiren de olsa Metformin kullanımına bağlı laktik asidoz olguları bildirilmiştir. Ek sistemik hastalıklara bağlı dolaşım ve oksijenasyon bozukluğu olan kişilerde Metformin kullanımı laktik asidoz riskini arttırabileceği için, bu grup hastalarda Metformin kullanımının sınırlandırılması uygun görülmektedir (36).

2.6. Dm'nin Mikrovasküler Komplikasyonları

2.6.1. Diyabetik Nefropati (DN)

DN, diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında en sık görülen komplikasyonudur. Dünya genelinde son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olup artan morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır (37). Diyabetik böbrek hastalığı (DBH) için çok sayıda risk faktörleri mevcut olup, bu risk faktörleri Tablo 3'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir. En iyi belirlenmiş risk faktörleri arasında hiperglisemi ve HT öne çıkmaktadır (38). Diyabetik nefropati, T1DM bireylerin yaklaşık %30'unu ve T2DM hastaların %40'ını etkileyen uzun vadeli ve ciddi bir komplikasyondur (39).

Tablo-3: DBH Risk Faktörleri

	Duyarlılık	Başlatma	İlerleme
Demografik özellikler			
İleri yaş	+		
Cinsiyet (erkek cinsiyet)	+		
Etnik köken siyahi, Amerikan Kızılderili, İspanyol, Asyalı/Pasifik Adalıları	+		+
Kalıtısal			
Aile öyküsü	+		
Genetik böbrek hastalığı		+	
Sistemik Hastalıklar			
Hiperglisemi	+	+	+
Obezite	+	+	+
Hipertansiyon	+		+
Böbrek Hasarı Riski			+
Akut böbrek hasarı		+	+
Toksinler		+	+
Sigara	+		+
Diyet Faktörleri			+
Yüksek proteinli diyet	+		+

24 saatlik idrarda albümin ölçümünün 30-300 mg arasında olması mikroalbuminüri olarak kabul edilmektedir. DN'nin en erken tanı belirteci olmakla birlikte yapılmış çalışmalarda mikroalbuminüri varlığının artmış olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) önerileri doğrultusunda, T2DM'li bireylere tanı anında ve sonrasında yıllık olarak böbrek fonksiyonu ve albüminüri taramaları önerilmektedir. T1DM hastalarında ise bu taramalar, tanı konulduktan beş yıl sonra önerilmektedir. Ancak, T1DM'li bireylerde mikroalbuminüri prevalansının tanı sonrası ilk yıl içerisinde %18'e ulaşabildiği göz önüne alındığında, tanı sonrası birinci yıldan itibaren tarama yapılması da düşünülebilir. T2DM hastaların %7'sinde, diyabet tanısı konulduğunda mikroalbuminüri tespit edilmektedir. Albüminüri, albümin-kreatinin oranı (ACR) veya 24 saatlik idrar örneği kullanılarak ölçülebilir. Glomerüler filtrasyon hızı, serum kreatinin düzeyleri temel alınarak CKD-EPI formülasyonu ile kolayca hesaplanabilmektedir.

Mikro ve makroalbuminüri olan hastalar, özellikle retinopati ve makrovasküler hastalık gibi eşlik eden diğer komplikasyonların varlığı açısından değerlendirilmelidir (40).

DN hastalarında standart tedavi, DN ilerlemesini durdurma ve albuminüriyi geriletme hedefine odaklanmaktadır. Bu albuminüri regresyon hedefi, diyabetik bireylerde albuminürinin azalmasının daha iyi böbrek ve kardiyovasküler sağlık sonuçlarına yol açacağı varsayımına dayanmaktadır (41). Bu yaklaşımın yalnızca gelişim hızını yavaşlatabildiği ancak hastalığı durduramadığı veya tersine çeviremediği gösterilmiştir (42). Kan şekeri regülasyonu, kan basıncı kontrolü, ideal kiloya ulaşmak, protein kısıtlaması, dislipideminin düzeltilmesi ve tütün mamüllerinin terk edilmesi DN riskini azaltabilecek önleyici uygulamalar arasında sayılabilir (43).

2.6.2. Diyabetik Retinopati (DRP)

DRP, diyabetin başlıca oküler komplikasyonudur ve diyabetli bireylerin yaklaşık %30 ila %40'ında görülür. Özellikle çalışma çağındaki yetişkin nüfusta görme kayıplarının en sık sebebidir (44). Uzun DM süresi, kan şekeri regülasyonu sağlanamayan ve eşlik eden hipertansiyon varlığında DRP riski artmaktadır. HbA1c seviyelerindeki %1'lik bir azalmanın, DRP gelişme riskinde %35, ilerlemesinde %15-25, görmeyi tehdit eden DRP'de %25 ve görme kaybında ise %15'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Sistolik kan basıncında 10 mmHg'lik bir azalma, DR ilerlemesinde, lazer tedavisi ihtiyacında ve görme kaybında yaklaşık %40-50'lik bir azalma ile ilişkilidir. DM süresinin 20 yıl ve üzerinde olması halinde DRP sıklığının arttığı gösterilmiş ve farklı çalışmalarda %50-90 arasında bildirilmiştir. Dislipidemi, obezite, anemi, etnik köken ve genetik faktörlerde ise daha az suçlanan risk faktörleri arasında sayılır (45). DRP'nin meydana gelmesinde ve progresyonunda en önemli faktörün uzun süreli plazma glukoz yüksekliğinin olduğu bilinmektedir. Uzun süreli plazma glukoz yüksekliği ile birlikte glukozun alternatif metabolik yollarda işlenmesi sonucu meydana gelen ileri glikasyon son ürünlerinin de patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Hem yüksek plazma glukozu hem de ileri glikasyon son ürünlerinin dolaşım bozukluğu ve retinal hipoksiye sebep olabileceği düşünülmektedir. Hipoksi de vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) düzeylerinde artışa sebebiyet vermektedir. Sonuç olarak, artan VEGF salınımı, yeni ve fragil damar oluşumlarını arttırarak retinal kanamalara sebep olabilmektedir. Vasküler hasarlar ve damar geçirgenliğinde artışlar da maküler ödeme sebep olabilmektedir (46).

2.6.3 Diyabetik Nöropati

Diyabetik periferik nöropati (DNP), otonomik nöropati, radikülo-pleksus nöropatisi, radikülopati ve mononöropati dahil olmak üzere çeşitli periferik sinir hasarlarına neden olabilen heterojen bir grup sendromdur. Diyabetik nöropatinin en sık görülen formu diyabetik periferik nöropatidir. DPN, periferik ve otonom sinir sistemlerinde meydana gelen hasardır. Distal simetrik polinöropati, özellikle alt ekstremitelerde duyu kaybına neden olan ve alt ekstremitte amputasyonu ile sonuçlanan ülserasyon ve Charcot nöroartropatisi gibi diyabetik ayak komplikasyonlarını hızlandıran ana faktördür (47).

Diyabetin süresi ve şiddeti, HbA1c düzeyi ile birlikte, DPN'nin ana belirleyicileridir (48). DPN ile ilişkili diğer risk faktörleri; düşük HDL düzeyi, yüksek trigliseritler, obezite veya artmış kilo, yüksek kan basıncı, inflamasyonun varlığı, oksidatif stres, ileri yaş ve yetersiz fiziksel aktivite gibi risk faktörleri olarak sayılabilir (48). Uzun süreli plazma glukoz yüksekliği ve buna bağlı meydana gelen toksik metabolitler DPN'nin meydana gelmesinde en önemli tetikleyici faktörler olmakla birlikte, sinir hücrelerinin otoimmün hasarları da rol oynayabilmektedir. Sinir hücrelerinin mikro dolaşımlarının hasarlanması da iskemik ve hipoksik süreçlerle birlikte DPN patofizyolojisine olumsuz katkılarda bulunmaktadır (49).

Ellerde ve ayaklarda sıklıkla gece saatlerinde olmak üzere eldiven-çorap tarzı ağrılar, ayaklarda yanma, uyuşma, elektrik çarpma hissi, karıncalanma ve duyu azalması DPN'li bireylerde sıklıkla görülen şikayetlerdendir (48). Duyu kaybı, DAÜ için en önemli risk faktörü olduğundan diyabetli hastaların ayak muayeneleri büyük önem taşımaktadır. Diyabetli tüm hastaların yıllık ayak muayenesi yaptırılması gerekmektedir. DPN'li hastaların daha sık ayak muayenesinden geçmeleri (örneğin her 4-12 haftada bir) ve ayrıca ayaklarını günlük olarak kontrol etmeleri teşvik edilmelidir (47).

ADA, T2DM hastalarında tanı anında ve T1DM hastalarında tanıdan beş yıl sonra ve sonrasında yılda bir kez DPN'nin değerlendirilmesini önermektedir. Tarama, sıcaklık veya iğne batması hissi, titreşim duyusu ve 10 gramlık bir mono-filament kullanılarak basıncı algılama yeteneğinin değerlendirilmesini içeren detaylı bir klinik öykü ve muayeneyi içermelidir (50).

2.7. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

2.7.1. Periferik Arter Hastalığı (PAH)

PAH, alt ekstremitte dolaşımını sağlayan arterlerde kısmi stenoz veya tam tıkanıklık olması ile karakterize bir durumdur. Vakaların yaklaşık %95'inden ateroskleroz sorumlu iken, %5 kadarında enflamatuvar, genetik ve travmatik nedenler suçlanmaktadır.

Sebepler olduğu fonksiyonel yetersizlik, hareketsizlik, amputasyon riski ve yüksek kardiyovasküler ölüm oranları nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir(51).

