

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARIN AYAKLARINDA GÖRÜLEN CİLT
VE TIRNAK LEZYONLARI İLE ANKLE BRAKİYAL İNDEKS
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. İbrahim Halil SÖNMEZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

ŞANLIURFA

2022

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARIN AYAKLARINDA GÖRÜLEN CİLT
VE TIRNAK LEZYONLARI İLE ANKLE BRAKİYAL İNDEKS
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. İbrahim Halil SÖNMEZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından tarih veprotokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2022

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı yapan ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Ali EREN' e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tevfik SABUNCU' ya, uzmanlık eğitimimde bana emeği geçen Harran Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma ve bu yolda sınırsız sevgi ve desteklerini her an yanımda hissettiğim canım eşim ve oğluma teşekkür ederim.

Dr. İbrahim Halil SÖNMEZ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.2. Diyabetin Komplikasyonları	5
2.2.1 Diyabetik Periferik Nöropati	5
2.2.2 Diyabetik Nefropati	6
2.2.3 Diyabetik Ayak Sendromu	6
2.3. Diyabet Ve Periferik Arter Hastalığı	9
2.4. Diyabet Ve Cilt Lezyonları	11
2.4.1. Cilt Enfeksiyonları	12
2.4.1.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar	12
2.4.1.2. Fungal Enfeksiyonlar	12
2.4.2. Diyabetin Eşlik Ettiği Cilt Lezyonları	13
2.4.3. Diyabet Tedavisi Sırasında Görülen Cilt Lezyonları	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ	31
7. KAYNAKÇA	32
8. EKLER	42
Ek-1: Anket Formu	42
Ek-2: Etik Kurul Kararı	44
Ek-3: Turnitin Raporu	45

Tablo-1: Diyabetik Ayak Ülserinde Wagner Sınıflaması	9
Tablo-2: Ankle Brakiyal İndeksinin (ABİ) Klinik Yorumlanması	10
Tablo-3: Nöropati Semptom Skoru	18
Tablo-4: Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri	20
Tablo-5: Cilt ve tırnak lezyonu bulguları	20
Tablo-6: ABİ'ye göre hasta dağılımı	21
Tablo-7: Nöropati semptom skoruna göre hasta dağılımı	21
Tablo-8: PAH' a göre hastaların klinik özellikleri ve cilt lezyonları arasındaki ilişki	22
Tablo-9: PAH derecesine göre hastaların özellikleri ve cilt lezyonları arasındaki ilişki	23
Tablo-10: Nöropati derecesine göre hastaların özellikleri ve cilt lezyonları arasındaki ilişki	24

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
HbA1c	: Hemoglobin A1c
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
ROS	: Reaktif Oksijen Radikalleri
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
DAG	: Diaçıl Gliserol
PKC	: Protein Kinaz C
NO	: Nitrik Oksit
DCCT	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Denemesi
EDİC	: Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
ABİ	: Ankle Brakiyal İndeks
TBİ	: Ayak Parmağı Brakiyal İndeks
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
DM	: Diyabetes Mellitus
PTA	: Periferik Anjiyografi
NLD	: Nekrobiyozis Lipoidika Diyabetikorum
NSS	: Nöropati Semptom Skoru
IWGDF	: Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu

ÖZET

Diyabetik Hastaların Ayaklarında Görülen Cilt ve Tırnak Lezyonları ile Ankle Brakiyal İndeks İlişkisi

Dr. İbrahim Halil SÖNMEZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Diyabetes Mellitus (DM) sık görülen ve periferik arter hastalığı (PAH) gibi makrovasküler, diyabetik nöropati ve diyabetik ayak hastalığı gibi mikrovasküler kronik komplikasyonlara yol açabilen, ciddi morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili bir hastalıktır. Diyabet hastalarında sıklıkla cilt lezyonu görülmektedir. Cilt lezyonları önemsenmediği takdirde, diyabetik ayak ülserine ilerleyerek uzuv kayıplarına ve mortaliteye neden olmaktadır. Diyabetik ayak ülseri olan hastaların yarısından fazlasında PAH mevcuttur. Ayak bileği ile brakiyal bölgeden ölçülen kan basıncı ölçümlerinin oranlanması ile elde edilen Ankle Brakiyal İndeks (ABİ) ile PAH' ı saptamak güvenli ve kolaydır. Bildiğimiz kadarı ile literatürde ABİ ile cilt lezyonlarının ilişkisini inceleyen bir çalışma mevcut olmadığından, diyabeti olan hastalarda ABİ ile ayaklarında görülen cilt lezyonları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümü polikliniğine başvuran ve daha önce diyabetik ayak ülseri öyküsü olmayan Tip 2 DM' li 200 hasta sırayla dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik bilgileri, diyabet süresi, komorbid hastalıkları, vücut kütle indeksi, biyokimyasal parametreleri, nöropati varlığı ve ABİ ölçümleriyle birlikte kapsamlı ayak muayenesi yapıldı. ABİ oranı klinik sınıflmasına göre hastalar PAH açısından normal, riskli, orta derece darlık ve ciddi derece darlık olarak sınıflandırıldı. Nöropati varlığı, monofilament testi ve nöropati semptom skoru (NSS) ile değerlendirildi. NSS' ye göre hastalar normal, hafif derece nöropati, orta derece nöropati ve belirgin derece nöropati olarak kabul edildi. Ayrıca onikomikoz, onikokriptoz, kserozis, plantar hiperkeratoz, enfektif lezyonlar ve deforme ayak varlığı araştırılarak kayıt altına alındı.

Çalışmaya katılanların yaşları 28 ile 83 yıl arasında değişmekte ve yaş ortalaması 54.4 ± 11.0 idi. Katılanların %56' sı (n=112) kadın ve %44' ü (n=88) erkekti. Hastaların ortalama diyabet süresi ise 8.9 ± 7.3 yıldır. Hastaların %17' sinde (n=34) diyabetik nefropati saptandı. Monofilament testi ile hastaların %31.5' inde (n=63) duyu kaybı saptandı.

Hastaların %21.5 'inde (n=43) ABİ ölçümü ile PAH saptandı. Hastaların %85' inde (n=170) nöropati semptom skoruna göre diyabetik nöropati mevcuttu. Çalışmamızda hastaların %89' unda (n=188) en az bir cilt lezyonu tespit edildi, en sık görülen lezyon ise %72.5 (n=145) ile kserozisti. Diğer lezyonlar ise sırasıyla onikomikoz %58.5 (n=117), deforme ayak lezyonları %47 (n=94), plantar hiperkeratoz %43 (n=86), enfeksiyonlar %24 (n=48) ve onikokriptoz %17.5 (n=35) olarak izlendi. Enfeksiyonlar içinde ise en sık %20 (n=40) ile tinea pedis görüldü. En sık görülen ayak deformitesi %19.5 (n=39) ile kallus oldu.

PAH ve diyabetik nöropatisi olanlarda, olmayanlara göre yaş (sırasıyla $p=0.01$ ve $p<0.001$), diyabet süresi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. PAH' ı olanlarda olmayanlara göre kadın cinsiyet oranı ($p=0.01$), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ($p=0.01$), nefropati ($p=0.02$) ve nöropati ($p=0.01$) anlamlı olarak daha yüksekti. PAH derecesi arttıkça diyabet süresi ($p=0.03$), kadın cinsiyet oranı ($p=0.01$), KKY görülme sıklığı ($p=0.09$) artmaktaydı. Nöropatisi olan hastalarda olmayanlara göre onikomikoz, kserozis ve deforme ayak lezyonları daha sık gözlemlendi (sırasıyla $p=0.02$, $p=0.01$ ve $p<0.001$). PAH' ı olan hastalarda olmayanlara göre enfeksiyonlar, paronişi ve selülit daha fazlaydı (sırasıyla $p=0.02$, $p<0.001$ ve $p=0.01$). Ayrıca PAH derecesi arttıkça onikomikoz, enfeksiyon, paronişi ve selülit görülme sıklığı artmaktaydı (sırasıyla $p=0.02$, $p=0.02$, $p=0.01$, $p=0.01$).

Sonuçlarımıza göre, nöropati varlığı ve derecesi ile onikomikoz, kserozis ve deforme ayak lezyonlarının insidansı artarken, PAH varlığı ve derecesi ile selülit ve paronişi insidansı artmıştır. Diyabetik hastaların ayak muayeneleri dikkatli yapılmalı, mikoz, cilt kuruluğu ve deformasyon gibi kronik durumların varlığında nöropati sorgulanmalıdır. Öte yandan selülit ve paronişi gibi akut enfeksiyonların varlığında PAH olasılığı düşünülmelidir. ABI, güvenli ve kolay olduğu için PAH taraması için seçilmiş bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelime: Diyabetes Mellitus, Cilt ve Tırnak Lezyonları, Periferik Arter Hastalığı, Nöropati

ABSTRACT

The Relationship between Skin and Nail Lesions on the Feet of Diabetic Patients and Ankle Brachial Index

İbrahim Halil SÖNMEZ, MD

Specialty Thesis, Department Of Internal diseases

Diabetes Mellitus (DM) is a common disease that can lead to macrovascular complications such as peripheral artery disease (PAH) and microvascular chronic complications such as diabetic neuropathy and diabetic foot disease, and is closely associated with serious morbidity and mortality. Skin lesions are frequently seen in diabetic patients. Skin lesions can progress to diabetic foot ulcers, resulting in limb loss and death if not taken care of. More than half of patients with diabetic foot ulcers have PAH. Ankle Brachial Index (ABI), which is obtained by dividing the blood pressure measurements measured from the ankle and brachial region, is a safe and easy method to detect PAH. We aimed to examine the relationship between ABI and skin lesions of the feet of patients with diabetes, since, to the best of our knowledge there is no study examining the relation of ABI and skin lesions in the literature.

A total of 200 patients with Type 2 DM who applied to the Harran University Faculty of Medicine Endocrinology Department outpatient clinic and had no previous history of diabetic foot ulcer were included. A comprehensive foot examination was performed and demographic information, duration of diabetes, comorbid diseases, body mass index, biochemical parameters, presence of neuropathy were recorded. ABI were measured from all patient. According to the clinical classification of the ABI rate, the patients were classified as normal, risky, moderate stenosis and severe stenosis in terms of PAH. Presence of neuropathy was evaluated with monofilament test and neuropathy symptom score (NSS). According to the NSS, patients were considered normal, mild neuropathy, moderate neuropathy, and significant neuropathy. In addition, the presence of onychomycosis, onychocryptosis, xerosis, plantar hyperkeratosis, infective lesions and deformed foot were investigated and recorded.

The ages of the participants ranged from 28 to 83 years, and the mean age was 54.5 ± 11.0 . when gender of participants were evaluated, 56% (n=112) of them were female and 44% (n=88) were male. The mean duration of diabetes of the patients was 8.9 ± 7.3 years. Diabetic nephropathy was detected in 17% (n=34) of the patients. With the monofilament test, neuropathy was detected in

31.5% (n=63) of the patients. PAH was detected by ABI measurement in 21.5% (n=43) of the patients. According to neuropathy symptom score, 85% (n=170) of the patients had diabetic neuropathy. at least one skin lesion was detected in 89% (n=188) of our patients, and the most common lesion was xerosis with 72.5% (n=145). Other lesions were onychomycosis 58.5% (n=117), deformed foot lesions 47% (n=94), plantar hyperkeratosis 43% (n=86), infections 24% (n=48), and onychocryptosis 17.5% (n=35). tinea pedis was the most common infection with 20% (n=40). The most common foot deformity was callus with 19.5% (n=39).

Age ($p=0.01$ and $p<0.001$, respectively) and duration of diabetes ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively) of the patients with PAH and diabetic neuropathy were found to be significantly higher in than those without. The female sex ratio ($p=0.01$), congestive heart failure (CHF) ($p=0.01$), nephropathy ($p=0.02$) and neuropathy ($p=0.01$) were significantly higher in those with PAH than in those without. Duration of diabetes ($p=0.03$), female sex ratio ($p=0.01$), and incidence of CHF ($p=0.09$) increased as the degree of PAH increased.

Onychomycosis, xerosis and deformed foot lesions were observed more frequently in patients with neuropathy than in patients without neuropathy ($p=0.02$, $p=0.01$ and $p<0.001$, respectively). Infections, paronychia and cellulitis were more common in patients with PAH than in patients without PAH ($p=0.02$, $p<0.001$ and $p=0.01$, respectively). In addition, as the degree of PAH increased, the incidence of onychomycosis, infection, paronychia and cellulitis increased ($p=0.02$, $p=0.02$, $p=0.01$, $p=0.01$).

According to our results, the incidence of onychomycosis, xerosis and deformed foot lesions increased with the presence and degree of neuropathy, while the incidence of cellulitis and paronychia increased with the presence and degree of PAH increased. Foot examinations of diabetic patients should be done carefully, and neuropathy should be questioned in the presence of chronic conditions such as mycosis, dry skin and deformation. On the other hand, in the presence of acute infections such as cellulitis and paronychia, the possibility of PAH should be considered. ABI may be a choisen method for screening for PAH as it is a safe and easy.