2.7.1.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde 33 ülkede yapılmış 118 çalışmanın yapılan bir meta analizinde 25 yaşın üzerindeki kişilerin yaklaşık 237 milyon kişide PAH saptanmış olup, bunların %73'ünün düşük gelirli ülkelerde yaşadığı bildirilmiştir. 2010 yılından bu yana PAH'lı kişi sayısının %17 oranında arttığı düşünülmektedir (52). Yaşla birlikte PAH prevalansı artmıştır ve bu yaşa bağlı artış, yüksek gelirli ülkelerde orta ve düşük gelirli ülkelere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Kadınlarda PAH prevalansı, birçok yaş aralığında erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (53). Derlenen çalışmalar, DM olan bireylerde PAH prevalansının yaşa, cinsiyete, ırka, mevcut diyabet süresine ve coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterdiğini göstermektedir. PAH'nın ortalama prevalansı genel popülasyonda %10-26 arasında değişirken, diyabetik hastalarda bu oran %20-28 olarak rapor edilmiştir DAÜ'sü olan bireylerde ise PAH prevalansı %50'nin üzerine çıktığı bulunmuştur (7). Daha önce kendi kliniğimizde yaptığımız başka bir çalışmamızda DAÜ olan hastalarda PAH sıklığını benzer bir şekilde %48.6 olarak bulmuştuk (54).

2.7.1.2. Risk Faktörleri

Tüm ülkelerde, artan yaş, mevcut veya eski sigara kullanımı, HT, DM ve KAH varlığı, geçirilmiş SVO'lar, artan bel çevresi ve dolaşımdaki yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri artan PAH riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca erkek cinsiyet, alkol kullanımı, sistolik kan basıncının yüksekliği, hiperlipidemi (HL), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve obezite de dikkate değer bir şekilde PAH ile ilişkili bulunmuştur (53). PAH'nın sık görülen risk faktörleri Tablo 4'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-4: PAH için risk faktörleri

DM	Tütün ürünleri ve sigara kullanımı	Vücut kitle indeksi (VKİ) >30 olması
HT	Dislipidemi	50 yaş üstünde olmak
Ailede PAH öyküsü	Ailede KAH öyküsü	Ailede SVO öyküsü
Homosistein yüksekliği	Etnisite	Genetik

Kadınların birçok yaş aralığında erkeklere göre yüksek PAH prevalansına sahip olduğuna dair bulgular alarma yol açtı. Çünkü kadınlarda PAH farkındalığının ve odaklanmanın erkeklere göre çok daha düşük olduğu saptandı. Östrojenin vasküler sistem üzerinde olumlu bir etkisi olduğu öne sürülmektedir(55). Ayrıca düşük ve orta gelirli ülkelerde sigara içme, HT ve DM prevalansının erkelerde kadınlara göre çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla kadınlarda PAH prevalansının yüksek olmasının sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Geleneksel risk faktörlerinin kadınlarda aşırı PAH riskini açıklayamadığı göz önüne alındığında, daha az bilinen risk faktörleri söz konusu olmuş olabilir. Metabolik sendrom ve enflamasyon arasındaki ilişki de cinsiyete bağlı farklılıklar üzerinde etkili olmuş olabilir. Kadınlarda plazma CRP ve VKİ değerlerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir(56). Ek olarak tibial arter kan basıncında cinsiyetler arasında farklılıklar olabileceği, bu nedenle erkeklerde ve kadınlarda PAH tanısı için farklı kriterlerin gerekebileceği de düşünülmüştür (57). Bu konunun netliğe kavuşabilmesi adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Farklı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda PAH prevalansının farklılık göstermesi hususu da incelenmeye devam etmektedir. 60-69 yaş arası Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda PAH prevalansının %9 olduğu 80 yaşın üzerinde ise %35'e yükseldiği tahmin edilmektedir. Buna karşın PAH prevalansı 60-69 yaş arası ve 80 yaş üzerinde hispanik olmayan beyaz Amerikalı kadınlarda sırasıyla %5 ve %18 olarak bulunmuştur (58). ABD'nin genel nüfusundan elde edilen verilerin sistematik bir incelemesinde, PAH prevalansının Afrika kökenli Amerikalı erkek ve kadınlar ile İspanyol kadınlar arasında sürekli olarak yüksek olduğu, İspanyol erkeklerin ise orta düzeyde bir riske sahip olduğu ve Asya kökenli Amerikalı erkeklerin en düşük riske sahip olduğu görülmüştür (59). PAH için genetik risk faktörleri ilgili yapılmış çalışmalarda, sorumlu bulunan bazı genetik varyantların lipoprotein(a), DM, nikotin bağımlılığı, yüksek düzeydeki düşük yoğunluklu lipoprotein

kolesterol seviyeleri (LDL –K), artan KAH ve SVO riski ve faktör v leiden varyantları üzerinden etkili olabileceği düşünülmüştür (60).

2.7.1.3. Semptom ve bulgular

PAH'ın klasik semptomu aralıklı kladikasyo olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda PAH'lı hastaların çoğunun bu semptomu sahip olmadığını göstermektedir. 6979 katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada PAH'lı hastaların yalnızca %11'inde aralıklı kladikasyo olduğu bildirilmiştir (61). Amerika'da yapılan başka bir çalışmada, PAH'lı hastaların %49'unda egzersiz ile ilişkili olmayan atipik bacak ağrıları, %32'inde klasik kladikasyolu ve %19'u ise asemptomatik olarak bildirilmiştir (62). PAH'ın daha az görülen ancak varlığı endişe verici olan bir belirtisi de iskemik istirahat ağrısıdır. Şiddetli iskemisi olan kişilerde ayaklarda ülserler ve kangren gibi doku kayıpları da görülebilmektedir(62). Ayrıca bacaklarda güçsüzlük, kaslarda atrofi, solukluk, soğukluk, tüylerde dökülme ve tırnaklarda kolay kırılma gibi semptomlar da PAH'lı hastalarda görülebilmektedir.

2.7.1.4. Tanı

Yetersiz PAH tanısı, kısmen çoğu hastanın asemptomatik olması veya daha az iyi tanınan semptomlara sahip olmaları nedeniyle sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Ayak bileği kol indeksi (ABKİ), doopler ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografik ve manyetik rezonans anjiyografi (BTA ve MRA) mevcut klavuzlarda PAH tanısı için sıklıkla önerilen testler arasındadır. ABKİ ölçümü klasik ve en ucuz tanı testidir. ABKİ, tibialis posterior ve dorsalis pedis arterlerinin sistolik basınçlarının, brakial arter sistolik basıncına bölünmesi ile hesaplanmaktadır. PAH tanısı için önerilen ABKİ değerleri tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo-5: PAH tanısı için ABKİ değerleri

1.0-1.3 aralığı	Normal
0.9-1.0 aralığı	Şüpheli durum
0.7-0.9 aralığı	Hafif darlık
0.4-0.7 aralığı	Orta darlık
0.4 >	Ciddi darlık

PAH şüphesi olan kişilerde, anormal ABKİ değerleri saptanması halinde, darlık ve/veya tıkanıklıkların derecesini ve lokalizasyonunu belirlemek için, doppler usg incelemesi yapılır. Non-invazif, düşük maliyetli olması ve kolay tekrarlanabilir olması doppler usgnin önemli avantajlarıdır. Ayrıca iyotlu kontrast madde kullanılmaması ve radyasyon maruziyetinin olmaması diğer önemli avantajlarıdır. Buna rağmen operatöre bağımlı olması ve ileri derecede kalsifik arterlerde tanısal gücünün düşük olması dezavantajları olarak sayılabilir. Doppler usg ile monofazik akım saptanması veya %50'den fazla darlık saptanması PAH için tanısal kabul edilmektedir(63). Ayrıca, gereklilik halinde BTA ve MRA görüntülemeleri ile tıkanıklık bölgesi belirlenip, hastanın anjiyoplasti ve/veya bypass cerrahisi için uygun aday olup olmadığına karar verilebilmektedir (64).

2.7.1.5 PAH sınıflandırma

Avrupa ülkelerinde, PAH'ın klinik sınıflandırılmasında sıklıkla Fontaine evreleme sistemi kullanılmaktadır. Rutherford sınıflandırması ise ABD ve bilimsel literatürde daha yaygın kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmalar, hastalığın seyrini anlamak, tedavi seçeneklerini değerlendirmek ve hastalar arasında klinik durumu karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Adı geçen sınıflandırma sistemleri ve klinik özellikleri TABLO 6'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-6: Fontaine Evreleme Sistemi ve Rushferd Sınıflaması

		Rushferd Sınıflaması		
Fontaine evresi	Klinik semptom	Grade	Kategori	Klinik semptom
I	asemptomatik	0	0	asemptomatik
IIa	Yürüme mesafesi >200 m	I	1	Hafif kladikasyo
II b	Yürüme mesafesi <200 m	I	2	Orta şiddetli kladikasyo
		I	3	Şiddetli kladikasyo
III	Dinleme sırasında ağrı	II	4	Dinleme sırasında ağrı
IV	İskemik ülser veya kangren	III	5	Sınırlı iskemik ülser veya ayak parmak ülseri
		III	6	Şiddetli iskemik ülser veya kangren

2.7.1.6. Tedavisi

PAH hastalarında, olmayanlara göre artmış SVO, miyokard enfarktüs (MI) ve tromboz riskinde sıklıkla artış mevcuttur. Kan basıncı kontrolü, kan şekeri regülasyonu, hiperlipidemi tedavisi, uygun kiloya ulaşılması, sigaranın terk edilmesi, sağlıklı beslenme ve hareketli yaşam ASKVH'ların meydana gelme riskini azaltabilmektedir (65) (66) (67). Damar düz kas proliferasyonunu azaltan ve vazodilatatör etkiler gösteren fosfodiesteraz-3 inhibitörü Silostazolün PAH üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmektedir. Medikal tedavilere yanıtı PAH olgularında, balon anjiyoplasti ve stent yerleştirme gibi intravasküler minimal invaziv girişimler de tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır. Bypass greft ve endarterektomi işlemleri dirençli vakalarda uygulanabilmektedir (68) (69).

2.8. Diyabetik Ayak Ülseri (DAÜ)

2.8.1. Tanımı

DAÜ'ler DM'nin kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonları sonucu meydana gelen, ayaklarda basit cilt problemleri, iyileşmeyen ülserler ve yapısal kemik ve eklem bozuklukları ile seyreden bozulmuş ayak sağlığı olarak tanımlanmaktadır.

2.8.2. Risk Faktörleri

DAÜ'lerin meydana gelmesinde en önemli iki majör kolaylaştırıcı faktörler periferik nöropati ve PAH'ın varlığıdır. Nöropati kendi içerisinde duyuşal, otonom ve motor olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmaktadır. Duyuşal nöropatiye bağılı meydana gelen his kaybı neticesinde tekrarlayan minör ve majör travmaların sıklığı artmaktadır. Buna bağılı olarak ülserasyon riski ortaya çıkmaktadır. Motor nöropatiye bağılı meydana gelen kas atrofileri sonucu ayaklarda şekil bozukluğu oluşmaktadır. Bu şekil bozuklukları bası noktalarını değıştirmekte ve belli bölgelerde artan basıya maruziyet söz konusu olmaktadır. Bu yönüyle de ülserasyon riski artmaktadır. Ayrıca otonom nöropatiye bağılı meydana gelen terleme bozukluğu ayak cildinde kuruluğa ve çatlamalara sebep olmaktadır. Meydana gelen bu çatlaklardan dolayı ülserasyon ve enfeksiyon riski artmaktadır. Nöropatiye bağılı olarak meydana gelen ülserlerin eğer kişide aynı anda PAH mevcut ise dolaşım bozukluğu nedeniyle iyileşmesi de oldukça zor olmakta ve sıklıkla kronik ülserlere dönüşmektedir. Ayrıca PAH eşlik eden ülserlerde sistemik olarak verilen antibiyotiklerinde ülser bölgesine ulaşması zorlaşmaktadır (70). Bu iki majör risk faktörü dışında ayrıca, eşlik eden kontrolsüz hiperglisemi, HT, HL, SVO, DRP, KBH ve sigara

kullanımı da ülserasyon riskini arttırmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda ileri diyabet süresi, ileri yaş, obezite, erkek cinsiyet, uygunsuz ayakkabı seçimi ve yetersiz ayak bakımının da ülser riskini arttırabildiği saptanmıştır (71). DAÜ'lerin sık görülen risk faktörleri Tablo-7'de özetlemiştir.

Tablo-7: Diyabetik ayak ülseri risk faktörleri

DPN	Obezite
PAH	Ülser veya amputasyon öyküsü
Kan şekeri yüksekliği	Ayaklarda şekil bozukluğu
Kan basıncı yüksekliği	Sigara
Dislipidemi	KBH
SVO	Erkek cinsiyet
DRP	Uygunsuz ayakkabı kullanımı
İleri yaş	Yetersiz ayak bakımı
İleri diyabet süresi	Tekrarlayan travmalar
Bağışıklık cevabında azalma	Nasır oluşumu
Kısaltmalar: DPN, diyabetik periferik nöropati; PAH, periferik arter hastalığı; SVO, serebro vasküler olay; DRP, diyabetik retinopati; KBH, kronik böbrek hasarı	

2.8.3. Prevalans

Global olarak DM sıklığının artışına ve DM hastalarında beklenen yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak DAÜ'lerin sıklığında da artış görülmektedir. Yapılan çalışmalara göre DM'li bireylerin yaklaşık %19 ila %34'ünün hayatları süresince en az bir kez DAÜ probleminden muzdarip olduğu düşünülmektedir (71). DAÜ'lerin küresel prevalansının incelendiği bir meta-analiz raporunda, cinsiyete, yaşa, DM süresine, hastanede yatıp yatmadığına ve eşlik eden diğer KVH risk faktörlerine göre değişmekle birlikte, T2DM hastalarında DAÜ sıklığının %6.4 (4.6-8.1) olduğu bildirilmiştir. Bu sıklık ayrıca bölgesel farklılıklar da göstermiştir (72).

2.8.4. Önemi

DAÜ'ler, iş güç kaybına, hayat kalitesinin azalmasına, yüksek tedavi maliyetlerine, uzuv kayıplarına ve mortalite artışına sebep olabilmektedir. Artan sayıda hastane ziyareti, hastaneye yatış ve cerrahi işlem ihtiyacı da mortalite riskini artırabilmektedir (19). Travma dışı alt ekstremit

amputasyonlarının yaklaşık %40-60'ının DAÜ'lere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. DAÜ'lerin yaklaşık %20'sinde farklı seviyelerde alt ekstremite amputasyon ihtiyacı olmaktadır. DAÜ'lü bireylerde ülserin tekrarlama riskinin 3-5 yıl içinde %65 olduğu, ömür boyu amputasyon oranının %20 ve 5 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalitenin ise %50-70 aralığında seyrettiği bildirilmiştir. Eşlik eden PAH ve osteomyelit amputasyon riskini arttıran bağımsız birer risk faktörleridir (73).

2.8.5. Sınıflandırma

Ülserlerin değerlendirilmesinin standartlaştırılması, prognozun belirlenmesi, klinik karar alma üzerinde kolaylaştırıcı rol oynamaları nedeniyle çeşitli DAÜ sınıflandırma sistemleri önerilmiştir. Buna rağmen en iyi sınıflandırma sisteminin hangisi olduğu ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Meggitt-Wagner ve Teksas üniversitesi sınıflamaları DAÜ'lerin sınıflandırılmasında sıklıkla kullanılan iki sistemdir (73).

Meggitt-Wagner sınıflaması kullanım kolaylığı nedeniyle geleneksel olarak en sık kullanılan sınıflandırma sistemi olmakla birlikte, son yıllarda daha karmaşık ve etkili olabilecek farklı sınıflandırma sistemleri de klinik kullanıma sunulmuştur. Wagner sınıflamasında, yaranın derinliği, canlılığı ve enfeksiyon olup olmadığına göre değerlendirme yapılmakta ve ülserler altı alt grupta derecelendirilmektedir. En önemli avantajı kullanım kolaylığı olması ve yapılan çalışmalarda amputasyon riskini önemli düzeylerde tespit edebildiğinin gösterilmiş olmasıdır (74). Wagner sınıflandırmasının evrelendirme kriterleri Tablo 8' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-8: Meggitt-Wagner sistemi (74)

Seviye	Evrelendirme kriterleri
0	Sağlam cilt ile beraber kemik deformitelerinin olması ve/veya kallus varlığı (DAÜ gelişimi için riskli)
1	Derin dokulara ulaşmayan yüzeysel ülser
2	Tendon, kemik, ligament ve eklemleri tutan derin ülser
3	Eşlik eden apse ve/veya osteomyelit varlığı
4	Lokalize kangren (parmakları ve/veya metatarsları tutan)
5	Ampütasyon gerektiren topuk veya ayağın bütünün kangreni

2.8.6 Klinik Değerlendirme ve tedavisi

DAÜ'lerin önlenmesi ve tedavisinde etkili sonuçlar alabilmek için multidisipliner bir ekip yaklaşımı önerilmektedir. Hasta, hasta yakını ve sağlık hizmeti sunucularının DAÜ'ler hakkında güncel bilgilere sahip olması gereklidir. Koruyucu ayak bakımı tedavinin merkezinde yer almalıdır. Multidisipliner yaklaşım ile hastanede yatış süreleri, amputasyon oranları ve tedavi maliyetleri azalabilmektedir (72).

DAÜ'lü hastalarda ayakta şekil bozukluğu olup olmadığı, cilt muayenesi, ülserin lokasyonu, boyutu ve derinliği, enfekte olup olmadığı, periferik nöropati bulguları ve PAH varlığı ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Ayrıca DM süresi, önceki amputasyon öyküsü, ek hastalıkların varlığı, kullandığı ilaçlar ve evde kan şekeri takiplerinin nasıl seyrettiği sorgulanmalıdır. Fizik muayenede periferik nabızların palpasyonu yapılmalı, ayakların ısısı, cilt rengi, ciltte kuruluk ve/veya çatlakların varlığı, periferik ödem varlığı, tırnak deformiteleri ve tırnak aralarında mantar enfeksiyonunun olup olmadığı gözden geçirilmelidir. Pürülan sekresyon varlığı veya ülser alanında eritem, ısı artışı, hassasiyet, ağrı ve endürasyon gibi enflamatuvar bulguların olması halinde yaranın enfekte olduğu tahmin edilebilir. Yaranın kötü kokulu olması, derin dokulara ilerlemiş olması ve açıkta kemik dokusu saptanması enfeksiyon için diğer önemli kanıtlardır. Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce kültür için derin doku örneği alınmalıdır. Tam kan sayımı, temel biyokimyasal testler ve sedimentasyon ve CRP gibi enflamasyon belirteçlerinin düzeyleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayakların direkt grafi görüntülemesinde osteomyelite dair bulgular saptanabilmekle birlikte, gereklilik halinde MR görüntüleme de yapılabilir. Kültür sonucuna göre uygun antibiyoterapi başlanmalı ve yaranın pansumanı ve yaradan nekrotik dokuların debridmanı yapılmalıdır. Nöropatik yakınmaları olan hastalarda monofilament testi ile his kusuru incelenmelidir. Gereklilik halinde elektromiyografi ileri nöropati taraması yapılabilir. Periferik nabız muayenesinde ve ABKİ ölçümünde periferik dolaşımın bozukluğu düşünülmesi halinde alt ekstremitelerin doppler usg'si çekilir. Şüphede kalınan durumlarda BT anjiyografi ile ileri değerlendirme yapılabilir. Arteriyel sistemde belirgin darlıklar ve tıkanıklık saptanması halinde endovasküler anjioplastik işlemlerin ve/veya bypass cerrahisi ihtiyacı olabilir. Derin dokularda gaz, apse varlığı, yoğun kemik eklem tutulumunun olması, dokuda yabancı cisim veya yaygın nekroz alanlarının varlığı ve tedaviye yanıtız osteomyelit vakalarında ampütasyon ihtiyacı söz konusu olabilmektedir. Epidermal büyüme faktörlerinin uygulanması, hiperbarik oksijen tedavisi ve ülser bölgeye negatif basınçlı vakum tedavileri de uygun hastalarda kullanılabilecek yöntemler arasındadır (75).