Keys word: Diabetes Mellitus, skin and nail lesions, peripheral artery disease, neuropathy

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), vücutta insülinin eksikliği ya da hücresel düzeyde etkilerinde meydana gelen defektler nedeniyle vücudun karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bir takım değişikliklere bağlı olarak gelişen, kronik ve sık görülen metabolizma bozukluğudur (1).

2021 yılında yayınlanan Uluslararası Diyabet Federasyonu (İDF) verilerine göre; dünyada 20-79 yaş arası her 10 bireyden birinin (537 milyon) diyabet hastası olduğu ve bunların %44' ünün (240 milyon) henüz tanı almadığı, 2030 yılında ise bu rakamın toplamda 643 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Yapılan prevalans çalışmalarında ülkemiz diyabet açısından yüksek prevalansa sahip ülkeler içinde yer almaktadır (2). Ülkemizde diyabet prevalansı %13.7 olarak saptanmış olup yaklaşık 8.4 milyon diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların yaklaşık yarısı hasta olduğunu bilmemektedir (3).

Diyabetin neden olduğu mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati, diyabetik ayak sendromu) ve makrovasküler (aterosklerotik kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler olaylar, periferik arter hastalığı) komplikasyonları en önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Diyabetik hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlıdır. Diyabet hastarında periferik arter hastalığı (PAH) kardiyovasküler olaylara bağlı ve tüm nedenlere bağlı ölümler açısından bağımsız bir risk faktörüdür (4). Diyabet hastalarında diyabetik ayak ülseri prevalansı % 4, yıllık insidansı ise %2-6 arasında olup bir diyabet hastası yaşamı boyunca diyabetik ayak ülseri görülme insidansı %34 civarındadır (5). Diyabetik ayak ülseri olan bir hastanın beş yıllık morbidite ve mortalitesi riski ülseri olmayanlara göre 2.5 katı daha fazladır. Travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının %40-60 nedeninde diyabet bulunmaktadır (5). Diyabetik ayak ülserinin periferik nöropati ve PAH ile ilişkisi yapılan pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. Diyabetik ayak ülseri olan hastaların yaklaşık yarısında PAH bulunmaktadır (6). TURNEP II çalışmasında klinik muayene ile diyabet hastaların % 40.4' ünde, sinir iletim çalışmalarında ise %62' sinde diyabetik nöropati saptanmıştır (7).

Diyabet hastalarında cilt ve tırnak bulguları çok sık görülmekte olup hastaların yaklaşık %70' inde en az bir lezyon mevcuttur (8). Cilt ve tırnak lezyonları diyabete spesifik olmayıp bazen hastalığın ilk bulgusu veya komplikasyonların habercisi olabilmektedir. Bu lezyonlar enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal), diyabetin kronik komplikasyonlarına bağlı gelişen cilt lezyonları (diyabetik ayak sendromu), diyabetin eşlik ettiği cilt ve tırnak lezyonları (diyabetik dermopati, kserozis, nekrobiyozis lipoidika diyabetikorum, kalın deri, büllozis diyabetikorum, plantar hiperkeratoz,

akantozis nigrikans, onikokriptoz, akkiz perforan dermatoz, erüptif ksantoma) ve diyabet tedavisi sırasında gelişen cilt lezyonları (sülfonilüre ve insülin ile ilişkili cilt bulguları) olmak üzere 4 grupta incelenmektedir (9, 10).

Ankle Brakiyal İndeks (ABİ), PAH tanısında ilk basmak non invaziv bir test olarak kullanımı önerilmektedir. Klinikte kullanımı basit, hızlı ve duyarlılığı yüksektir. Hastalığın şiddeti arttıkça testin güvenilirliği de yükselmektedir. Amerika Kalp Cemiyeti, PAH tanısı için 0.9 eşik değerini önermektedir (6).

Cilt lezyonlarının patogeneğinde periferik nöropati ve bozulmuş mikrosirkülasyona bağlı ciltte meydana gelen değişiklikler suçlanmaktadır. İnsülin salınımında ve hücresel düzeydeki etkilerinde meydana gelen değişiklikler kronik hiperglisemi, vasküler, nörolojik, metabolik ve immün değişikliklere neden olarak ciltte patolojik lezyonların ortaya çıkmasına neden olur. Diyabet hastalarında sık görülen cilt lezyonlarından olan kserozisin nöropati ve nefropati ile (11), tırnağın yüzeysel mantar enfeksiyonlarının nöropati ve PAH ile (12, 13), enfektif lezyonların nöropati ve PAH ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (12, 14). Bildiğimiz kadarıyla literatürde cilt lezyonları ile ABİ ile ilişkisini inceleyen bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmamızın amacı ABİ ile saptanan PAH ve ayrıca diyabetik nöropati varlığının diyabet hastalarının ayaklarında görülen ülser dışındaki cilt ve tırnak lezyonlarıyla ilişkisini saptamaktır. Ayrıca bize başvuran diyabetli hastalardaki cilt ve tırnak lezyonlarının hangi sıklıkta görüldüğünü tespit etmekte amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus (DM), vücutta insülin sekresyonunun azlığı veya periferik dokuda insülinin etkisinin azalması sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklara neden olan, kronik hiperglisemi ile seyreden dünya genelinde en sık görülen metabolizma hastalığıdır. Poliüri, polidipsi, polfaji, ağız kuruluğu ve noktüri gibi klasik semptomlarının yanında daha az görülen açıklanamayan kilo kaybı ve tekrarlayan mantar enfeksiyonları gibi bulgular bazen diyabetin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabet tanısında 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından yapılan ve 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilen kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterler şunlardır:

- 1- Şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom varlığında açlık plazma glukozunun (APG) 126 mg/dl ve üzerinde olması
- 2- Rastgele bakılan plazma glukozunun (PG) 200 mg/dl ve üzerinde olması
- 3- 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması
- 4- Glikolize Hemoglobin A1C (HbA1C) düzeyinin %6.5 ve üzerinde olması

Aşık diyabet tanısı bu kriterlerden herhangi birinin varlığı yeterlidir (1).

ADA ve WHO tarafından diyabet 4 sınıfa ayrılmıştır.

Tip 1 DM: Pankreastaki β adacık hücrelerinin ilerleyici harabiyeti sonucu mutlak insülin eksikliği ile karakterize ve diyabet olgularının %5-10' undan sorumlu olan diyabet türüdür. Bu harabiyetten %90 otoimmün mekanizmlara sorumludur. β hücre rezervinde %90 kayıp olduğunda hiperglisemi semptomları ortaya çıkar. Genellikle genç yaşta (<30 yaş) görülür. Genetik olarak HLA DR 4, DR 6, DQ 2 ve DQ 8 allelerine sahip bireyler risk altındadır. Genetik yatkınlığı olanlarda çevresel faktörlerin (virüs, toksin, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir. Diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Evre 1 ve Evre 2 'de hastalar asemptomatik otoantikorlar bu evrelerde pozitif saptanmaktadır. Evre 3' te ise diyabetin klinik bulguları görülür.

Tip 2 DM: Tüm diyabet hastalarının %90-95' ini oluşturmaktadır. Etiyolojisinde insülinin hücresel post reseptör düzeyindeki defektlere bağlı olarak hedef organlarda insüline karşı duyarsızlaşma ve buna bağlı olarak insülin salınımında ortaya çıkan defektler suçlanmaktadır.

Genellikle 30 yaşından sonra görülmekle beraber prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Hastalık güçlü bir genetik alt yapıya sahip olmasına rağmen genellikle patogenezinde çevresel etkenler suçlanmaktadır. Yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve obezite en önemli risk faktörleridir. Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur. Genellikle hastalığın başlangıcı sessiz ve asemptomatiktir.

Gestasyonel DM: Daha önce bilinen DM tanısı olmayan, ilk olarak gebelik sırasında tanısı konulmuş ve gebeliğin 2. trimesterinde ortaya çıkan diyabet türüdür. İnsülin direncine gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde artan hormonlar (kortizol ve östrojen) neden olmaktadır. Gestasyonel DM risk faktörleri içinde obezite, daha önce gestasyonel DM öyküsü, anne yaşının >40 olması, makrozomik bebek öyküsü, ailede DM öyküsü, annede daha önce prediyabet varlığı, PKOS öyküsü bulunmaktadır. Ülkemizde tüm gebelerin, gebeliğin 24-28. haftaları arasında OGTT ile Gestasyonel DM açısından taranması önerilmektedir.

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri: İlaçlar, enfeksiyonlar, pankreas hastalıkları, β hücre monogenik defektleri, endokrin hastalıklar, organ transplantasyonu, genetik sendromlara sekonder ortaya çıkan diyabet türüdür.

2021 Uluslararası Diyabet Federasyonu (İDF) verilerine göre dünyada 20-79 yaş arasındaki her 10 bireyden birinin (537 milyon) diyabet hastası olduğu ve bu hastaların %44' ünün (240 milyon) henüz tanı almadığı, 2030 yılında ise bu rakamın toplamda 643 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca 2021 yılında diyabete bağlı 6.7 milyon ölüm gerçekleşmiştir. 2021 yılında diyabet ve komplikasyonları nedeniyle dünya genelinde 966 milyar Amerikan doları harcama yapılmış olup bu rakam son 15 yılda %316 kat artış göstermiştir (2). Yine bu verilere göre ülkemiz diyabet açısından yüksek prevalansa sahip ülkeler içinde yer almaktadır. Türkiye' de diyabet prevalansı %15.9 olup yaklaşık 7 milyon diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakam ülkemizdeki toplam yetişkin nüfusun yaklaşık %15' ine denk düşmekte ve bunların %41.8' ini henüz tanı almayanlar oluşturmaktadır. 2021 yılında diyabete bağlı ülkemizde 83.221 ölüm gerçekleşmiştir (2).

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışmasına göre diyabet prevalansı %7.2 bulunmuş olup 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasına göre ise %90 artış ile bu oran %13.7 olarak saptanmıştır (3). TURDEP-II diyabet prevalansı rakamları, Türkiye İstatistik Kurumu' nun 2017 yılı adrese dayalı nüfus kayıt sistemi istatistiklerindeki yaş ve cinsiyet dağılımına göre standardize edildiğinde, ülkemizde erişkin yaş diyabet prevalansının %15.3 olması gerektiği ve diyabet hastası sayısının ise 8.449.311 ulaşmış olduğu düşünülmektedir (3).

2.2. Diyabetin Komplikasyonları:

Uzun dönemde diyabetin neden olduğu mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati, diyabetik ayak sendromu) ve makrovasküler (aterosklerotik kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) komplikasyonlar, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabetin önemli bir özelliği olan kronik hipergliseminin vasküler komplikasyonların başlangıcına zemin hazırlayan yolakların temel sebebi olduğu bilinmektedir. Diyabetin temel mekanizmasındaki hiperglisemi ve insülin metabolizmasındaki değişikliklerin etkisiyle hücresel düzeyde reaktif oksijen türevlerinin (ROS) oluşumuna bağlı oksidatif stres tetiklenmektedir. Hücre içi glikoliz yolağının ve krebs döngüsünün aktivitesinin artması, Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) konsantrasyonlarını arttırarak elektron taşıma sistemi üzerinde aşırı yüke neden olur ve NADH' ın oksidasyonu sırasında elektron kaçakları oluşur. Bu durum mitokondride ROS prekürsörü olan süperoksit radikallerinin oluşumu ile sonuçlanır (15). Ayrıca poliol ve heksozamin yolağının aktivasyonu hücre içinde NADPH' ın azalmasına bağlı olarak oksidan/antioksidan dengenin antioksidan aleyhine bozulmasına ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) artmasına neden olur. AGE'lerin spesifik reseptörlerine bağlanması sonucunda proinflamatuvar sitokinler ve serbest radikaller ortaya çıkar (16-18). Diyabet hastalarında aktive olan bir diğer yolak ise Protein Kinaz C (PKC) yolağıdır. Hücre içi oksidatif stresin artmasıyla gliseraldehit 3-dehidrogenaz enziminin aktivitesi bozulur ve gliseraldehitin gliserol fosfata dönüşümünde aksamalar yaşanır. Gliserol fosfat, diaçilgliserolün (DAG) için prekürsör olup hücre içinde artışı, PKC' nin uyarılmasına neden olur (19). Vasküler dokularda aktive olan PKC nedeniyle endotelial disfonksiyon, proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, vasküler geçirgenlikte artış, bazal membranda kalınlaşma gibi diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkili pek çok süreçte rol oynayan patolojik mekanizmalar ortaya çıkar (20).

2.2.1. Diyabetik periferik nöropati

Diyabet hastalarında en sık görülen kronik mikrovasküler komplikasyon diyabetik nöropatidir. EURODIAB çalışmasında diyabetin süresi, kötü glisemik indeks, hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, yüksek vücut kütle indeksi ve mikroalbuminüri diyabetik nöropati açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (7). TURNEP çalışmasında klinik muayene ile diyabeti hastalarının %40' ında, sinir iletim çalışmaları ile hastaların %62' sinde nöropati varlığı saptanmıştır (8). Diyabet motor, duysal ve otonomik sinirleri etkileyip farklı klinik bulgulara neden olur. En sık tutulum alt ekstremitelerin distal simetrik polinöropatisidir. İnce liflerin tutulumu karıncalanma, batma, ağrı, yanma gibi pozitif semptomlara, kalın liflerin tutulumu duyu ve denge kaybı gibi negatif semptomlara neden olmaktadır (22). Alt ekstremitelerde motor nöropatiye bağlı

biyomekanik değişiklikler ayak deformitelerine, otonom nöropati ise kuru deri ve kallus oluşumuna yol açar. Duyusal nöropatiye bağlı olarak koruyucu duyunun kaybıyla oluşan tekrarlayıcı ve küçük travmalar mikrosirkülasyondaki defektlerle birlikte cilt altı kanamalara ve ayak ülserlerinin oluşumuna neden olur. Hastalık süresi ile birlikte nöropati görülme sıklığı artmakta olup Tip 1 diyabet hastaları tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabet hastaları ise tanı ile birlikte yılda bir kez diyabetik nöropati yönünden değerlendirilmelidir.