2.9. Profilin-1(Pfn1)

Aktin filamentleri, hücre morfogenezi, göçü ve bölünmesi gibi hücrel süreçleri kolaylaştırmak için sürekli polimerizasyon ve depolimerizasyona uğrayan bir tür hücre iskelet ağıdır. Profilinler, hemen tüm ökaryotik hücrelerde ve bazı virüslerde tanımlanmış, aktin monomerlerine bağlanan bir grup proteinden oluşmaktadır. Hücre dışı sinyallere yanıt olarak, aktin filamentlerinin polimerizasyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Memelilerde bugüne kadar dört Profilin geni (Pfn1, 2, 3 ve 4) tanımlanmıştır. Pfn1 ailenin kurucu üyesi olmakla birlikte, en bol bulunan ve üzerinde en çok çalışılan profilin tipidir. Ağırlıklı olarak sitozolde bulunmakla birlikte, daha düşük oranlarda çekirdekte ve plazma zarında da bulunmaktadır. Pfn1'in, hücrel metabolizma, hücre çoğalması ve hareketi, hayatta kalma, endositoz, membran trafiği, mRNA birleştirme ve gen transkripsiyonu dahil olmak üzere neredeyse bütün hücrel fonksiyonlar üzerinde çeşitli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (76) (77).

Farelerde, Pfn1 geninin inaktive edilmesinin, gelişimin çok erken bir aşamada (2 hücreli aşama) durmasına ve embriyonik ölüme yol açtığı gösterilmiş olup, bu da embriyonik hücrenin hayatta kalması ve/veya çoğalmasındaki çok önemli rolünü ortaya çıkarmıştır (78). Daha sonra yapılan çok sayıda çalışmada, otofaji ve apoptoz gibi hücre ölüm mekanizmalarında, endotel disfonksiyonu ve vasküler geçirgenlik üzerinde, anjiogeneziste, ilaç dirençlerinde ve artan oksidatif stres üzerindeki etkilerine dair çok sayıda kanıtlar elde edilmiştir (79-83).

2.9.1. Pfn-1 Ve Aterosklerotik Süreç

Deneyssel olarak, kronik enflamatuvar durumlarda ve homosistein yüksekliği gibi KVH risk faktörleri varlığında, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde artan Pfn1 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (84, 85). Bu gözlem, insan aterosklerotik plaklarında normal bitişik damar duvarına göre daha yüksek Pfn1 ekspresyonuna ilişkin klinik kanıtlarla ve Pfn1 ekspresyonu ile makrofaj infiltrasyonu ve proenflamatuvar ortam arasındaki pozitif korelasyonların tespiti ile desteklenmiştir (84). Ayrıca, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörü down regüle edilip, aterojenik lipid düzeyleri arttırılan fare modellerinde, Pfn1 gen eksizyonu ile elde edilen düşük Pfn1 ekspresyonunun, aterosklerotik lezyon yükünde azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu atero-protektif etkilerin, makrofajların damar duvarına infiltrasyonunda ve okside LDL-K'yı fagositozunda azalma, yağ asidi transportundan sorumlu CD36 ekspresyonunda azalma ve artan endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS)

aktivitesi ile birlikte endotelial fonksiyonlarında iyileşme yoluyla, meydana geldiği düşünülmektedir (85).

Deneyisel bulgular, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve/veya immün hücre tiplerinden herhangi birindeki Pfn1 düzensizliğinin, aterosklerotik süreci şiddetlendirebileceğini düşündürmektedir. Örneğin, yüksek aterosklerotik homosistein düzeylerine maruziyet sonrası, endotel hücrelerinde Pfn1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (86). Yine LDL reseptöründen yoksun fare deneylerinde, Pfn1 heterozigot ve normal gruplar karşılaştırılmış, Pfn1 heterozigotlarda korunmuş eNOS fonksiyonu, lezyona eğilimli bölgelerde azalmış vasküler hücre yapışma molekülü (VCAM)-1 ekspresyonu ve azalmış makrofaj infiltrasyonu gösterilmiştir. Sonuç olarak, Pfn1'in aterosklerozun erken aşamalarındaki kritik süreçleri modüle ettiği ve düşük Pfn1 ekspresyonunun hem endotelial hem de makrofaj bağımlı mekanizmalar üzerinden ateroskleroz gelişimi üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği ileri sürülmüştür (85). İlginç bir şekilde, başka bir deneysel çalışmada, düşük Pfn1 ekspresyonunun artan sitotoksik T lenfosit (CTL) istilası ve aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (87). Hem normal sağlıklı bireylerde hem de aterosklerozu olanlarda serumda Pfn1 tespit edilmekle birlikte, daha yüksek serum Pfn1 düzeylerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84).

Çözünür Pfn1, doğrudan hücre kültür ortamına eklendiğinde, bazı transkripsiyon faktörleri üzerinden, çeşitli hücre tiplerinde (mezengial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, kanser hücreleri gibi) DNA sentezini, çoğalmayı ve göçü uyardığı gösterilmiştir (84, 88, 89). Bu gözlemler, hücre dışı Pfn1'in, hücre yüzeyi bağlanması yoluyla aracılık edilen biyolojik bir role sahip olma olasılığını arttırmaktadır; ancak Pfn1'in bu etkisine, Pfn1'e özgü bilinmeyen bir hücre yüzeyi reseptörü aracılığıyla aracılık edip etmediği hala açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu nedenle, Pfn1'in hücre dışı aterosklerotik aracı olarak otokrin veya parakrin etki modu yoluyla etki eden ek bir rolü göz ardı edilmemelidir (90).

Anjiyogenez aterosklerozda önemli bir rol oynamaktadır. Bir dizi çalışma Pfn1'in anjiyogenezdeki önemini göstermiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (VEGF) artan uyarısı, endotel hücrelerinde Pfn1'in fosforilasyonuna ve aktin filamentlerine daha fazla bağlanması yol açarak, doku onarımı ve tümör ilerlemesi gibi durumlarda anjiyogenez desteklemektedir (80). Pfn1 ekspresyonu ayrıca in vivo olarak VEGF'nin neden olduğu anormal anjiyogenez için önemli bir tetikleyici olan hipoksi sırasında da endotel hücrelerinde yukarı doğru düzenlenir. Ayrıca proliferatif DRP ve berrak hücreli böbrek kanserlerinde de anjiyogenez ile ilişkili bulunmuştur (88, 91). Ayrıca, Pfn1 ekspresyonunun kaybı veya Pfn1-aktin etkileşiminin farmakolojik inhibisyonu, fizyolojik ve

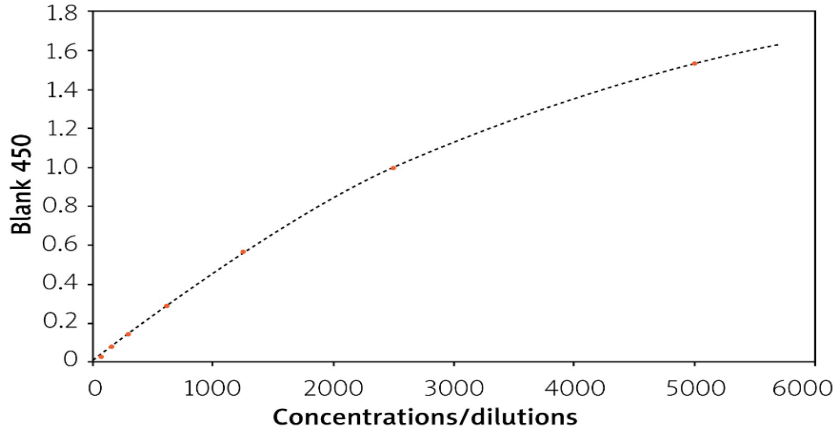
patolojik ortamlarda anjiyogenezin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (91, 92). Yüksek Pfn1 ekspresyonunun ayrıca vasküler geçirgenlikte artış, apoptozis ve anjiogenez uyarılması üzerinden DRP üzerinde olumsuz etkiler gösterdiği bildirilmiştir (13). Bu nedenle, endotel hücrelerindeki yüksek Pfn1 seviyelerinin, plak büyümesini ve damar duvarına bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu teşvik ederek, aşırı geçirgen intimal damar sistemine ve hızlandırılmış ateroskleroza sebep olması söz konusu olmaktadır (90).

Ayrıca, Pfn-1 düzeylerinin, DM hastalarında artan endotel disfonksiyonu, şiddetli DRP, artan vasküler hipertrofi ve HT sıklığı, parakrin etkilerle aterosklerotik plaklarda ilerleme ve mezenterik arter hipertrofisi, ilişkili olduğu gösterilmiştir (8-13). Bu çalışmaları destekleyecek şekilde yapılan hayvan deneylerinde düşük Pfn1 düzeylerinin de azalmış ateroskleroz riskiyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (14).

3. METOD VE MATERYAL

Çalışmamız Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Hastanesi'nin Endokrinoloji Kliniği ve Biyokimya laboratuvarında Ağustos 2023 ile Aralık 2023 tarihleri arasında yapılmıştır. Harran Üniversitesi etik kurulu 21.08.2023 tarihinde, 2023/15/33 numarası ile çalışma protokolümüz için onay vermiştir. Bütün katılımcılar, çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş, sözlü ve yazılı onam verenler çalışmaya dahil edilmiştir.