2.2.2. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati, diyabete bağlı böbreğin mikrovasküler alanlarında başlayan patolojik mekanizmalar sonucu proteinüri ve ilerleyici fonksiyon kaybıyla sonuçlanan klinik bir sendromdur. Patogenezinde glomerüler hiperfiltrasyon ve glomerüler basınç artışı, vasküler endotelial disfonksiyon ve permabilitede artışı, glomerüler bazal membran kalınlığında ve geçirgenliğinde artış, mezengiyal hücre proliferasyonu, ekstraselüler matriks proteinlerinde artış, tübülointerstisyel fibrozis ve glomerüloskleroza bağlı olarak nefron kaybı bulunmaktadır. Aşık nefropati, persistan albüminüri (idrarda >300 mg/gün albümin atılımı), hipertansiyon ve renal fonksiyonlarda progresif azalma ile karakterize olup diyabetik nefropatinin ilerlemiş hali olarak tanımlanmaktadır. Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir.

2005-2008 yıllarında Amerika’ da yapılan NHANES III çalışmasında diyabet hastalarında nefropati prevalansı %3.3, mikroalbüminüri prevalansı yaklaşık %23.7 olarak bulunmuştur (23). Son dönem böbrek yetmezliğinin %44’ ünden diyabetik nefropati sorumlu bulunmuştur (24). Tip 1 diyabet hastaları tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabet hastaları ise tanı anından itibaren nefropati açısından yılda bir kez değerlendirilmelidir. Diyabetik nefropati saptanan hastalar 3-6 aylık periyotlarla izleme alınmalıdır.

2.2.3. Diyabetik ayak sendromu

Diyabetik ayak sendromu, diyabet hastalarının ayaklarında görülen ve diyabetin kronik komplikasyonlarına (mikrovasküler, makrovasküler) bağlı olarak ayakta gözlenen her türlü patolojik değişikliği içermektedir. Bunlara anormal kalluslar gibi ülser gelişimine neden olan cilt lezyonları da dahildir. Diyabetik ayak sendromunun en belirgin belirtileri ülserasyonlar, ayak iskeletinin deforme edici değişiklikleri ve amputasyonlardır. Ülserler ve nekrozlar diyabetin en önemli alt ekstremitte major komplikasyonlarından biridir. Sistematik bir metanalizde diyabet hastalarında diyabetik ayak prevalansı %6.3 olarak saptanmıştır (25). Tüm diyabet hastalarında

diyabetik ayak ülseri gelişme riski %25 olup bunların bir çoğu ilk tanıdan ilk 4 yıl içinde amputasyona ihtiyaç duymaktadırlar (26). Travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının %40-60' ından diyabetik ayak ülseri sorumludur (27). Ülseri olan hastaların mortalitesi olmayanlara göre 2.5 kat daha yüksektir. Amputasyonu takiben 5 yıllık ölüm oranları %39-68 arasında tahmin edilmektedir (28, 29). Amputasyon zaten yapılmışsa bir yıl içinde tekrar amputasyon riskinin yaklaşık %27 ve beş yıl içinde amputasyon riskinin ise %61 olduğu düşünülmektedir (30-32).

Diyabetik ayak ülseri gelişiminde rol oynayan ana risk faktörleri hasta yaşı, diyabet süresi, periferik nöropati varlığı, PAH, ayakta gelişen lokal basınç değişiklikleri, anatomik deformiteler ve daha önce gelişmiş ülserasyon varlığıdır (33, 34). Epidemiyolojik verilere göre diyabetik ayak sendromu vakalarının %50' sinde sadece periferik nöropati sorumludur (35). Ülserler ve nekroz, periferik nöropatinin bir sonucu olarak sınırlı ağrı algısı ve ayakta lokal basınç değişikliklerinden kaynaklanmaktadır. Ayak ve parmak deformiteleri ile sıklıkla bir arada bulunur. Epidemiyolojik çalışmalar diyabet hastalarının %30-50' sinde distal periferik nöropati geliştiğini göstermektedir (22). Distal periferik nöropati sinirlerin motor, duysal ve otonomik olmak üzere tüm komponentlerini tutar. Duysal tutulum sıklıkla diğerlerinden daha erken görülür.

Motor nöropati, diyabet hastaların ayaklarında motor sinirlerinin innervasyon kaybına bağlı olarak intrensek, fleksör ve ekstansör kaslardaki dengenin bozulmasına, sonuçta ayakta yüksek ark ve parmaklarda pençe parmak deformitesine gelişmesine neden olan bir bozukluğa yol açar. Bu yapısal değişikliğe bağlı olarak basınç noktalarındaki değişim kallus oluşumuna neden olur. Kallus tabakasının altındaki sağlam dokuda bozulmuş mikrosirkülasyonun da etkisiyle baskı noktalarında kolaylıkla iskemik nekroz ve ülserler ortaya çıkmaktadır (36-39).

Otonom nöropati, hastaların ayaklarında yağ ve ter bezlerinde fonksiyon kaybı kuru deri gelişimine neden olur. Kuru deri zemininde ciltte meydana gelen çatlaklar cildin doğal bariyerini bozarak bakteriyel invazyonlara ve enfeksiyonlara açık hale gelmesine neden olur. Sempatik sinir sistemi tutulumuna bağlı oluşan kapiller bazal mermer hasarı ve mediyal arter kalsifikasyonu (Mönckeberg sklerozu) ve arteriyovenöz şantlar mikrosirkülasyonun bozulmasına neden olur. Bozulmuş sirkülasyon ülser gelişimine zemin hazırlamaktadır (36-39).

Motor ve otonom nöropati, eşlik eden duysal nöropati olmadığında ülser oluşumunda daha az etkilidir. Hastalar duysal kayıp yaşamıyorsa bu değişiklikler gözlemlendiğinde rahatsızlık hissederek uygun düzeltici önlemleri almaktadırlar (40-42). Periferik nöropati açısından hastalar nöropati varlığında 6 ayda bir, nöropati yokluğunda ise 1 yıllık periyotlarla temel değerlendirmeye

alınmalıdır. Temel değerlendirmede anemnez ile nöropati varlığının bulguları araştırılmalı ve gerekirse ileri testler yapılmalıdır. Bu testler, 128 Hz dereceli diyapazon (Rydel-Seiffer) kullanılarak titreşim ölçümünü ve/veya 10 g mikrofilament (Semmes-Weinstein Filament) aracılığıyla basınç ve dokunma hassasiyetini ölçümünü içermelidir. Önemli risk faktörleri, azalmış sıcak/soğuk hissi (tip-therm testi), azalmış ağrı hissi, bozulmuş iki nokta ayrımı ve patolojik reflekslerdir. Aşıl tendon refleksi kaybı hassas bir belirteç olduğundan hastalara refleks muayenesi muhakkak yapılmalıdır (39).

PAH, diyabetik ayak sendromlu vakaların %50' sinde bulunmaktadır. İskeminin varlığı ülser nüksü ve amputasyonlar için bağımsız bir risk faktörüdür (6). Bu nedenle diyabetik ayak sendromlu hastaların hepsinde ayağın vasküler durumunu değerlendirmek gerekir. Bu değerlendirmede ilk olarak fizik muayene ile iskemi bulgularını araştırmak gerekir. Her vizitte periferik nabızlar muayene edilmelidir. İnspeksiyonla cilt, kıllar ve tırnak değerlendirilmelidir. Cildin soğuk, parlak ve atrofik olması, kıllarda kayıp, tırnaklarda kalınlaşma, topukta fissür oluşumu, tırnak ve fissür etrafında mikroabse varlığı, nabızların zayıf alınması veya hiç alınamaması iskemi bulgularıdır. Tarama testi olarak non invaziv Ankle Brakiyal İndeks (ABİ), Ayak Parmağı Brakiyal İndeks (TBİ) ve doppler akım ölçümü kullanılmaktadır (43). Trifazik pedal doppler akım varlığının büyük oranda PAH'ı dışlamak için iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (6). İskemiden şüphelendirecek bulguların varlığında daha ileri inceleme prosedürleri olarak MR Anjiyografi, BT Anjiyografi ve konvansiyonel anjiyografi (PTA) kullanılmaktadır. PAH olan hastalarda erken dönemde uygulanan revaskülarizasyon girişimleri diyabetik ayak olgularında amputasyon gereksinimini azaltmaktadır (43).

Diyabetik ayak ülserlerinde enfeksiyonun varlığı amputasyon açısından bağımsız bir risk faktörüdür (42). Enfeksiyon yüzeysel ve ciltle sınırlı olabildiği gibi, abse ve osteomyelit gibi derin dokulara penetre de olabilir. Ciddi enfeksiyonlarda polimikrobiyal tutulum sıktır (42). En sık gram pozitif koklar (s. aureus, s. epidermidis, s. pyogenes) izole edilirken gram negatif basiller (E. coli, klebsiella, proteus) ve anaeroblar da (bakteroides, peptostreptokoklar) bunlara eşlik edebilir (36-38).

Diyabetik ayak ülserleri sınıflamasında pek çok skrolama sistemi önerilmiş olmasına rağmen klinik pratikte en çok kullanılan basit, sensitif, klinik ön görücülüğü yüksek ve amputasyon riskini en iyi belirleyen Meggit Wagner sınıflaması olmuştur (39, 44). Bu sınıflamada ayak ülserleri ülserin derinliği, iskeminin varlığı ve enfeksiyon varlığına göre değerlendirilmektedir. Meggit Wagner sınıflaması Tablo 1' de gösterilmiştir. Cildin doğal bariyer özelliği enfeksiyon gelişimini

önleyen en önemli etmendir. Bu bariyerin bozulması hastayı ekstremitayı tehdit edici sorunlara duyarlı hale getirir. Tırnaklarda onikomikoz, onikokriptoz ve paronişi, parmaklarda tinea pedis, metatars başlarında kallus ve topuklarda hiperkeratoz ve fissür oluşumu cilt bütünlüğünü bozan en önemli lezyonlardır. Cilt dokusunun doğal bütünlüğünü bozan bu durumlar enfeksiyon gelişimi için giriş kapısı oluşturur.

Tablo-1: Diyabetik ayak ülserinde Wagner sınıflaması

0. Derece	Ülser yok, ülser için yüksek risk varlığı (nöropati, deformite, kallus)
1. Derece	Derinin veya subkutan dokunun yüzeysel ülseri
2. Derece	Abse veya kemik tutulumunun olmadığı yağ doku, tendon, ligaman ve eklem kapsülüne penetre derin ülser
3. Derece	Ostemiyelet veya absenin eşlik ettiği derin ülser
4. Derece	Parmak veya ayakta lokalize gangren
5. Derece	Ayağın bir bölümünü tutan yaygın gangren

2.3. Diyabet ve Periferik Arter Hastalığı

PAH, alt ekstremitelerin aterosklerozundan kaynaklanmaktadır. PAH'ın en şiddetli formu, kronik ekstremitayı tehdit eden iskemi olarak adlandırılır. PAH için en önemli risk faktörleri sigara, hipertansiyon, DM, hiperlipidemi ve kronik böbrek yetmezliğidir (45). PAH, Avrupa'da 40 milyon dünya genelinde 200 milyonu aşkın insanı etkilemektedir. PAH prevalansı yaş, cinsiyet, etnik köken ve risk faktörlerine bağlı olarak değişmektedir. Genel popülasyonda prevalansı %4 olarak görülmekteyken, 50 yaş üzeri genel popülasyonda %13 oranında görülmektedir (46). Sıklığı, yaşa bağlı olarak artış göstermektedir. Diyabetik hastalarda görülme sıklığı normal popülasyona göre 2-4 kat daha fazladır. Diyabetik ayak ülseri olan hastaların %35-60 'ında PAH saptanmıştır (28). Başta mikroalbuminüri ve retinopati gibi diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının varlığı, PAH açısından bağımsız birer risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. PAH, diyabetik ayak ülseri olan hastalarda ayak ülseri nüksü ve ayak amputasyonları için bağımsız bir risk faktörüdür (28, 47).

Diyabetik ayak amputasyonlarının mortalitesi düşünülürse, PAH' ın erken tanı ve yönetimi için diyabetik hastaların PAH açısından yıllık taranması önem taşımaktadır.

Aralıklı topallama (intermittan kladikasyo) PAH' ın ayırt edici özelliğidir, ancak PAH' ılı hastaların sadece %10' unda kladikasyo görülür. Klasik kladikasyodan farklı olan çeşitli bacak semptomları hastaların %50' sini etkiler ve hastaların %40' ında hiçbir bacak semptomu görülmez (48). Bu yüzden hasta, şiddetli iskemiye bağlı doku kaybı ile başvurana kadar PAH' ın teşhisinde gecikmeler yaşanabilir (49).

Mevcut kılavuzlar, PAH' ı düşündüren öykü veya muayene bulguları olan hastalar için istirahat ABİ testini önermektedir (43). ABİ, manuel sfingomanometre veya doppler yardımı ile her iki ayağın tibialis anterior ve tibialis posterior arterlerinin sistolik basınçlarının, her iki koldan ölçülen brakiyal arter sistolik basınçları içinden yüksek olan değere bölünerek hesaplanır (43). AHA (Amerikan Kalp Cemiyeti), PAH tanısı için ABİ eşik değerinin 0.9 olmasını önermektedir (43, 50). 50 yaş ve üzerinde olupta en az bir risk faktörü olan veya 70 yaş ve üstü olan hastaların rutin olarak PAH yönünden taranmasını önerilmektedir (51). Sağlıklı bireylerde ABİ değeri 1.0' den yüksektir. ABİ testinin PAH tanısında duyarlılığı %89 ve özgüllüğü %93' tür. Stenozun şiddeti arttıkça testin duyarlılığı da artmaktadır (52, 53). Alt ekstremitlerinde periferik otonom nöropatisi olan diyabet hastaları mediyal arter kalsifikasyonu (Mönckeberg sklerozu) nedeniyle arteriyel stenoz ve iskemi olmasına rağmen daha yüksek ABİ oranına sahip olabilirler (35, 54).

Tablo-2: Ankle Brakiyal İndeksinin (ABİ) klinik yorumlanması

0.9-1.3	Normal
0.8-0.9	Riskli veya hafif derece darlık
0.8-0.4	Orta derece darlık
<0.4	Ciddi derece darlık

ABİ ile birlikte paralel olarak non invazif tanı testlerinden Ayak Parmağı Brakiyal İndeksi (TBI) ve alt ekstremit damarlarının doppler akım ölçümü PAH'ın tanı doğruluğunu arttırmaktadır (55-57). Trifazik pedal doppler akım varlığının büyük oranda PAH' ı dışlamak için iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (6).

PAH' ın tedavisinde, sigarayı bırakma ve denetimli egzersiz tedavisi gibi yaşam tarzı değişiklikleri, sekonder korumaya sahip anti plateletler, anjiyotensin dönüştürücü enzim

inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ve statinler önerilmektedir. Yaşam tarzını sınırlayan derecede kladikasyonu olan ve medikal tedavilere yetersiz yanıt veren hastalarda cerrahi revaskülarizasyon düşünölmelidir (43).

2.4. Diyabet ve Cilt Lezyonlari

Diyabet hastalarında genellikle yetersiz teşhis edilen ve ihmal edilen cilt bozuklukları sanılan aksine çok yaygın görölmektedir. Diyabet hastalarda cilt lezyonu prevalansı %70.3 olarak bulunmuştur (9). İnsülin salınımında defekt ve kronik hiperglisemi, ciltte metabolik, vasküler, nörolojik ve immün anormalliklere neden olarak hücrel hemostazı bozar, fibroblast ve keratinosit proliferasyonu ve migrasyonunu baskılar. Mikrovasküler damarlarda bazal membran kaybı, endotelyal disfonksiyon, düz kas hücrelerinin proliferasyonu, Nitrik Oksit (NO) salınımında azalma sonucu vazokonstriksiyona bağılı mikrodolaşımın bozulmasına ve iskemiye neden olur (17, 58). İleri glikasyon ürünleri (AGE) kollajenin özelliklerini değıştirir, esnekliğı ve çözünürlüğünü azaltarak sertliğini artırır (59). Ayrıca AGE' ler cilt yaşılanmasında ve hatta diyabetle ilişkili fibrozis gelişimine katılırlar (60-62). Epidermal kalınlık değışiklikleri ile ilgili olarak, Bertheim ve ark. ellerinde şiddetli eklem hareketliliğı olan diyabetik hastaların, deri katmanlarında anormal hyalüran dağılımıyla birlikte epidermal kalınlığın arttığını, Zakharov ve ark. Tip 1 DM'li iyi kontrol edilen hastaların normal popölasyona göre epidermal kalınlıkta herhangi bir değışiklik olmadığını göstermiştir (63, 64). Bu veriler, DM hastalarındaki cilt bozukluklarının glisemi kontrolü ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu pekiştirmektedir. Diyabetik periferik nöropatiye bağılı duyu kaybı, kas iskelet sisteminin biyomekaniğinin bozulması, anhidroz ve vasküler hemostazın bozulması da cilt lezyonlarının oluşumuna katkı sağlamaktadır (65-69).

Diyabet hastalarında cilt lezyonları 4 gruba ayrılır (10, 70):

1. Cilt enfeksiyonları
2. Diyabetin kronik komplikasyonlarına bağılı gelişen cilt lezyonları (diyabetik ayak sendromu)
3. Diyabetin eşlik ettiğı cilt lezyonları
4. Diyabet tedavisi sırasında gelişen cilt lezyonları

2.4.1. Cilt Enfeksiyonları

Diyabet hastalarının %20-50' sinde lokal veya sistemik enfeksiyonlar görülmektedir (9). Romano ve ark.' nın yaptığı çalışmada diyabet hastalarının %20,6' sında cilt enfeksiyonu mevcut olup; enfeksiyon saptanan hastaların %46' sında yüzeysel mantar enfeksiyonları, %35' inde kandida enfeksiyonları, %12' sinde bakteriyel enfeksiyonlar ve %7'sinde ise viral enfeksiyonlar bulunmuştur (11). Bu enfeksiyonlar ile bozulmuş glisemik indeks arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca enfeksiyonların PAH, diyabetik nöropati ile de yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (11). Diyabetli hastalarda görülen başlıca deri enfeksiyonları bakteriyel ve fungal olmak üzere 2 grup altında incelenmektedir.

2.4.1.1. Bakteriyel enfeksiyonlar

Ciltte kolonize olan *S. aureus*, *S. epidermidis* ve streptokoklar bozulmuş doğal cilt bariyeri ve hücrel immünite nedeniyle selülit, impetigo, paronişi, erizipel gibi lokalize enfeksiyonlara yol açarlar. Bu enfeksiyonlar cilt altı ve derin dokulara penetre olduğunda nekrotizan fasiit gibi yönetimi ve tedavisi zor klinik tablolar ile karşılaşılabilir. Nekrotizan fasiit, diyabet hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Nekrotizan fasiit vakalarının yaklaşık yarısında diyabet vardır ve diyabet, nekrotizan fasiit açısından bir risk faktörüdür (71). Perine ve ekstremiteler en sık tutulan bölgelerdir. Etkenler en sık polimikrobiyal olup %10' unda monobakteriyel streptokoklar mevcuttur. Nekrotizan fasiit için mortalite %40 civarındadır (71). Bu olgularda sistemik antibiyoterapi ile birlikte muhtemelen cerrahi debridman da uygulanmalıdır. Diyabetik ülseri olan hastalarda enfeksiyon varlığı amputasyon açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülürse bakteriyel enfeksiyonların diyabet hastalarında özel bir öneme sahip olduğu görülür (42).

2.4.1.2. Fungal enfeksiyonlar

Diyabet hastalarında da normal popülasyondaki gibi ciltte görülen en sık fungal enfeksiyon kaynağı dermatofitler ve kandidalardır. Kandidalar derinin kıvrımlı bölgelerinde ve mukozalarda normal florada bulunur ve baskılanmış hücrel immünite etkisi ile patojen hale gelebilirler. Kandida enfeksiyonları henüz tanı konmamış bir diyabetin erken bulgusu olabilir. Kötü glisemik kontrole sahip hastalarda daha sık saptanır. Tinea pedis ve onikomikoz diyabet hastalarında en sık rastlanan yüzeysel mantar enfeksiyonlarıdır. Bu enfeksiyonlarda en sık saptanan etken ise

dermatofitlerdir (72). Bu etkenler tinea pedis dışında tinea capitis, tinea unguium ve tinea corporis gibi enfeksiyonlara da neden olmaktadır.

Tinea pedis, en sık 3. ve 4. dekatlarda erkeklerde görülen ayağın yüzeysel mantar enfeksiyonudur. En sık etkenler dermatofitler ve kandidalardır. Genel popülasyonun en az %70' inin hayatlarında en az bir kez bu enfeksiyonu geçirdiği tahmin edilmektedir (72). Risk faktörleri arasında yaş, obezite, diyabet, immünsupresyon, travma, nem ve sıcak iklim ve ciltte meydana gelen maserasyonlar bulunmaktadır. Sıcak ve nemli bölgelerde terlemenin artması, dar ve sentetik ayakkabı giyilmesi sonucunda derinin doğal bariyeri bozulur. Diyabete bağlı bozulmuş hücresel immünitenin de etkisiyle bu etkenler stratum korneum invaze olarak enfeksiyonların meydana gelmesine neden olur (73).

Onikomikoz ise çoğunlukla dermatofit ve daha az sıklıkla kandidaların neden olduğu tırnağın fungal enfeksiyonudur. Yetişkinlerde çok sık görülmekte olup tırnak hastalıklarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (74). Risk faktörleri arasında yaş, obezite, diyabet, düşük sosyoekonomik sınıf, meslek, bozulmuş mikrosirkülasyon, travma, tırnağın yanlış kesimi ve uygunsuz tırnak hijyeni gibi faktörler bulunmaktadır (75).

2.4.2. Diyabetin Eşlik Ettiği Cilt Lezyonları

Diyabetik dermopati: DM ile birlikte en sık görülen dermatoz olup diyabet hastalarının yaklaşık %49' unda görülmektedir (9). Genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde (pretibial bölgede) görülen ortası atrofik pigmente papüllerdir. DM' ye spesifik bir lezyon değildir (76). Patogenezinde mekanik travma veya enfeksiyonlar olduğu düşünülmektedir (76, 77).

Nekrobiyozis lipoidika diyabetikorum (NLD): Genellikle 3. ve 4. dekatlarda ortaya çıkan diyabet hastalarının %0.3-1.6' sını etkileyen ve kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülen cilt lezyonudur (78, 79). Pretibial bölgede keskin sınırlı, ortası atrofik eritemli plaklar şeklinde başlarlar. Ortasında talenjiyektaziler de bulunabildiğinden sarı-kahverengi görünüme sahiptirler. NLD görülen ve diyabeti olmayan hastaların %90' ında ilerleyen süreçte diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı gözlemlendiğinden diyabete spesifik bir lezyon olduğu düşünülmektedir. Patogenezi hala bilinmemektedir. Histopatolojik olarak atrofik bir epidermin altında sandviç benzeri bir patern içinde granüloamatöz bir inflamatuvar infiltrat ile dermal kollajen dejenerasyonu mevcuttur (78).

Diyabetik kalın deri: Genellikle DM hastalarında yaşla birlikte artan ve ultrasonografi ile gösterilmiş bir deri kalınlaşması mevcuttur (79). Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber

kollejenin non enzimatik glukolizasyonu sonucu esnekliğinin ve çözünürlüğünün azalması, sertliğinin artması ve deride anormal hyalüran birikimi suçlanmaktadır (59-63). Deri numunelerinde epidermal değişiklik olmaksızın genişlemiş kollajen lifleri ve mäsün birikintileri gösterilmiştir (80).

Diyabetik deri kalınlaşması 3 formda olabilir. Birincisi asemptomatik ölçülebilir deri kalınlaşması olup genellikle elin dorsal yüzünde, palmar fasyada (Dupuytren kontraktürü) ve interfalangeal eklem üzerinde (Hentley papulaları) sık gözlenir. İkinci form, skleroderma benzeri kalınlaşma ise özellikle falangeal eklemlerin dorsal yüzeylerinde görülen deride ve periartiküler dokuda kalınlaşma sonucu eklemlerde ağrısız, hareket kısıtlılığına neden olur. Tipik olarak 5. parmak distal falangeal ekleminden başlayarak proksimale doğru yayılır. Artiküler tutulum gözlenmediği için gerçek bir artropati değildir. DM hastalarında %5-40' ı gibi değişen oranlarda görüldüğü belirtilmiştir (81, 82). Kötü glisemik kontrol, diyabet süresi, diyabetin mikrovasküler komplikasyonları (nefropati, nöropati, retinopati) ile aralarında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren yayınlar vardır (83-85). Üçüncü olarak sklerödem adultorum, DM hastalarında %2.5-14 oranında izlenmekte olup genellikle uzun süredir diyabeti olan obez hastalarda görülür. Boynun posterior ve lateral bölgelerinden başlayarak omuzlara ve gövdeye yayılan ağrısız endürasyon ile karakterize formudur (78).

Sarı deri: Diyabetik hastaların %2-5'inde sarı deri gözlenir (86). Avuç içi, ayak tabanları ve nazolabiyal bileşkede deride artmış karoten birikimi nedeniyle oluşmaktadır.