Her hastadan başvuru sırasında, işlemten önce EDTA kaplı bir tüpe 2,6 ml'lik bir venöz kan örneği toplandı. Numuneler 1600 g'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Süpernatant toplandı ve bir sonraki kullanıma kadar -80°C 'de saklandı. Pfn1 konsantrasyonu, enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) kullanılarak belirlendi. İnsan profilinin 1 SEC233Hu ELISA kitini (Cloud-Clone Corp., Houston, ABD) 78–5000 pg/ml tespit aralığıyla kullandık. Bu, biyotin-avidin-yaban turpu peroksidaz sistemini kullanan bir testtir. Her kuyucuğa 100 μl seyreltilmemiş serum örneği yerleştirildi. Spektrofotometrik okuma, durdurma solüsyonunun kullanılmasından hemen sonra 450 nm'de gerçekleştirildi. Belirli bir standardın seri seyreltmeleri kullanılarak aynı dalga boyunda absorbansın ölçülmesiyle bir kalibrasyon eğrisi hazırlandı (93). Kalibrasyon eğrisi Şekil 1'de gösterildi.



Şekil-1: Kalibrasyon eğrisi

Çalışmanın Katılımcıları: DAÜ sebebiyle hastanemiz yataklı servisinde takip edilen 88 T2DM'li hasta çalışmaya dahil edildi. T1DM'si olanlar ve 18 yaşın altındakiler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri, DM süreleri, sigara alışkanlıkları ve eşlik eden HT, HL, KAH, KKY, KBH ve geçirilmiş SVO olup olmadığı belirlenip kayıt altına alındı.

Fizik Muayene ve Laboratuvar İncelemeleri: DAÜ'ler Wagner sınıflandırılmasına göre gruplandırıldı. Hastaların kiloları ve boyları üzerlerinde hafif giysiler varken ve ayakkabısız bir şekilde ölçüldü. VKİ, vücut kilosunun boyun metre cinsinden karesine (kg/m²) bölünerek hesaplandı.

Tüm kan örnekleri, 8-10 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. Çalışma grubundaki hastalarda rutin tetkikler sırasında incelenen laboratuvar parametreleri arasında açlık plazma glukozu, açlık lipid düzeyi, HbA1c, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve spot idrarda albümin/kreatinin oranları (mg/g) karşılaştırılmak üzere kayıt altına alındı.

Alt Ekstremitte Görüntülemesi: Alt ekstremitelerin doppler usg'si, Philips marka Affiniti (US720E0578, 2020) modeli ile tecrübeli bir radyolog tarafından uygulandı. Yapılan arteriyel görüntüleme \geq %50 darlık veya monofazik akım tespiti PAH varlığı olarak kabul edildi.

Diğer Tanımlamalar: VKİ \geq 30 kg/m² olması obezite, kan basıncının \geq 140/90 mm/Hg olması veya herhangi bir anti-hipertansif ilaç kullanımı ise HT varlığı olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda spot idrarda albümin/kreatin oranı (ACR) hesaplandı. ACR <30 mg/gün normal, 30-300 mg/gün mikroalbüminüri, >300 mg/gün ise makroalbüminüri olarak değerlendirildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun <%50 olması kalp yetmezliği, LDL-K >70 mg/dL ve/veya lipid düşürücü ilaç kullanıyor olmak ise HL olarak kabul edildi. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ile hesaplandı. Aktif sigara içimi, başvurudan önceki son 6 ay içinde günde 10 veya daha fazla sigara içmek olarak tanımlandı.

3.1. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel analizler için SPSS (versiyon 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi normallik testi olarak kullanıldı. Verilerin dağılımlarına göre ortalama \pm standart sapma (SS) veya ortanca ve çeyrekler arası aralıklar (IQR, %25-75) hesaplandı. Sayısal değişkenler, dağılımlarına göre bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Ki-kare testi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyonların değerlendirilmesinde, verilerin dağılımlarına göre Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, 30'u kadın (%34.1), 58'i (%65.9) erkek olmak üzere toplam 88 katılımcı değerlendirildi. Erkek katılımcıların sayısı kadınların sayısından anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.004$, tablolarda gösterilmemiştir). Katılımcıların yaş ortalaması 59.6 ± 10.8 idi. Ortalama DM süresi 10 (15-20) ve VKİ değerleri 27.7 ± 5.3 olarak saptandı. Katılımcılarımızın %25'inde amputasyon öyküsü, %43.2'sinde KAH, %13.6'sında geçirilmiş SVO öyküsü vardı. Eşlik eden komorbid durumlar arasında HT (%59.1), HL (%46.6) ve proteinüri sıklığı (%64.8) olarak saptandı. Katılımcılarımızın %33'ünde aktif sigara kullanımı mevcuttu. Katılımcıların DAÜ'leri Wagner sınıflandırması göz önünde bulundurularak, evre 1-3 ve evre 4-5 olarak 2 grupta incelendi. Katılımcıların %67'si evre 1-3'te iken %33'ü evre 4-5'te idi (Tablo-9).

PAH'ı olan katılımcıların yaş ortalaması 62.6 ± 9.7 iken, olmayanlarda 56.5 ± 11.1 olarak saptandı. Ortalama yaş PAH'ı olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.022$). PAH'ı olan katılımcılarda ampütasyon öyküsü (%34.1), olmayanlara göre (%15.9) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.049$). Aktif sigara içiciliği de PAH'ı olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.041$). Ayrıca, PAH'ı olanlarda Wagner evre 4-5 DAÜ sıklığı da anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.001$). PAH'ı olan ve olmayanlar arasında DM süresi, HT, HL ve proteinüri sıklığı ile geçirilmiş SVO ve KAH varlığı açısından yapılan analizlerde ise, anlamlı farklılıklar saptanmadı (tümü için $p > 0.05$). Katılımcıların klinik ve demografik verilerinin, PAH olup olmamasına göre ayrıntılı karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

PAH'ı olanlarda Pfn-1 düzeyleri 774 (550-1005), olmayanlara göre 314 (280-432) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0.001$). Ayrıca HbA1c düzeyleri de PAH'ı olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulundu (9.5 ± 2.2 'ye karşı 10.7 ± 2.6 , $p=0.041$). Bunların dışında lipid düzeyleri, akut faz reaktanları, eGFR düzeyleri ve hemogram parametreleri açısından PAH'ı olan ve olmayanlar arasında anlamlı fark yoktu (tümü için $p > 0.05$). PAH'ı olan ve olmayanlarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo-10'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-9: PAH'ı olan ve olmayanlarda demografik ve klinik bulguların karşılaştırılması

Değişkenler	Total (n=88)	PAH VAR (n=44)	PAH YOK (n=44)	P	
Yaş (yıl)	59.6±10.8	62.6±9.7	56.5 ± 11.1	0.022	
Cinsiyet n (%)	Kadın	30 (34.1)	13 (43.3)	17 (56.7)	0.500
	Erkek	58 (65.9)	31 (53.4)	27 (46.6)	
DM süre (yıl)	10 (15-20)	15 (10-20)	14 (7-20)	0.457	
Amputasyon öyküsü	22 (25.0)	15 (34.1)	7 (15.9)	0.049	
VKİ (kg/m ²)	27.7±5.3	27.1±5.0	28.1±5.6	0.502	
Wagner	Evre 1-3	59 (67.0)	22 (50)	37 (84.1)	0.001
	Evre 4-5	29 (33)	22 (50)	7 (15.9)	
Proteinüri, n (%)	57 (64.8)	30 (68.2)	27 (61.4)	0.655	
HT, n (%)	52 (59.1)	28 (63.6)	24 (54.5)	0.515	
HL, n (%)	41 (46.6)	21 (51.2)	20 (48.8)	1.0	
SVO, n (%)	12 (13.6)	10 (22.7)	2 (4.5)	0.030	
KAH öyküsü, n (%)	38 (43.2)	25 (56.8)	13 (29.5)	0.180	
Sigara, n (%)	29 (33)	19 (43.2)	10 (22.7)	0.041	

Kısaltmalar. DM, diyabetes mellitus; VKİ, vücut kitle indeksi; HbA1c, glikolize hemoglobin; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; SVO, serebrovasküler olay; KAH, koroner arter hastalığı; PAH, periferik arter hastalığı
P değeri <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri kalın harflerle vurgulanmıştır.

Wagner evresi 1-3 arası olanlarda Pfn-1 düzeyleri 419 (286-719) iken, evre 4-5 olanlarda ise 663 (440-1073) olarak saptandı. Evre 4-5 olanlarda Pfn-1 düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0.002). SVO, KAH ve amputasyon öyküsü olanlarda, olmayanlara göre Pfn-1 düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, p=0.029, p=0.011 ve p=0.009). Ayrıca aktif sigara içicisi olanlarda da Pfn-1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.024). Ancak eşlik eden HT, HL, proteinüri varlığının ve eGFR düzeylerinin Pfn-1 düzeyleri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü (tümü için p>0.05). Farklı klinik durumlarda Pfn-1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo-11'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Son olarak, Pfn-1 düzeyleri üzerinde olası etkileri incelenmek üzere, çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile Pfn-1 düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 12). Sonuç olarak, Pfn-1 düzeyleri ile yaş, DM süresi, VKİ, sedimentasyon, CRP ve lipid düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (tümü için p>0.05). Yalnızca artan Pfn-1 düzeylerinin azalan HbA1c düzeyleri ile ilişkili olduğu görüldü (r=-0.228, p=0.032).