Büllozis diyabetikorum: Diyabet hastalarının %0,5-2' sinde nadir görülen diyabete spesifik bir lezyondur (87). Genellikle alt ekstremitelerin tibial bölgesinde ve ayak dorsalinde 0.5-5 cm büyüklüğünde kendini sınırlayan, steril içerikli, ağrısız ve kaşıntısız lezyonlardır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte deri frajilitesindeki artış ve dermoepidermal adhezyondaki zayıflamış bağlantı nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Lezyonlar genellikle 2-4 hafta içinde skar bırakmadan iyileşir.

Akantozis nigrikans: Genellikle cildin kıvrım bölgelerinde (aksilla, boyun, inguinal bölgede) gözlenen hiperpigmente ve kadifemsi plaklarla karakterize bir lezyondur (88). Vakaların büyük bir kısmı (%80) idiyopatik olup etiyolojisinde obezite, hiperinsülinizm ile birlikte seyreden hastalıklar (DM, akromegali, cushing sendromu, polikistik over sendromu), ilaçlar (kortikosteroidler, oral kontraseptifler) ve gastrointestinal maligniteler suçlanmaktadır (89, 90).

Patogenezinde dolaşımda artmış olan insülinin etkisiyle ciltteki keratonist ve fibroblastların aşırı çoğalması sorumludur (91). Histolojik olarak epidermiste hiperkeratoz, papillamatoz ve akantozis ile melanosit proliferasyonu ve artmış melanin birikimi gösterilmiştir (89,

90). Akantozis nigrikans, Tip 2 diyabetin bilinen bir öncüsü olan hiperinsülinizimin erken ve güvenilir bir tahminçisi olabilir (91).

Akkiz perforan dermatoz: Lezyonlar ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde ve gövdede yerleşen, çapları 2-10 mm arasında değişen ortası keratotik tıkaçlara sahip kaşıntılı papüllerdir (92). Histopatogenezinde dermal bileşkede daha yoğun olmak üzere transepidermal bölgede dejeneratif materyallerin (kollojen ve elastin artıkları) ekspresyonu bulunmaktadır (93). Nadir gözlenmekle birlikte genellikle aşikar nefropatisi bulunan diyabet hastalarında, kronik böbrek yetmezliği ve hiperürsemisi olan hastalarda görülmektedir (94).

Vitiligo: Vitiligo, melanositlerin sayı ve işlev kaybıyla karakterize, ciltte hipopigmente alanların olduğu, otoimmün hastalıklar birlikte görülebilen ve patogenezi hala tam olarak açıklanamayan bir cilt lezyonudur. Diyabet hastalarında görülme sıklığı artmış olup hastaların %5 'inde görülmektedir. Diyabet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (95).

Granüloma annulare: Klasik olarak lezyonlar el ve ayakların dorsal yüzünde, 1-2 cm çapında, eritematöz kubbe şeklinde papüllerle başlayıp ortasından periferik doğru genişleyerek iyileşen ve birbiriyle birleşen annüler plaklar şeklindedir. Sıklıkla diyabet hastalarda görülmekle birlikte HIV, hepatit, lenfoma ve karsinomlarla da ilişkili bulunmuştur (96-98).

Erüptif ksantoma: Diyabet hastalarının %0.1' inden azında görülen, ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde görülen sarı turuncu renkte papüllerdir. Genellikle trigliserid düzeyinin 2000 mg/dl üstünde olduğu durumlarda ortaya çıkar. Karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilişkili olup bunların kontrol altına alınması ile geriler. Histopatogenezinde şilomikronların damar duvarından sızarak dermisteki makrofajlarda depolandığı gözlenmiştir (99).

Rubeozis fasiei: Diyabet hastalarında %3-59 oranında görülmekte olup yüzdeki yüzeyel venöz damarların genişlemesi ile oluşmaktadır (81, 82). Diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati gelişen hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmesi nedeniyle mikrovasküler komplikasyonların habercisi olabilir (100).

Kserozis: Kserozis deride pullanma ile karakterize ve Tip 2 diyabet hastalarında %26-44 oranında çok yaygın görülen cilt bulgusudur (101-103). 2021 yılında çok merkezli yapılan bir İtalyan çalışmasında literatürde bildirilenden daha yüksek kserozis prevalansı (%81) bildirilmiştir (104). Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da diyabetik hastalarda ciltte azalmış yağ ve ter bezlerinde azalmış sebum ve trigliserit üretimi, stratum korneum tabakasında bileşiminde trigliserit, yağ asidi ve kolesterol esterleri bileşimindeki dengesizlik ve artmış korneosit miktarı, otonom nöropati sonucu artmış terleme ile birlikte epidermal sıvı kaybına bağlı geliştiği düşünülmektedir (105-107).

Plantar hiperkeratoz: Plantar hiperkeratoz, diyabet hastalarının %32' sinde görülmekte olup diyabetik nöropati ve obezite ilişkili olduğu düşünülmektedir (101). Patogenezinde otonom nöropati sonucunda yağ ve ter bezlerindeki fonksiyon kaybına bağlı olarak ayakta anhidroz, kuruma, soyulma ve plantar yüzde hiperkeratoz mevcuttur (102, 103).

Onikokriptoz: Onikriptoz, diyabet hastalarında %7.5-15.1 oranında genel popülasyona göre (%2,5) daha sık görülmektedir (108). Onikokriptozun onikomikoz varlığı, subungal hiperkeratoz, periungal yumuşak doku hipertrofisi, obezite, geçirilmiş ayak travması, vaskülopati varlığı, halluks varlığı ve yanlış tırnak kesimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (109-112). Diyabetik nöropati ve PAH, tırnağın yapısının bozulup kalınlığının artmasına, tırnağın basınç noktalarındaki değişim ve duyu kaybı nedeniyle travmalara ve batmalara açık hale gelmesine, koruyucu mekanizmaların kaybına ve tırnağın deformasyonuna zemin hazırlamaktadır. Ayrıca diyabetik hastaların ayaklarında sık görülen fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar da tırnak batmasına zemin hazırlayarak mevcut batmanın ilerlemesini kolaylaştırmaktadır. Diğer önemli bir nokta diyabet hastalarında periferik vaskülopati ve nöropati nedeniyle yara iyileşmesinin gecikmesidir.

2.4.3. Diyabet Tedavisi Sırasında Görülen Cilt Lezyonları

Oral antidiyabetik tedavi sırasında kullanılan sülfonilüre türevleri (glimepirid, glibenklamid, klorpropamid) en yaygın cilt reaksiyonları gözlenen ilaç grubudur. Ciltte en sık allerjik reaksiyona (%1-5) bağlı kaşıntı ve makülopapüler döküntüler gözlenir. Bunlara ek olarak ışığa karşı hassasiyet, likenoid ve psöriaziform ilaç döküntüleri de bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar hafif olup genellikle ilacın kesilmesiyle kendiliğinden düzelir (113-115). Biguanid türevi ve diyabet tedavisinde en sık kullanılan metformine bağlı da lökoklastik vaskülit ve psöriaziform ilaç döküntüleri bildirilmiştir (116, 117).

Sürekli insülin kullanımına bağlı ciltte allerjik reaksiyonlar, lipohipertrofi, lipoatrofi ve lokal enfeksiyonlar gözlenebilir. Lipohipertrofi en sık görülen (%27) lokal cilt reaksiyonu olup enjeksiyon bölgesinde adipositlerin aktivasyonu sonucu lokal yağ dokusu hipertrofisidir. İnsülin emilimini bozması nedeniyle enjeksiyon bölgesinin değişimi ile spontan olarak geriler (118). Lipoatrofi ise insülin enjeksiyon alanında 6-24 ay sonra gelişen yağ doku kaybı olup, immünolojik bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir (119, 120). Saflaştırılmış preparatların kullanımı ve sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisi ile lipoatrofi insidansını azaltmaktadır. Lokal bakteriyel enfeksiyon riski, günlük insülin enjeksiyonlarının sayısı ile pozitif korelasyon gösterirken, insülin pompası kullanan hastalarda daha az nadirdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümü polikliniğine başvuran ve daha önce diyabetik ayak ülseri öyküsü olmayan Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM)' lu 200 hasta sırayla dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri 18 yaş ve üzeri Tip 2 DM hastası olmak; dışlama kriterleri ise 18 yaş ve altında olmak, Tip 2 DM dışındaki diğer DM hastalığı olmak, Tip 2 DM' si olup da diyabetik ayak ülseri veya bu nedenle daha önce ayak amputasyonu öyküsü olmak, ayağı etkileyen herhangi bir cilt hastalığı, venöz yetmezliği, lenfödem öyküsü olmak ve gebe olmak olarak belirlendi. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik bilgileri yüz yüze görüşme usulü hastaların onamı alınarak anket formuna kaydedildi. Bu formda yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi, diyabet süresi, sigara kullanımı, eşlik eden ek hastalıklar, glukoz, hemogloblin A1C ve kreatinin düzeyleri kaydedildi. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan nefropati varlığı açısından hastaların spot idrar mikroalbumin ve kreatinin oranları hesaplanarak kaydedildi. Hastalara 10 g Semmes-Weinstein monofilament testi yapılarak duyu kaybı varlığı araştırılıp kaydedildi. Nöropati varlığı, nöropati semptom skoru (NSS) ile değerlendirildi. NSS' ye göre 0-2 puan alan hastalar normal, 2-4 puan alanlar hafif derece nöropati, 5-6 puan alanlar orta derece nöropati ve 7 puan üzeri alanlar ise belirgin derece nöropati mevcut olarak kabul edildi. Manuel sfingomanometre kullanılarak istirahat halinde hastaların ayak bileği ve brakiyal bölgeden kan basınçları ölçümleri oranlanarak Ankle Brakiyal İndeksleri (ABİ) hesaplandı. ABİ oranı 0.9' dan küçük olanlar, periferik arter hastalığı (PAH) mevcut olarak kabul edildi. ABİ' ye göre hastalar PAH açısından >0.9 olan normal, 0.8-0.9 arasındakiler riskli veya hafif derece darlık, 0.4-0.8 arasındakiler orta derece darlık ve <0.4 olanlar ciddi darlık olarak 4 grupta sınıflandırıldı. Hastaların ayaklarındaki onikomikoz, onikokriptoz, kserozis, plantar hiperkeratoz, enfektif lezyonlar (tinea pedis, selülit, ve deforme ayak varlığı araştırılarak kayıt altına alındı.

Çalışmada kayıt altına alınan tüm veriler SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation, NY, USA) 22.0 programından faydalanarak değerlendirme yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için iki grup arasında Bağımsız gruplarda T testi, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanıldı. Anlamlı farklılık bulunan durumlarda LSD testiyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç grup arasında Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üç grup kendi içinde ikili olarak karşılaştırılırken Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmış olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek p değeri 0.016' ın altındaki değerler

($p < 0.016$) alındı. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki değerler ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo-3: Nöropati semptom skoru

Duyu	Karıncaalanma, uyuşukluk, yanma	2 puan
	Yorgunluk, kramp, ağrı	1 puan
	Yok	0 puan
Lokalizasyon	Ayak	2 puan
	Bacak	1 puan
	Yok	0 puan
Gece uykudan uyandıran semptomlar mevcut mu?	Var	1 puan
	Yok	0 puan
Semptomların görülme zamanı	Gece	2 puan
	Hem gece hem gündüz	1 puan
	Sadece gündüz	0 puan
Semptomlarda rahatlama oluyor mus?	Dolaşırken	2 puan
	Ayakta iken	1 puan
	Rahatlama olmuyorsa	0 puan

0-2 puan = Normal

3-4 puan = Hafif derece nöropati

5-6 puan = Orta derece nöropati

7 ve üzeri puan = Belirgin derece nöropati

4. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 28 ile 83 arasında olan, 112' si (%56) kadın ve 88' i (%44) erkek olmak üzere toplam 200 Tip 2 DM hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 54.4 ± 11.0 yılı. Hastaların %29' u sigara içmekteydi. Hastaların %53' ünde hipertansiyon (HT), %57' sinde hiperlipidemi, %8.5' inde serebrovasküler hastalık (SVH), %26' sında koroner arter hastalığı (KAH), %8' inde konjestif kalp yetmezliği (KKY), %2' sinde PAH gibi ek hastalıklar bulunmaktaydı. Hastaların diyabet süresi ortalama 8.9 ± 7.3 yılı. Vücut kütle indeksi (VKİ) ortalaması 31.6 ± 13.7 , Hemogloblin A1c (HbA1c) ortalaması 8.4 ± 2.3 , Glukoz ortalaması 197.1 ± 85.4 , serum kreatinin ortalaması 0.8 ± 0.3 olarak bulundu.

Çalışmaya katılanların %17' sinde diyabetik nefropati mevcuttu. Monofilament testi ile hastaların %31.5' inde duyu kaybı saptandı. Nöropati semptom skoruna (NSS) göre hastaların %15' i normal olup, %85' inde diyabetik nöropati mevcuttu. Nöropatisi olan hastaların %11.5' inde hafif, %21.5' inde orta, %52' sinde belirgin derecede nöropati saptandı.

Çalışmamızdaki hastaların %89' unda en az bir cilt lezyonu bulundu. Kserozis %77.5 ile en sık görülen cilt lezyon idi. Bunu sırasıyla %58.5 ile onikomikoz, %47 ile deforme ayak lezyonları, %43 ile plantar hiperkeratoz, %24 ile enfeksiyonlar ve %17.5 ile onikokriptoz izledi. Kallus %19.5 ile en sık görülen deforme ayak lezyonuydu. Hastaların %16' sında pençe parmak, %7.5' inde çekiç parmak, %5.5' inde pes planus, %5' inde halluks valgus, %3.5' inde tokmak parmak ve %0.5' inde diğer lezyonlar izlendi. Enfeksiyonlar içinde tinea pedis %20 ile en sık görülen cilt lezyonu oldu. Bunu sırasıyla %3.5 ile selülit, %0.5 ile paronişi, %0.5 ile impetigo ve %0.5 ile diğer enfektif lezyonlar izledi.

Tablo-4: Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (ort±sd)	54.4 ± 11.0
Cinsiyet (K/E) n (%)	112 / 88
Sigara n (%)	58 (%29)
Ek hastalıklar n (%)	HT 106 (%53) HL 114 (%57) SVH 17 (%8.5) KAH 52 (%26) KKY 16 (%8) PAH 4 (%2)
Diyabet süresi (ort±sd)	8.9 ± 7.3
HbA1c (ort±sd)	8.4 ± 2.3
Glukoz (ort±sd)	197.1±85.4
Kreatinin (ort±sd)	0.8±0.3
VKİ (ort±sd)	31.6±13.7
Mikrovasküler komplikasyonlar n (%)	Nefropati 34 (%17) Nöropati 170 (%85)

Tablo-5: Cilt ve tırnak lezyonu bulguları

Bulgular	N	%
Kserozis	155	77.5
Onikomikoz	117	58.5
Plantar hiperkeratoz	86	43
Tinea pedis	40	20
Kallus	39	19.5
Onikokriptoz	35	17.5
Pençe parmak	32	16
Çekiç parmak	15	7.5
Pes planus	11	5.5
Hallux valgus	10	5
Selülit	7	3.5
Tokmak parmak	7	3.5
Paronişi	5	2.5
İmpetigo	1	0.5
Diğer lezyonlar	1	0.5

PAH açısından Ankle Brakiyal İndeks eşik değeri 0.9 olarak alındı. Hastaların 157' sinde (%78.5) ABİ normal, 43' ünde (%21.5) ise 0.9' dan küçük olarak saptandı. Hastaların %11' ini PAH için riskli ve hafif derece darlık olanlar, %10.5' ini orta derece darlık olanlar oluşturmaktaydı. ABİ değerine göre ağır derece darlığı olan hasta ise yoktu (%0).

Tablo-6: ABİ' ye göre hasta dağılımı

	N	%
Normal	157	78.5
Riskli veya hafif derece darlık	22	11
Orta derece darlık	21	10.5
Ciddi derece darlık	0	0
Toplam	200	100

Tablo-7: Nöropati derecesine göre hasta dağılımı

	N	%
Normal	30	15
Hafif derece nöropati	23	11.5
Orta derece nöropati	43	21.5
Belirgin derece nöropati	104	52
Toplam	200	100

PAH'ı olan hastalarda ortalama yaş (58.3 ± 10.8 yıl) olmayanlara göre (53.3 ± 10.7 yıl) yüksek bulundu ($p=0.01$). PAH ve nöropati derecesi yaş ile birlikte artmakta olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (sırasıyla $p=0.03$ ve 0.001). Nöropati derecesine göre Grup 3 ve Grup 4'te Grup 1'e göre yaş anlamlı derecede yüksekti (sırayla $p=0.002$ ve $p<0.001$). PAH' ı olanlarda olmayanlara göre kadın cinsiyet oranı daha yüksekti ($p=0.01$), PAH derecesi arttıkça bu oran yine artmıştı ($p=0.01$). Ortalama diyabet süresi PAH olanlarda (12.3 ± 7.0 yıl) olmayanlara (7.9 ± 6.6 yıl) göre daha yüksek saptandı ($p=0.002$). Ayrıca PAH ve nöropati derecesi arttıkça hastaların diyabet süresi de artmakta olup aralarında anlamlı bir ilişki mevcuttu (sırasıyla $p=0.003$ ve $p<0.001$). PAH derecesine göre Grup 3' te (14.2 ± 8.8 yıl) DM süresi Grup 1'e (7.9 ± 6.6 yıl) göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0.01$). Ayrıca nöropati derecesine göre Grup 4' ün (10.6 ± 7.5 yıl) DM süresi, Grup 1'e (7.1 ± 6.4 yıl) ve Grup 3'e (5.1 ± 5.3 yıl) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.005$).

VKİ, HbA1C, glukoz, kreatinin, sigara, HT, hiperlipidemi, KAH ve SVO ile PAH ve nöropati derecesi ilişkili bulunmadı.

PAH olanlarda olmayanlara göre KKY ve nefropati görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.01$). Hastalığın derecesi arttıkça KKY görülme sıklığı artmakta

idi ($p=0.009$). Fakat nefropati ile hastalığın derecesi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Nöropati derecesi arttıkça nefropati görülme sıklığı artmaktaydı ($p=0.01$).

Monofilament testi ile duyu kaybı saptanan 63 hasta olup nöropati derecesi arttıkça duyu kaybı görülme sıklığı artmakta idi ($p<0.001$).

Tablo-8: PAH' a göre hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki

	PAH (-) (n=hasta sayısı)	PAH (+)	p
Yaş (yıl)	53.3±10.7	58.3±11.6	0.01
Cinsiyet (K/E) (%)	80/77 (%51/%49)	32/11 (%74/%26)	0.01
DM süresi (yıl)	7.9±6.6	12.3±8.5	0.002
HbA1C (%)	8.3±2.3	8.7±1.9	0.13
Glukoz (mg/dl)	193.5±88.4	210.4±73.0	0.08
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.3	1.0±0.4	0.11
VKİ (kg/m ²)	31.3±6.6	32.8±6.2	0.17
KKY (var/yok)	8/149	8/35	0.008
Nefropati (var/yok)	21/136	13/30	0.01
Onikomikoz (var/yok)	91/66	26/17	0.90
Onikokriptoz (var/yok)	29/128	6/37	0.64
Kserozis (var/yok)	117/40	38/5	0.08
Plantar hiperkeratoz (var/yok)	66/91	20/23	0.72
Enfeksiyon (var/yok)	32/125	16/27	0.03
Tinea pedis (var/yok)	29/128	11/32	0.41
Paronişi (var/yok)	1/156	4/39	0.008
Selülit (var/yok)	3/154	4/39	0.04
Deforme ayak var/yok)	73/84	21/22	0.92
Kallus (var/yok)	32/125	7/36	0.70

Tablo-9: PAH derecesine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki

	Grup 1 (n=hasta sayısı) Normal	Grup 2 Riskli	Grup 3 Orta derece darlık	p
Yaş (yıl)	53.3±10.7 *	57.7±12.8	58.8±10.5	0.03
Cinsiyet (K/E) (%)	80/77 (%51/%49)	15/7 (%68/%32)	17/4 (%77/%23)	0.01
DM süresi (yıl)	7.9±6.6 **	10.5±8.0	14.2±8.8	0.003
HbA1C (%)	8.3±2.3	8.6±1.6	8.8±2.3	0.32
Glukoz (mg/dl)	193.5±88.4	208.4±71.4	212.5±76.2	0.23
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.3	0.9±0.3	1.0±0.4	0.29
VKİ (kg/m ²)	31.3±6.6	31.5±5.2	34.1±6.9	0.24
KKY (var/yok)	8/149	5/17	3/18	0.009
Nefropati (var/yok)	20/137	7/15	6/15	0.10
Onikomikoz (var/yok)	91/66	9/13	17/4	0.02
Onikokriptoz (var/yok)	29/128	4/18	2/19	0.59
Kserozis (var/yok)	117/40	18/4	20/1	0.09
Plantar hiperkeratoz (var/yok)	66/91	8/14	12/9	0.33
Enfeksiyon (var/yok)	32/125	6/16	10/11	0.02
Tinea pedis (var/yok)	29/128	6/16	5/16	0.56
Paronişi (var/yok)	1/156	1/21	3/18	0.001
Selülit (var/yok)	3/154	1/21	3/18	0.01
Deforme ayak (var/yok)	73/84	10/12	11/10	0.86
Kallus (var/yok)	32/125	3/19	4/17	0.75

(* Grup 1 ve Grup 3 ikili karşılaştırma p=0.03)

(** Grup 1 ve Grup 3 ikili karşılaştırma p=0.001)

Tablo-10: Nöropati derecesine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki

	Grup 1 (n=hasta sayısı) Normal	Grup 2 Hafif derece nöropati	Grup 3 Orta derece nöropati	Grup 4 Belirgin derece nöropati	p
Yaş (yıl)	47.3±9.0	54.2±10.6	55.2±12.4 *	56.2±10.4 **	0.001
Cinsiyet (K/E) (%)	12/18 (%40/%60)	11/12 (%47/%53)	24/19 (%55/%45)	65/39 (%62/%38)	0.13
DM süresi (yıl)	5.1±5.3	9.4±7.8	7.1±6.4 ***	10.6±7.5 ****	<0.001
HbA1C (%)	8.1±2.3	8.1±1.6	9.2±2.7	8.3±2.1	0.10
Glukoz (mg/dl)	186.1±96.2	194.9±96.9	220.6±84.3	191.1±79.3	0.13
Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.3	0.9±0.2	0.9±0.2	0.8±0.3	0.30
VKİ (kg/m ²)	30.8±9.3	30.0±4.3	30.5±5.6	32.7±6.2	0.11
Duyu kaybı (var/yok)	0/30	0/23	13/30	50/54	<0.001
Nefropati (var/yok)	0/30	2/21	7/36	25/79	0.01
Onikomikoz (var/yok)	10/20	14/9	29/14	64/40	0.02
Onikokriptoz (var/yok)	4/26	5/18	7/36	19/85	0.86
Kserozis (var/yok)	22/8	12/11	35/8	86/18	0.01
Plantar hiperkeratoz (var/yok)	12/18	10/13	14/29	50/54	0.37
Enfeksiyon (var/yok)	4/26	4/19	7/36	33/71	0.06
Tinea pedis (var/yok)	4/26	4/19	6/37	26/78	0.31
Deforme ayak (var/yok)	7/23	13/10	18/25	56/48	0.01
Kallus (var/yok)	2/28	5/18	6/37	26/78	0.10

(* Grup 1 ve Grup 3 ikili karşılaştırma p=0.002)

(** Grup 1 ve Grup 4 ikili karşılaştırma p<0.001)

(***) Grup 1 ve Grup 4 ikili karşılaştırma p<0.001)

(**** Grup 3 ve Grup 4 ikili karşılaştırma p=0.005)

PAH olanlarda olmayanlara göre onikomikoz görülme sıklığı arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. PAH ve nöropati derecesi arttıkça onikomikoz görülme sıklığı anlamlı olarak artmaktaydı (sırasıyla p=0.02 ve p=0.02). PAH varlığı, PAH derecesi ve nöropati derecesi ile

onikokriptoz ve plantar hiperkeratoz arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Kserozis ile PAH ve hastalığın derecesi arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi. Fakat nöropati derecesi arttıkça kserozis görülme sıklığı anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.01$). PAH olanlarda olmayanlara göre enfeksiyonlar ($p=0.03$) daha sık görülürken, PAH derecesi arttıkça enfeksiyon görülme sıklığı da artmakta idi ($p=0.02$). Nöropati derecesi ile enfeksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Enfeksiyonlar içinde en sık görülen lezyon olan tinea pedis ile PAH ve hastalığın derecesi ve nöropati derecesi arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi. Paronişi (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.001$) ve selülit (sırasıyla $p=0.04$ ve $p=0.01$) görülme sıklığı ile PAH varlığı ve PAH derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bu lezyonlar ile nöropati derecesi arasında ise bir ilişki mevcut değildi. PAH' ı olanlarda olmayanlara göre deforme ayak lezyonu görülme sıklığı arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Fakat nöropati derecesi ile deforme ayak lezyonları arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0.01$). Nöropati derecesi ile diğer deforme ayak lezyonları olan kallus, pençe parmak, çekiç parmak, pes planus, halluks valgus, tokmak parmak aralarında anlamlı ilişki yoktu.

5. TARTIŞMA

Diyabet hastalarında genellikle yetersiz teşhis edilen ve ihmal edilen cilt ve tırnak bozuklukları sanılan aksine çok yaygın görülmekte olup hastalarının yaklaşık %70' inde bulunmaktadır (9). Kronik hiperglisemiye bağlı cilt ve tırnakta metabolik, vasküler, nörolojik ve immün anormaliklere bağlı olarak değişiklikler ve lezyonlar gözlenmektedir (17, 58-63). Diyabet hastalarında bu lezyonların görülme nedeni henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da diyabetin kronik komplikasyonlarına bağlı veya tedavi sonrası da ortaya çıkabilmektedir (70, 82). Bu cilt lezyonlarının ilişkili olduğu durumların saptanması diyabet hastalarının sağaltımı konusunda önem taşımaktadır.