Tablo-10: PAH'ı olan ve olmayanlarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Total (n=88)	PAH VAR (n=44)	PAH YOK (n=44)	P
Pfn-1 (pg/mL)	516 (309-789)	774 (550-1005)	314 (280-432)	<0.001
HbA1c (%)	10.1±2.5	9.5±2.2	10.7±2.6	0.041
LDL-K (mg/dL)	85 (62-112)	81 (62-120)	92 (61-110)	0.868
TG (mg/dL)	161 (111-207)	151 (107-192)	161 (124-230)	0.218
HDL-K (mg/dL)	28.0 (20.5-37.0)	28.0 (20.0-37.0)	27.5 (20.7-37.2)	0.631
Total-K (mg/dL)	156±47	154±43	158±51	0.621
eGFR (mL/dak)	78.0 (61.0-92.0)	74.5 (60.5-88.0)	78.5 (67.0-94.7)	0.303
Sedimentasyon (mm/saat)	55 (34-85)	66 (34-85)	55 (30-85)	0.544
CRP (mg/dL)	2.7 (0.9-6.9)	3.3 (1.0-8.2)	2.6 (0.6-5.8))	0.199
WBC (10e3/uL)	9.4 (7.2-12.8)	10.0 (7.9-12.8)	8.7 (6.9-12.8)	0.221
HGB (g/dL)	11.1±1.9	11.1±1.3	11.1±2.4	0.881
HCT (%)	34.0±5.7	33.7±3.7	34.3±7.3	0.609
MCV (fL)	84.0±6.7	84.3±6.1	83.8±7.3	0.720
MPV (fL)	7.0 (6.0-8.3)	7.1 (6.3-8.8)	6.8 (5.8-7.9)	0.092
PLT (10e3/uL)	312 (225-386)	287 (210-382)	336 (244-418)	0.167

Kısaltmalar: Pfn-1, Profilin-1; HbA1c, glikolize hemoglobin; LDL-K, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TG, total trigliserit; HDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; Total-K, total kolesterol; eGFR, glomeruler filtrasyon hızı; CRP, c-reaktif protein; WBC, beyaz kan hücresi; HGB, hemoglobin; HCT, hematokrit; MCV, ortalama eritrosit hacmi; MPV, ortalama trombosit hacmi; PLT, trombosit

P değeri <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri kalın harflerle vurgulanmıştır.

Tablo-11: Farklı klinik durumlarda Pfn-1 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler		PFN-1	p
Wagner	1-3	419 (286-719)	0.002
	4-5	663 (440-1073)	
Proteinüri n (%)	VAR	543 (314-738)	0.937
	YOK	450 (286-864)	
HT n (%)	VAR	561 (319-793)	0.370
	YOK	426 (291-773)	
HL n (%)	VAR	486 (283-793)	0.776
	YOK	543 (337-780)	
KAH öyküsü n (%)	VAR	651 (357-924)	0.011
	YOK	424 (286-673)	
SVO öyküsü n (%)	VAR	709 (486-1244)	0.029
	YOK	462 (292-721)	
Amputasyon öyküsü n (%)	VAR	695 (426-1035)	0.009
	YOK	442 (287-721)	
Sigara n (%)	VAR	721 (335-971)	0.024
	YOK	434 (307-672)	
eGFR mL/dak	<60	545 (303-711)	0.777
	>60	489 (310-793)	

Kısaltmalar: Pfn-1, profilin1; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; KAH, koroner arter hastalığı; SVO, serebro vasküler olay; Egfr, glomeruler filtrasyon hızı.
P değeri <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri kalın harflerle vurgulanmıştır.

Tablo-12: Pfn-1 düzeylerinin çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi

Değişkenler	Korelasyon katsayısı	p
Yaş (yıl)	0.126	0.242
VKİ (kg/m ²)	-0.117	0.279
Dm süre (yıl)	-0.120	0.269
HbA1c (%)	-0.228	0.032
eGFR (mL/dk)	0.032	0.764
CRP (mg/dL)	0.153	0.154
Sedimentasyon (mm/saat)	0.102	0.345
Total-K (mg/dL)	0.040	0.713
LDL-K (mg/dL)	0.059	0.587
HDL-K (mg/dL)	0.003	0.978
TG (mg/dL)	-0.090	0.406

Kısaltmalar: Pfn-1, profiling-1; VKİ, vücut kitle indeksi; DM, diyabetes mellitus; HbA1c, glikolize hemoglobin; eGFR, glomeruler filtrasyon hızı; CRP, c-reaktif protein; Total-K, total kolesterol; LDL-K, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TG, total trigliserit; HDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TG, trigliserid
P değeri <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri kalın harflerle vurgulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Günümüzde, ASKVH'ların yönetiminde kullanıma sunulan invaziv ve invaziv olmayan etkili tedavi yöntemlerine rağmen, ASKVH'ler halen önde gelen ölüm sebebi olmaya devam etmektedir. Yüksek mortalitesi nedeniyle aterosklerotik süreçlerin erken tanınması, risk faktörlerinin yönetimi ve tedavisi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Dolayısıyla çok sayıda biyokimyasal serum belirteçlerinin, aterosklerozun erken tanınmasındaki rolleri incelenmeye devam edilmektedir (7). Biz de bu çalışmada çeşitli araştırmalarda aterosklerotik süreçlerle ilişkisi olduğu öne sürülen Pfn-1 düzeylerini inceledik. T2DM doğası gereği hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili olduğundan ve yapılmış çalışmalarda DAÜ olan hastaların yaklaşık %50'sinde aterosklerotik PAH saptandığı için, çalışma grubumuzu PAH'ı olan ve olmayan DAÜ hastalarından seçtik (5).

Çalışmamızda PAH'ı olan DAÜ'lü hastalarda olmayanlara göre, yaşın daha ileri olduğunu, amputasyon öyküsünün, Wagner evre 4-5 oranının ve aktif sigara içiciliğinin de daha fazla olduğunu tespit ettik. Ayrıca PAH'ı olan hastalarda Pfn-1 düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu bulduk. Yapılan alt grup analizlerinde de yüksek Pfn-1 düzeylerinin amputasyon, SVO ve KAH öyküsü ile birlikte Wagner evre 4-5 ülserlerin varlığıyla anlamlı bir pozitif ilişki gösterdiğini bulduk. Ayrıca aktif sigara içicisi olmak da artan Pfn-1 düzeyleri ile ilişkiliydi. Bu sonuçlarla, yüksek Pfn-1 düzeylerinin, kanıtlanmış aterosklerotik hastalıklarla olan ilişkisine dair literatüre katkı sunmuş olduk. Buna rağmen sigara içiciliği dışında, Pfn-1 düzeylerinin eşlik eden HT, HL, proteinüri ve düşük eGFR gibi diğer KVH risk faktörleri ile ilişkili olmadığını gördük. Ayrıca, Pfn-1 düzeyleri üzerinde olası etkileri açısından yaş, DM süresi, böbrek fonksiyon testleri ve akut faz reaktanları da analiz edilmiş ve bir etkilerinin olmadığı tespit edilmiştir.

Aktin filamentleri hücrelerin metabolizması, morfolojisi, bölünmesi ve motilitesi gibi hayati fonksiyonları üzerinde önemli rol alan hücre içi iskelet ağıdır. Pfn1'inde hücre dışı sinyallere yanıt olarak aktin filamentlerinin fonksiyonlarını düzenlediği düşünülmektedir. Pfn1'in, hücre metabolizma, hücre çoğalması ve hareketi, otofaji ve apoptozis gibi hücre ölüm mekanizmaları, hücre membran trafiği, çeşitli genlerin transkripsiyonu, endotel disfonksiyonu, artmış vasküler geçirgenlik, neovaskülerizasyon ve aterosklerotik sürecin birçok aşamasında önemli roller oynadığı gösterilmiştir (90).

DeneySEL bulgular, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve/veya immün hücre tiplerinden herhangi birindeki Pfn1 düzensizliğinin, aterosklerotik süreci şiddetlendirebileceğini

düşündürmüştür (90). Yapılan hayvan deneylerinde, aterosklerotik lezyonların makrofajlarında ve okside LDL'ye maruz kalan endotel hücrelerinde Pfn1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (94). Ayrıca yüksek Pfn1 düzeylerinin endotel disfonksiyonu yoluyla aterosklerotik süreci hızlandığı gösterilmiştir (95). Bu bulgulara dayanarak, Pfn1'in aterosklerotik lezyon oluşması üzerinde doğrudan bir rol oynayıp oynamadığı ile ilgili bir dizi çalışmalar yapılmıştır. Deneysel olarak LDL reseptörü down regüle edilip hiperlipidemik hale getirilen deney hayvanlarında Pfn1 gen ekspresyonunun aterosklerotik lezyon yükünde azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu ateroprotektif etkilerin makrofajların damar duvarına infiltrasyonunda ve okside LDL'yi fagosite etme yeteneğinde azalma, eNOS enzim aktivitesinde artma ile birlikte endotelial fonksiyonlarında iyileşme yoluyla olduğu düşünülmüştür (85).

Daha sonra yapılan insan çalışmalarında, aterosklerotik plaklarda normal bitişik damar duvarına göre daha yüksek Pfn1 ekspresyonu olduğu ve Pfn1 ekspresyonu ile makrofaj infiltrasyonu ve proenflamatuvar ortam arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Pfn1 her ne kadar hücre içi aktin bağlayıcı bir protein olarak tanımlanmışsa da bu yönüyle hücre dışı bir ligand görevi görerek vasküler düz kas çoğalması ve göçü üzerinde etkiler göstererek aterojenik roller üstlendiği düşünülmüştür (84). Bizim çalışmamızda da literatür verilerine paralel bir şekilde PAH'ı olan DAÜ'lü hastalarda Pfn1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca yine geçirilmiş SVO, bilinen KAH ve amputasyon öyküsü gibi kanıtlanmış aterosklerotik hastalığı olanlarda da Pfn1 düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Ek olarak aterosklerozun değiştirilebilir önemli risk faktörlerinden biri olan sigara içiciliği de artan Pfn1 düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Literatürde KAH olgularında artmış Pfn1 düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışmalar olmasına rağmen, PAH, SVO ve DAÜ'ye bağlı amputasyon öyküsü olanlarda Pfn1 düzeylerini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Ayrıca Pfn1 ve aktif sigara içiciliği arasındaki ilişkiye dair bir veriye ulaşamadığımız için bu konuda herhangi bir karşılaştırma yapamadık.