Literatürde Diyabetes Mellitus (DM) hastalarında cilt ve tırnak bulgularının prevalansı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte Romano ve ark. 457 hastayla yapmış oldukları çalışmada, olguların %60' ında en az bir cilt lezyonu izlenmiştir. Bu lezyonların prevalansı ile diyabetin tipleri arasında anlamlı bir farklılık olmayıp cilt enfeksiyonlarının %20.6 ile en sık görülen cilt lezyonu olduğu ve kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (11). Mahajan ve ark. 98 'i Tip 2 DM olan 100 DM hastası ile yaptıkları kontrollü çalışmada hastaların %64' ünde en az bir cilt lezyonu bulunduğunu belirtmişlerdir (102). Salari ve ark. diyabet hastalarında cilt lezyonlarının prevalansını belirlemek için yaptıkları ve 2020 yılına kadar olan veri tabanlı 8406 hastayı içeren metanalizinde cilt lezyonu prevalansı %70.3 olarak bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızdaki hastaların %89' unda en az bir cilt lezyonu saptandı. Biz çalışmamızı üçüncü basamak bir merkezde gerçekleştirdik. Cilt ve tırnak lezyonları saptanma sıklığında artış metabolik kontrolü bozuk hastaların merkezimize başvurmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda kserozis, %77.5 ile en sık görülen cilt lezyonu oldu. Bunları sırasıyla onikomikoz %58.5, deforme ayak lezyonları %47, plantar hiperkeratoz %43, enfeksiyonlar %24 ve onikokriptoz %17.5 ile izledi. Deforme ayak lezyonları olarak hastaların %19.5' inde kallus, %16' sında pençe parmak, %7.5' inde çekiç parmak, %5.5' inde pes planus, %5' inde halluks valgus, %3.5' inde tokmak parmak ve %0.5' inde tailor deformitesi mevcuttu. Enfeksiyonlar içinde ise tinea pedis %20 ile en sık görülen cilt enfeksiyonu olup diğer enfektif lezyonlardan selülit %3.5, paronişi %2.5, impetigo %0.5 ve diğer enfektif lezyonlar %0.5 olarak saptandı.

Kserozis, Tip 2 diyabet hastalarında %26-44 oranında çok yaygın görülen cilt bulgusudur (102-104). Patogenezinde otonom nöropati sonucu hipohidrozu, transepidermal su kaybı ve diyabetik hastalarda ciltte azalmış yağ ve ter bezlerinde azalmış sebum ve trigliserit üretimi suçlanmaktadır

(105-107). Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda diyabeti olmayan genel popülasyonda 65 yaş üstü katılımcılarda kserozis görülme sıklığı %55 olarak saptanmıştır (12). Türkiye’de 2009 yılında Çiçek ve ark. tarafından yapılan 163 DM hastası içeren çalışmada kserozis oranı %40, 2014 yılında Aktaş ve ark. tarafından 153 hasta ile yapılan çalışmada ise %40.5 saptanmıştır (121, 122). Kserozis, Saray ve ark.’ın 80 Tip 2 DM’li hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %42.5’inde en sık cilt lezyonu, Gençdoğan ve ark. 109 Tip 2 DM’li hasta ile yapmış oldukları çalışmada hastaların %53.9’unda ikinci sıklıkta görülen cilt lezyonu olarak bulunmuştur (15, 123). 2021 yılında çok merkezli yapılan bir İtalyan çalışmasında kserozis prevalansı literatürde bildirilenden daha yüksek olup %81 olarak bulunmuştur (91). Bu çalışmada ortalama yaş 68 olup ortalama DM süresi 10 yıldan fazla olması kserozis prevalansının yüksek saptanması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda kserozis %77.5 olarak saptanmış olup prevalansın İtalyan çalışmasına göre düşük olması hasta yaşı ve DM süresinin bizim çalışmamızda daha düşük olması ile ilgili olabilir. Yapılan çalışmalar kserozisin hasta yaşı, diyabetik periferik nöropati ve nefropati ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (15, 120). Bizim çalışmamızda kserozis ile sadece nöropati derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Onikomikoz, en sık görülen tırnak hastalığı olup yüzeysel mantar enfeksiyonlarının en az %50’inden sorumludur (124). Yakın zamanda yayınlanmış epidemiyolojik çalışmalara bakarak onikomikozun dünya çapındaki genel prevalansı %5.5, ülkemizdeki prevalansı ise %15-26 arasında değişmektedir (124, 125). Etken olarak %90 dermatofitler, %10 ise non dermatofit küfler (en sık Candida Albicans) sorumlu tutulmaktadır. Yaş ile birlikte prevalans artmakta olup risk faktörleri arasında yaş, obezite, diyabet varlığı, düşük sosyoekonomik sınıf, meslek, bozulmuş mikrosirkülasyon, travma, tırnağı yanlış kesimi ve uygunsuz tırnak hijyeni bulunmaktadır (74,75). Günümüze kadar onikomikoz ve diyabet birlikteliği arasında çok sayıda çalışma yapılmış olmasında rağmen diyabet ve onikomikoz ilişkisi hala tartışmalıdır. Dogra ve ark. 400 hasta ve Saunte ve ark. 278 hasta üzerinde yapılan çalışmalarda diyabet ile onikomikozun ilişkili olduğu bildirmişlerdir (126,127). Fakat Sert ve ark. 180 hasta üzerinde yapılan kontrollü çalışmada ise onikomikozun diyabet ile ilişkisi bulunamamıştır (128). Bu çalışmalarda mantar enfeksiyonlarının sıklığı %6-85 arasında değişmekle birlikte yaş ile birlikte görülme sıklığının arttığı ve erkekleri daha sık etkilediği gözlenmiştir. Dogra ve arkadaşları tarafından diyabetli hasta grubunda yapılan çalışmada 56-65 yaş arası grupta onikomikoz oranı %48.6, 46-55 yaş grubunda ise %33.8 olarak saptanmıştır (126). Diyabet tipinde bağımsız olarak diyabet süresi 10 yıldan uzun olan hastalarda onikomikoz ve tinea pedis sıklığında artmış görülmüştür (13). Bizim çalışmamızda da onikomikoz görülme sıklığının literatürle ile benzer şekilde yüksek bulunmasının çalışmamızdaki katılımcıların yaş ortalamasının yüksekliği, uzun DM süresi ve yüksek komplikasyon varlığı ile ilişkili olduğunu

düşünülmektedir. Diyabet hastalarında onikomikoz özellikle ayakta yerleştiğinde cildin doku bütünlüğünün bozulmasıyla beraber ciddi bakteriyal enfeksiyonlarına ve ayak ülserlerine neden olarak uzuv kayıplarıyla sonuçlanan tablolar görülebilmektedir. Diyabet hastalarında bozulmuş mikrosirkülasyonun yanısıra baskılanmış immünitenin de tinea pedis ve onikomikoz gelişmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Onikomikoz ile PAH ve nöropati arasında anlamlı ilişki bulunduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Yosipovitz ve ark.'nın 238 Tip I DM hastasıyla yaptığı kontrollü çalışmada, onikomikoz sıklığının yaş, uzamış diyabet süresi, kötü glisemik indeks ve vasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (13). Onikomikozun özellikle bu komplikasyonlar gelişmiş diyabet hastalarında gözlenmiş olması, diyabet süresinin uzun ve kontrolsüz olduğunu göstermektedir (14, 75, 124). Bizim çalışmamızda PAH derecesi ve nöropati derecesi artıkça onikomikoz görülme sıklığı artış göstermiş olup aralarında anlamlı bir ilişki saptandı.

Literatürde plantar hiperkeratoz ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olup Saray ve ark. diyabet hastalarında yaptığı çalışmada %36, Gençdoğan ve ark. yaptığı çalışmada %36, Aktaş ve ark. yaptığı çalışmada ise %32 olarak bulunmuştur (15, 122, 123). Patogenezinde otonom nöropati sonucunda yağ ve ter bezlerindeki fonksiyon kaybına bağlı olarak ayakta anhidroz, kuruma, soyulma ve plantar yüzde hiperkeratoz sorumlu tutulmaktadır (102, 103). Diyabetik periferik nöropatisi olan hastalarda artmış plantar yüklenme basıncına bağlı plantar yüzde bazı alanlarda artmış doku sertliği gelişir. Sonuçta plantar yüzde kuru ve çatlak zeminde maserasyonlar ve hiperkeratoz gelişir (101-103). Bizim çalışmamızda 86 hastada plantar hiperkeratoz görülmüş olup sıklığı %43 olarak literatürden yüksek saptanmıştır. Bu durum bizim hasta popülasyonumuzla ilgili bir durum olabilir.

Literatüre bakıldığında diyabet hastalarında onikokriptoz sıklığı ile ilgili çok az sayıda araştırma mevcuttur. Vural ve ark. yaptığı çalışmada diyabet hastalarında onikokriptoz sıklığı %13.6 olarak bulunmuştur (108). Diyabet onikokriptoz için risk faktörü olup onikomikoz varlığı, subungal hiperkeratoz, onikogrifozis, hipertansiyon, obezite, geçirilmiş ayak travması, PAH ve diyabetik nöropati varlığı ve yanlış tırnak kesimi ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (109-112). Bizim çalışmamızda onikokriptoz hastaların %17.5' inde saptanmış olup literatür ile uyumlu gözükmemektedir. Bizim çalışmamızda onikokriptoz ile PAH ve diyabetik nöropati arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı.

Salari ve ark. tarafından yapılan sistematik meta analizde, DM hastalarında cilt enfeksiyonlarının %20-50 arasında değişen oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (9). Bizim

çalışmamızda cilt enfeksiyonu hastaların %24'ünde saptanmış olup ile literatür ile uyumluydu. Çalışmamızdaki katılımcılarda tinea pedis %20, selülit %3.5, paronişi %2.5, impertigo %0.5 ve diğer enfektif lezyonlar %0.5 olarak saptandı. Yosipovitz ve ark. ortalama diyabet süresi 10 yıldan uzun 238 Tip 1 diyabet hastası üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %49' unda en az bir cilt enfeksiyonu saptanmış olup bunların içinde tinea pedis %32, onikomikoz %6, folikülit %2.5 ve eritrazma %2.5 oranında görülmüştür (13). Romano ve ark. 416 Tip 2 DM hastası ile yaptıkları çalışmada hastalarının %20.6' sında cilt enfeksiyonu saptamışlardır. Enfeksiyonlar içinde mantar enfeksiyonları en sık görülmekte olup onikomikoz için bu oran %46, yüzeysel kandida enfeksiyonları için %35 olarak bulunmuştur. Bakteriyel enfeksiyonlar %12, viral enfeksiyonlar ise %7 oranında bildirilmiştir (11). Galdeano ve ark. tarafından Arjantin' de yapılan 125 hasta içeren bir çalışmada onikomikoz %49, tinea pedis %39 ve yüzeysel kandida enfeksiyonları %17 olarak bulunmuştur (9). Ülkemizde ise Saray ve ark. tarafından yapılan çalışmada DM hastalarında cilt lezyonları içinde enfeksiyonlar %40 oranında ikinci sıklıkta görülmüş olup bu hastaların %36.3' ünde mantar ve %6.3' ünde bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır. Bu çalışmada dermatofitler ile ileri yaş, diyabet süresi ve PAH arasında, kandidiyal enfeksiyonlar ile periferik nöropati arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (15). Çiçek ve ark. yaptığı çalışmada mantar enfeksiyonları ikinci sıklıkla görülen cilt lezyonu olup dermatofit enfeksiyonları %32.6, bakteriyel enfeksiyonlar %5.7 ve kandida enfeksiyonları %4 oranında görülmüştür (121). Şaşmaz ve ark. yaptığı çalışmada ise en sık cilt lezyonu %31.4 oranında enfeksiyonlar olarak bildirilmiş olup mantar enfeksiyonu %25.5, bakteriyel enfeksiyonlar %4.5 ve viral enfeksiyonlar %3.9 oranında saptanmıştır (129). Tinea pedis %16.5 ile en sık görülen yüzeysel mantar enfeksiyonu iken kandidiyal enfeksiyonlar %8.6, tinea inguim %5.9, tinea kruris ise %1.3 sıklığında saptanmıştır (129). Kötü glisemik kontrol, bozulmuş mikrosirkülasyon, baskılanmış hücrel immünite, diyabetik nöropati ile enfeksiyonların yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (9, 11, 13). Çalışmamızda cilt enfeksiyonları ile PAH ve derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bu lezyonlardan paronişi ve selülit ile PAH ve derecesi ile arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Özellikle cildin mantar enfeksiyonları cilt bütünlüğünü bozarak ülser gelişimine ve bakteriyel ajanların buraya yerleşmesine yol açtığı için diyabetik ayak sendromu patogenezinde önemli role sahiptir. Bu yüzden ülser gelişiminden önce koruyucu önlemlerin alınması ve mantar enfeksiyonlarının tedavisi önemlidir.