Hayvan çalışmalarında deneysel olarak indüklenen HT'ye bağlı olarak vasküler düz kas hücrelerinde artmış Pfn1 ekspresyonu bildirilmiştir (96). Ayrıca tedavi edilmemiş hipertansif hastalarda da yüksek Pfn1 düzeyleri de bildirilmiştir (97). Adenoviral Pfn1 ekspresyon vektörü enjekte edilen spontan hipertansif sıçanlarda, sistolik kan basıncında artış, vasküler duvar kalınlaşması ve arteriyel yeniden düzenlenme saptanmıştır (98). Ayrıca HT'ye bağlı kardiyak hipertrofisi olan sıçanların miyokardında yüksek Pfn1 ekspresyonuna dair kanıtlar bulunmuştur (99). HT'li bireylerde yüksek Pfn1 düzeylerinin artan anjiyotensin II uyarısına bağlı meydana geldiği düşünülmektedir (90). Toplu olarak bu çalışmalar, vasküler düz kas hücrelerindeki yüksek Pfn1 ekspresyonunun HT ve

HT'nin kolaylaştırdığı KVH'ların gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da HT'si olanlarda olmayanlara göre Pfn1 düzeyleri daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Pfn1, glukoz homeostazisinden sorumlu olan pankreas adacık hücrelerinde bol miktarda eksprese edilmektedir (100). Mezangial hücrelerde yüksek glukozla maruz kalma artan Pfn1 ekspresyonu ile sonuçlanmıştır (101). DRP'si olan DM hastalarının retinal vasküler endotel hücrelerinde artmış Pfn1 ekspresyonu saptanmıştır. Yüksek Pfn1 ekspresyonunun ayrıca vasküler geçirgenlikte artış, apoptozis ve anjiogenez uyarılması üzerinden DRP üzerinde olumsuz etkiler gösterdiği bildirilmiştir (13). Ancak hasta grubumuzda DRP olup olmadığı değerlendirilmediği için Pfn1 düzeyleri açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızın Güçlü Yönleri Ve Limitasyonları

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında: (1) prospektif olarak dizayn edilmiş olması, (2) DAÜ'lü hastalarda Pfn1 düzeylerini, PAH olup olmamasına göre değerlendiren ilk çalışma olması, (3) Pfn1 düzeylerinin geçirilmiş SVO ve DAÜ'lere bağlı ampütasyon öyküsü olanlar gibi yüksek aterosklerotik yüke sahip hastalarda ilk defa değerlendirilmiş olması, (4) yüksek Pfn1 düzeylerinin aktif sigara içiciliği ile ilişkisinin ilk defa çalışılmış olması sayılabilir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun bulunmaması ise çalışmamızın bir limitasyonu olarak sayılabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, Pfn1 düzeyleri, PAH'ı olan DAÜ'lü hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Pfn1 düzeyleri ayrıca KAH, SVO ve ampütasyon öyküsü olanlarda belirgin bir şekilde daha yüksekti. Artan Wagner derecelerinde Pfn1 düzeyleri anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. Ayrıca aktif sigara içicisi olanlarda da Pfn1 düzeyleri anlamlı bir şekilde yüksekti. Sonuç olarak, yüksek Pfn1 düzeylerinin, kanıtlanmış aterosklerotik hastalıkların varlığı ile olan anlamlı ilişkisini göstermiş olduk.



7. KAYNAKLAR

1. Nutritional And Therapeutic Interventions For Diabetes And Metabolic Syndr OME. Acta Endocrinol (Buchar). 14: ©by Acta Endocrinologica Foundation.; 2018; 438
2. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011;34(Suppl 1):62-9.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):19-40.
4. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. Endocrine. 2012;41(3):384-97.
5. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(2):110-6.
6. Chen L, Sun S, Gao Y, Ran X. Global mortality of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Diabetes Obes Metab. 2023;25(1):36-45.
7. Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, Mahmoud N, Heidemann F, Rieß HC, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease. Vasa. 2021; 50(5): 323-30.
8. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(6):3346
9. Martinez E, Martorell J, Rimbau V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis. Journal of Vascular Surgery. 2020;71(1):329-41.
10. Allen A, Gau D, Roy P. The role of profilin-1 in cardiovascular diseases. J Cell Sci. 2021;134(9):
11. Caglayan E, Romeo GR, Kappert K, Odenthal M, Südkamp M, Body SC, et al. Profilin-1 is expressed in human atherosclerotic plaques and induces atherogenic effects on vascular smooth muscle cells. PLoS One. 2010;5(10):13608.
12. Romeo G, Frangioni JV, Kazlauskas A. Profilin acts downstream of LDL to mediate diabetic endothelial cell dysfunction. Faseb j. 2004;18(6):725-7.
13. Ding H, Chen B, Lu Q, Wang J. Profilin-1 mediates microvascular endothelial dysfunction in diabetic retinopathy through HIF-1 α -dependent pathway. Int J Clin Exp Pathol. 2018;11(3):1247-55.

14. Moustafa-Bayoumi M, Alhaj MA, El-Sayed O, Wisel S, Chotani MA, Abouelnaga ZA, et al. Vascular hypertrophy and hypertension caused by transgenic overexpression of profilin 1. *J Biol Chem*. 2007;282(52):37632-9.
15. Hassona MD, Abouelnaga ZA, Elnakish MT, Awad MM, Alhaj M, Goldschmidt-Clermont PJ, et al. Vascular hypertrophy-associated hypertension of profilin1 transgenic mouse model leads to functional remodeling of peripheral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(6):2112-20.
16. Paszek E, Zajdel W, Plens K, Żmudka K, Legutko J, Kleczyński P. Low profilin 1 serum levels are associated with diabetes, family history and multivessel lesions in patients with coronary artery disease. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2021 Sep;17(3):305-308. doi: 10.5114/aic.2021.109159. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34819967; PMCID: PMC8596711.
17. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(12):359-61.
18. Burki T. Country in Focus: diabetes prevalence on the rise in Turkey. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):391-2.
19. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):20-42.
20. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):6-15.
21. Wnuk K, Świtalski J, Tatara T, Miazga W, Jopek S, Augustynowicz A, et al. Workplace Interventions for Type 2 Diabetes Mellitus Prevention-an Umbrella Review. *Curr Diab Rep*. 2023;23(10):293-304.
22. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):81-90.
23. Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M, et al. [Gestational diabetes mellitus (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(Suppl 1):115-28.
24. Mukhtar Y, Galalain A, Yunusa U. A modern overview on diabetes mellitus: a chronic endocrine disorder. *European Journal of Biology*. 2020;5(2):1-14.
25. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34.
26. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):5-9.

27. Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, Haller MJ, Silverstein J, Cengiz E, et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J Pediatr*. 2013;162(2):330-4.
28. Bakar A, Qomariah SN, Santoso CH, Gustomi MP, Syaful Y, Fatmawa L. Factors the incidence of hypoglycemia in diabetes mellitus patients: A pilot study in the emergency room. *Enfermería Clínica*. 2020;30:46-9.
29. Hamdy O, Bessen H. Diabetic ketoacidosis (DKA): Practice essentials, background, pathophysiology. *Endocrinology*. 2021;1
30. Fishbein H, Palumbo P. Acute metabolic complications in diabetes. *Age*. 1995;30:30-1.
31. Rosenbloom AL. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr*. 2010;156(2):180-4.
32. Milionis HJ, Elisaf MS. Therapeutic management of hyperglycaemic hyperosmolar syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(11):1841-9.
33. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3124-31.
34. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia*. 2017;60(8):1385-9.
35. Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest*. 2016;149(1):252-61.
36. Bicsak TA, Walsh B, Fineman M. Metformin-associated lactic acidosis: Moving towards a new paradigm? *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1499-501.
37. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(6):14791641211058856.
38. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-45.
39. Ritz E, Zeng XX, Rychlík I. Clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*. 2011;170:19-27.
40. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2021;1497449.
41. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004;110(8):921-7.
42. Arora MK, Singh UK. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. *Vascul Pharmacol*. 2013;58(4):259-71.

43. Quiroga B, Arroyo D, de Arriba G. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease. *J Diabetes Res.* 2015;801348.
44. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1077669.
45. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016;2(1):16012.
46. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(5):75-83.
47. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nature Reviews Endocrinology.* 2021;17(7):400-20.
48. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, Savelieff MG, Viswanathan V, Callaghan BC, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol.* 2022;21(10):922-36.
49. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in Screening, Early Diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:671257.
50. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-54.
51. Dayya, David, et al. "Debridement of diabetic foot ulcers." *Advances in Wound Care* 11.12 (2022): 666-686.
52. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(8):1020-30.
53. Wang Y, Lin Z, Zhai G, Ding XX, Wen L, Li D, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema in Patients with Early- and Late-Onset Diabetes Mellitus. *Ophthalmic Res.* 2022;65(3):293-9.
54. Karaaslan H, Uyar N, Göçer EG, Cindoğlu Ç, Eren MA, Sabuncu T. An analysis of the prevalence and risk factors of contrast-associated acute kidney injury in patients with diabetic foot ulcer. *Angiology.* 2023;74(7):624-30
55. Srivaratharajah K, Abramson BL. Women and Peripheral Arterial Disease: A Review of Sex Differences in Epidemiology, Clinical Manifestations, and Outcomes. *Can J Cardiol.* 2018;34(4):356-61.

56. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(3):232-44.
57. Aboyans V, Criqui MH, McClelland RL, Allison MA, McDermott MM, Goff DC, Jr., et al. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg.* 2007;45(2):319-27.
58. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):156-70.
59. Klarin D, Lynch J, Aragam K, Chaffin M, Assimes TL, Huang J, et al. Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program. *Nat Med.* 2019;25(8):1274-9.
60. Golledge J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(7):456-74.
61. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama.* 2001;286(11):1317-24.
62. McDermott MM, Ferrucci L, Liu K, Guralnik JM, Tian L, Liao Y, et al. Leg symptom categories and rates of mobility decline in peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(7):1256-62.
63. García-Rivera E, Cenizo-Revuelta N, Ibáñez-Maraña MA, Fidalgo-Domingos L, Estévez-Fernández I, Flota-Ruiz C, et al. Doppler Ultrasound as a Unique Diagnosis Test in Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg.* 2021;73:205-10.
64. Jelani QU, Petrov M, Martinez SC, Holmvang L, Al-Shaibi K, Alasnag M. Peripheral Arterial Disease in Women: an Overview of Risk Factor Profile, Clinical Features, and Outcomes. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(8):40-1.
65. Shabani Varaki E, Gargiulo GD, Penkala S, Breen PP. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomed Eng Online.* 2018;17(1):61-2.
66. Jin J. Screening for Peripheral Artery Disease With Ankle-Brachial Index. *Jama.* 2018;320(2):212-3.
67. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Peripheral Artery Disease and Cardiovascular Disease Risk Assessment With the Ankle-Brachial Index: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2018;320(2):177-83.

68. Cooper K, Majdalany BS, Kalva SP, Chandra A, Collins JD, Francois CJ, et al. ACR Appropriateness Criteria(®) Lower Extremity Arterial Revascularization-Post-Therapy Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(5s):104-15.
69. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018;31(2-4):43-8.
70. Edmonds M, Manu C, Vas P. The current burden of diabetic foot disease. *J Clin Orthop Trauma*. 2021;17:88-93.
71. Huang ZH, Li SQ, Kou Y, Huang L, Yu T, Hu A. Risk factors for the recurrence of diabetic foot ulcers among diabetic patients: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2019;16(6):1373-82.
72. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *Jama*. 2005;293(2):217-28.
73. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2023;46(1):209-21.
74. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, et al. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(Suppl 1):3272.
75. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. 2016;7(7):153-64.
76. Lappalainen P, Karlsson R, Lindberg U. Profilin, an essential control element for actin polymerization. *Actin-monomer-binding proteins*. 2007:29-44.
77. Ding Z, Bae YH, Roy P. Molecular insights on context-specific role of profilin-1 in cell migration. *Cell adhesion & migration*. 2012;6(5):442-534
78. Witke W, Sutherland JD, Sharpe A, Arai M, Kwiatkowski DJ. Profilin I is essential for cell survival and cell division in early mouse development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(7):3832-6.
79. Li Z, Zhong Q, Yang T, Xie X, Chen M. The role of profilin-1 in endothelial cell injury induced by advanced glycation end products (AGEs). *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12(1):1-11.
80. Fan Y, Arif A, Gong Y, Jia J, Eswarappa SM, Willard B, et al. Stimulus-dependent phosphorylation of profilin-1 in angiogenesis. *Nature cell biology*. 2012;14(10):1046-56.
81. Lu Y, Wang Y, Xu H, Shi C, Jin F, Li W. Profilin 1 induces drug resistance through Beclin1 complex-mediated autophagy in multiple myeloma. *Cancer science*. 2018;109(9):2706-16.

82. Yang D, Wang Y, Jiang M, Deng X, Pei Z, Li F, et al. Downregulation of profilin-1 expression attenuates cardiomyocytes hypertrophy and apoptosis induced by advanced glycation end products in H9c2 cells. *BioMed Research International*. 2017;
83. Li X, Liu J, Chen B, Fan L. A positive feedback loop of profilin-1 and RhoA/ROCK1 promotes endothelial dysfunction and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;
84. Caglayan E, Romeo GR, Kappert K, Odenthal M, Südkamp M, Body SC, et al. Profilin-1 is expressed in human atherosclerotic plaques and induces atherogenic effects on vascular smooth muscle cells. *PLoS one*. 2010;5(10):13608
85. Romeo GR, Moulton KS, Kazlauskas A. Attenuated expression of profilin-1 confers protection from atherosclerosis in the LDL receptor–null mouse. *Circulation research*. 2007;101(4):357-67.
86. Dardik R, Savion N, Gal N, Varon D. Flow conditions modulate homocysteine induced changes in the expression of endothelial cell genes associated with cell-cell interaction and cytoskeletal rearrangement. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;88(12):1047-53.
87. Schoppmeyer R, Zhao R, Cheng H, Hamed M, Liu C, Zhou X, et al. Human profilin 1 is a negative regulator of CTL mediated cell-killing and migration. *European journal of immunology*. 2017;47(9):1562-72.
88. Allen A, Gau D, Francoeur P, Sturm J, Wang Y, Martin R, et al. Actin-binding protein profilin1 promotes aggressiveness of clear-cell renal cell carcinoma cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(46):15636-49.
89. Tamura M, Yanagihara N, Tanaka H, Osajima A, Hirano T, Higashi K, et al. Activation of DNA synthesis and AP-1 by profilin, an actin-binding protein, via binding to a cell surface receptor in cultured rat mesangial cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(9):1620-30.
90. Schmidt, Eric J., et al. "ALS-linked PFN1 variants exhibit loss and gain of functions in the context of formin-induced actin polymerization." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118.23 (2021): e2024605118.
91. Gau D, Vignaud L, Allen A, Guo Z, Sahel J, Boone D, et al. Disruption of profilin1 function suppresses developmental and pathological retinal neovascularization. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(28):9618-29.
92. Gau D, Veon W, Capasso TL, Bottcher R, Shroff S, Roman BL, et al. Pharmacological intervention of MKL/SRF signaling by CCG-1423 impedes endothelial cell migration and angiogenesis. *Angiogenesis*. 2017;20:663-72.

93. Elisa Kit for Profilin 1 (PFN1), Sandwich Elisa, Cloud-Clone Corp.(CCC) [Internet] Available from: [https://www.cloud-clone.us/elisa/ELISA-Kit-for-Human-Profilin-1-\(PFN1\)-6179.htm](https://www.cloud-clone.us/elisa/ELISA-Kit-for-Human-Profilin-1-(PFN1)-6179.htm)[https://www.cloud-clone.us/elisa/ELISA-Kit-for-Human-Profilin-1-\(PFN1\)-6179.htm](https://www.cloud-clone.us/elisa/ELISA-Kit-for-Human-Profilin-1-(PFN1)-6179.htm)_2018;
94. Lenz, T., Nicol, P., Castellanos, M. I., Engel, L. C., Lahmann, A. L., Alexiou, C., & Joneer, M. (2020). Small Dimension–Big Impact! Nanoparticle-Enhanced Non-Invasive and Intravascular Molecular Imaging of Atherosclerosis In Vivo. *Molecules*, 25(5), 1029.
95. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
96. Dai Y-P, Bongalon S, Tian H, Parks SD, Mutafova-Yambolieva VN, Yamboliev IA. Upregulation of profilin, cofilin-2 and LIMK2 in cultured pulmonary artery smooth muscle cells and in pulmonary arteries of monocrotaline-treated rats. *Vascular pharmacology*. 2006;44(5):275-82.
97. Yang D, Liu W, Ma L, Wang Y, Ma J, Jiang M, et al. Profilin-1 contributes to cardiac injury induced by advanced glycation end-products in rats. *Molecular medicine reports*. 2017;16(5):6634-41.
98. Chen J-M, Guo R-R, Gao Y, Wang C-X, Yuan P-N. Mechanism of action of Profilin-1 and Fibulin-3 in vascular remodeling in hypertensive rats. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2019;23(18):
99. Zhao S-h, Qiu J, Wang Y, Ji X, Liu X-j, You B-a, et al. Profilin-1 promotes the development of hypertension-induced cardiac hypertrophy. *Journal of Hypertension*. 2013;31(3):576-86.
100. Ahmed M, Forsberg J, Bergsten P. Protein profiling of human pancreatic islets by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2005;4(3):931-40.
101. Clarkson MR, Murphy M, Gupta S, Lambe T, Mackenzie HS, Godson C, et al. High glucose-altered gene expression in mesangial cells. Actin-regulatory protein gene expression is triggered by oxidative stress and cytoskeletal disassembly. *J Biol Chem*. 2002;277(12):9707-12.

DİYABETİK AYAK ÜLSERLİ HASTALARDA PROFİLİN-1 DÜZEYLERİNİN PERİFERİK ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%5

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Harran Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%4

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

4

"Minutes of the 44th Genral Assembly of the European Association for the Study of Diabetes", Diabetologia, 2009

Yayın

<%1

5

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

<%1

6

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1

7

"The Effects of Smoking on Platelet Count, Mean Platelet Volume and Cardiovascular

<%1

Risk Factors: A Case-control Study", 'Galenos Yayinevi'

İnternet Kaynağı

8	pdffox.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	argestd.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
12	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
13	KAYHAN TETİK, Burcu, YAVUZ, Ayşe Filiz, ERSOY, Reyhan, USTÜ, Yusuf, UGURLU, , Mehmet and ÇAKIR, Bekir. "Premenapozal Kadınlarda Myoma Uteri Gelişimi Üzerine", Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, 2017. Yayın	<% 1
14	dagensdiabetes.se İnternet Kaynağı	<% 1
15	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
16	pure.qub.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1

17	www.bezelyedergi.net İnternet Kaynağı	<% 1
18	tranastyrka.se İnternet Kaynağı	<% 1
19	bmcnephrol.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<% 1
20	paperzz.com İnternet Kaynağı	<% 1
21	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.turkjem.org İnternet Kaynağı	<% 1
23	events.ku.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
25	www.anakarder.com İnternet Kaynağı	<% 1
26	www.rusmigrant.net İnternet Kaynağı	<% 1
27	Zekiye İpek KATIRCI KIRMACI, Seren KURTGİL, Nezihe c OTA, Yusuf Şınasi KIRMACI. "Determination of Adherence to Mediterranean Diet, Physical Activity Level	<% 1

and Relationship Between Chronic Disease in
Adults: Cross-Sectional Study", Turkiye
Klinikleri Journal of Health Sciences, 2023
Yayın

Alıntılarını çıkart Kapat
Bibliyografyayı Çıkart Kapat

Eşleşmeleri çıkar Kapat