Deforme ayak lezyonları diyabetik ayak sendromu gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Diyabete bağlı motor nöropati sonucu oluşan bir dizi olayın sonucu olarak karşımıza çıkar. Ayakta intrinsek kasların ve fleksör kasların innervasyon kaybı fleksör ve ekstansör dengenin kaybına ve yüksek arklı ayak ve pençe parmak deformitesine neden olur. Bu deformiteler sonucu ayaktaki basınç noktaları değişir. Parmakların hiperekstansiyonuna bağlı metatarsofalangeal eklemlere

binen yük artar ve burada bulunan yağ yastıkçıkları yer değiştirir. Bu mekanik değişikliklere bağlı yüksek basınç noktalarında mekanik travmalar meydana gelir ve bu zeminde kallus gelişir (36-39). Deforme ayak lezyonlarının önemli bir ortopedik rahatsızlığa veya diyabetik ayak sendromu gibi önemli komplikasyonlara sebep olmadıkça tek başıenalığı göz ardı edilebilmektedir. Literatürde deforme ayak lezyonları ve ilişkilerini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur. Ürdün’de Ababneh ve ark. 1000 DM hastası ile ayak deformitelerinin prevalansı ve ilişkilerini inceleyen çalışmasında hastaların %17.4’ünde halluks valgus, %16’ında pençe/çekiç parmak, %14.2’inde kallus ve %2.1’inde Charcot ayağı deformiteleri izlenmiştir (130). Halluks valgus cinsiyet, yaş ve ayakkabı seçimiyle ilişkili bulunurken, pençe/çekiç parmak diyabetik retinopati ve nöropati ile ilişkili bulunmuştur. Charcot ayağı deformitesinin ise kötü glisemik kontrol, nöropati ve hipertansiyon ilişkili olduğu düşünülmektedir (130). Yine Pekin’de 3758 hasta üzerinde yapılan çalışmada ayak deformite prevalansı %29.7 olarak saptanmış olup bu hastaların %24’ünü kallus oluşturmaktadır. Hastaların %13.3 ‘ünde (n=503) halluks valgus, %2.5’inde (n=95) parmak deformiteleri ve 3 hastada Charcot ayağı saptanmıştır (131). Deforme ayak lezyonları ileri yaş, kadın cinsiyet, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada deforme ayak lezyonları ile diyabetik periferik nöropati ve PAH arasında bir değerlendirme yapılmamış olup bu değişkenler risk faktörleri açısından bağımsız olarak ele alınmıştır (131). Kanada’da yapılan retrospektif bir çalışmada ise ayak deformitesi prevalansı %44.5 olarak saptanmıştır (132). Bizim çalışmamızda hastaların deforme ayak prevalansı %47 olarak saptandı ve lit. e benzerdi. Hastaların %19.5’inde kallus, %16’ında pençe parmak, %7.5’inde çekiç parmak, %5.5’inde pes planus, %5’inde halluks valgus, %3.5’inde tokmak parmak ve 1 hastada tailor deformitesi mevcuttu. Çalışmamızda nöropati derecesi arttıkça deforme ayak lezyonu görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı görüldü. Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF), DM hastalarında diyabetik ayak hastalığı için periferik nöropati, PAH, ayak deformitesi ve ayak ülserleri gibi yüksek risk faktörlerinin rutin olarak taranmasının önemini vurgulamaktadır. Deforme ayak lezyonlarının prevalansı ve ilişkilerinin belirlenmesi diyabetik ayak ülseri gelişiminde koruyucu önlemlerin alınmasını mümkün kılabilir. Diyabetli hastalarda görülen ayak deformitelerinin obezite, duruş bozukluğu, eşlik eden diğer nörolojik hastalıklar, hastanın mesleği ve kullandığı ayakkabı türü ile olan ilişkisini ortaya koyan, uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Diyabet hastalarında cilt ve tırnak lezyonları çok sık görülmektedir. Bu lezyonlar diyabet hastalığının kronik komplikasyonları ile ilişkili olabileceği gibi diyabetik ayak ülseri gelişimine neden olarak önemli morbidite ve mortalite sebebi olabilir. Çalışmamızda görülen cilt lezyonlarının görülme sıklığı literatürdeki çalışmalardakiler ile uyumlu olarak saptandı. Çalışmamızda yaş ve diyabet süresi hem PAH ve PAH derecesi hem de nöropati derecesi ile ilişkili bulundu. PAH olanlarda kadın cinsiyet, KKY, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati varlığı daha sık saptanmış olup bunlar PAH için birer risk faktörü olabilir ve bunların varlığı PAH' ı akla getirebilir. PAH olanlarda paronişi ve selülit gibi akut enfeksiyöz durumların daha sık görülmesi, bu lezyonlar saptandığında PAH açısından hastaların tekrar değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Nöropati varlığı ve derecesi ile onikomikoz, kserozis ve deforme ayak lezyonu görülme sıklığında artış olması, nöropatik hastaların her vizitte ayak muayenelerinin dikkatlice yapılması gerektiğini ve hastaların bu lezyonlar açısından uyarılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak diyabet hastalarında saptanan cilt ve tırnak lezyonlarının diyabet ve kronik komplikasyonları ile ilişkisi araştırılmaya değerdir. Bu lezyonlar diyabetin altta yatan ve gizli kalmış komplikasyonlarının habercisi olabilir. Diyabetik hastaların ayak muayeneleri dikkatli yapılmalı, mikoz, cilt kuruluğu ve deformasyon gibi kronik durumların varlığında nöropati sorgulanmalıdır. PAH ve nöropati ile ilişkisi araştırılan tırnak ve cilt lezyonları diyabetik ayak ülseri açısından birer risk faktörü olarak karşımıza çıkmakta olup bu lezyonlar ile diyabetin komplikasyonları arasındaki ilişkisinin saptanması diyabetik ayak ülserinin önlenmesine yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. TEMD, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020
2. IDF Diabetes Atlas, 2021; 10:
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *EurJ Epidemiol* 2013;28:169-80.
4. Predictive value of abnormal ankle-brachial index in patients with diabetes: A meta-analysis, Fengze Nie, Jiaan He, Hui Cao, Xinhua Hu, *Diabetes Research and Clinical Practice*: April 2021;
5. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Diyabet Vakfı 2019;
6. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36(S1):3277-8.
7. Vascular risk factors and diabetic neuropathy, Solomon Tesfaye 1, Nish Chaturvedi, Simon E M Eaton, John D Ward, Christos Manes, Constantin Ionescu-Tirgoviste, Daniel R Witte, John H Fuller, EURODIAB Prospective Complications Study Group, *N Engl J Med.* 2005 Jan 27;352(4):341-50.
8. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M, Group TS. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(1):51-5.
9. Salari, N., Hosseini-Far, A., Hosseini-Far, M. et al. Evaluation of skin lesions in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. 2020;19: 1909–16.
10. Chakrabarty A, Norman RA, Phillips TJ. Cutaneous manifestations of diabetes. *Wounds* 2002; 8: 35-41.
11. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, Ciofre et al. Skin lesions in diabetes mellitus: Prevalence and clinical correlations *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39:101-6.
12. Prevalence and risk factors for xerosis in the elderly: a cross-sectional epidemiological study in primary care. Paul C, Maumus-Robert S, Mazereeuw-Hautier J, Guyen CN, Saudez X, Schmitt AM. *Dermatology.* 2011;223(3):260-5.
13. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shraga I, Karp M, Sprecher E, David M. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 506-9.
14. Diyabetes Mellituslu Hastalarda Tinea pedis ve Onikomikoz Sıklığı ve Etkenleri Dr. Esra İnan, Uzmanlık Tezi Çukurova Üniversitesi Dermatoloji AD. 2009;

15. Saray Y, Özcan D, Seçkin D. Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda Deri Bulguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2005; 25: 377-82.
16. Wright E, Scism-Bacon JL, Glass LC, Glass L. Oxidative stress in type 2 diabetes: The role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract.* 2006;60(3):308-14.
17. Blakytyn R, Jude EB. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extremity Wounds.* 2009;8(2):95–104.
18. Stern D, Yan SD, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(12):1615–25.
19. Hu H, Jiang H, Ren H, Hu X, Wang X, Han C. AGEs and chronic subclinical inflammation in diabetes: disorders of immune system. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31(2):127–37
20. Soetikno V, Watanabe K, Lakshamanan AP, Arumugam S, Sari FR, Sukumaran V, et al. Role of protein kinase C-MAPK, oxidative stress and inflammation pathways in diabetic nephropathy. *J Nephrol Ther.* 2012; 2(1):
21. Risse, A. The diabetic foot syndrome—An interdisciplinary challenge. *Hamostaseologie* 2007; 27: 117–22.
22. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J.* 2006;82:95–100.
23. deBoer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J: Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 305: 2532–2539, 2011
24. United States Renal Data System (USRDS). 2017 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2016;
25. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †.Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. *Ann Med.* 2017 Mar;49(2):106-16.
26. Van Battum, P.; Schaper, N.; Prompers, L.; Apelqvist, J.; Jude, E. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 2011; 28: 199–205.
27. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJ. Causal pathways for incident lowerextremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care.* 1999;22(1):157-62.
28. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC; Performance of prognostic markers in the prediction

- of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review *Diyabet Metab Res Rev.* 2016; 128–35.
29. Zimmermann, A.; Reeps, C.; Hartl, F.; Ockert, S.; Eckstein, H.H. The diabetic foot. *Der Chir. Z. Fuer Alle Geb. Der Oper. Med.* 2009; 80: 430–6.
 30. Cavanagh, P.R.; Bus, S.A. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2010; 100: 360–8.
 31. Rhim, B.; Harkless, L. Prevention: Can we stop problems before they arise? *Semin. Vasc. Surg.* 2012; 25: 122–8.
 32. Soliman, M.; Rajbhandari, S.M. Assessing outcome of diabetic foot ulcers and multidisciplinary foot clinic. *Curr. Diabet. Rev.* 2013; 9: 397–401.
 33. Wukich, D.K.; Armstrong, D.G.; Attinger, C.E.; Boulton, A.J.M.; Burns, P.R.; Frykberg, R.G.; Hellman, R.; Kim, P.J.; Lipsky, B.A.; Piel, J.C.; et al. Inpatient management of diabetic foot disorders: A clinical guide. *Diabet. Care* 2013; 36: 2862–71.
 34. Boulton, A.J. The diabetic foot: Grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabet./ Metab. Res. Rev.* 2008; 24: 3–6.
 35. Boulton, A.J. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handbook Clin. Neurol.* 2014; 126: 97–107.
 36. Wagner FW. The Dysvascular foot: A system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.* 1981; 2: 64–122.
 37. Murray HJ, Boulton AJ. The pathophysiology of diabetic foot ulceration. *Clin Podiatr Med Surg* 1995;12;1-17
 38. Gülman B. Diyabetik Ayak. (*Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Dergisi.* 2003; 2(1-2): 34-6.
 39. Boulton AJ, Armstrong DG. Trials in neuropathic diabetic foot ulceration: time for a paradigm shift? *Diabetes Care.* 2003; 26: 2689-90.
 40. Boulton, A.J. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med. Clin. N. Am.* 2013; 97: 775–90.
 41. Lobmann, R. Diabetic foot syndrome. *Der Internist* 2011; 52: 539–48.
 42. Monteiro-Soares, M.; Boyko, E.J.; Ribeiro, J.; Dinis-Ribeiro, L.M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: A systematic review. *Diabetologia* 2011; 54: 1190–9.
 43. Peripheral Arterial Diseases (Diagnosis and Treatment of) ESC Clinical Practice Guidelines, 26 Aug 2017;
 44. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation, Byung-Joon Jeon , Hwan Jun Choi , Jin Seok Kang , Min Sung Tak , Eun Soo Park, *Int Wound J.* 2017 Jun;14(3):537-545.

45. Criqui MH, Aboyans Epidemiology of Peripheral Artery Disease, 2015 Apr 24;116(9):1509-26.
46. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329–40.
47. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Williams B, Lisheng L, Rodgers A, Mancia G, Neal B, Harrap S, et al. Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1796–803.
48. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care*. 2002; 25(1): 113- 20.
49. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 659- 668.
50. Predictive value of abnormal ankle-brachial index in patients with diabetes: A meta-analysis, Fengze Nie, Jiaan He, Hui Cao, Xinhua Hu, *Diabetes Research and Clinical Practice*: April 2021;
51. Nativel, M., Potier, L., Alexandre, L. et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review, *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Oct 23;17(1):138-9.
52. Use and Utility of Ankle Brachial Index in Patients with Diabetes, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* L. PotierC. Abi KhalilK. Mohammedi R. Roussel January 2011; 41(1):
53. Casey, S.L., Lanting, S.M. & Chuter, V.H. The ankle brachial index in people with and without diabetes: intra-tester reliability. *J Foot Ankle Res* 2020;13: 21-2.
54. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *BMJ*. 1982; 284(6320): 928- 30.
55. Vriens B, D'Abate F, Ozdemir BA, et al. Clinical examination and non-invasive screening tests in the diagnosis of peripheral artery disease in people with diabetes-related foot ulceration. *Diabet Med*. 2018; 35(7): 895- 902.
56. Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of resting systolic toe pressure for diagnosis of peripheral artery disease in people with and without diabetes: a cross-sectional retrospective case-control study. *J Foot Ankle Res*. 2017; 10(1).

57. Barshes NR, Flores E, Belkin M, Kougas P, Armstrong DG, Mills JLS. The accuracy and cost-effectiveness of strategies used to identify peripheral artery disease among patients with diabetic foot ulcers. *YMVA*. 2016; 64(6): 1682-3.
58. Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Skin signs in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26: 1203–11.
59. Avery NC, Bailey AJ. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol Biol*. 2006; 54: 387–95.
60. Yuen A, Laschinger C, Talior I, Lee W, Chan M, Birek J, et al. Methylglyoxal-modified collagen promotes myofibroblast differentiation. *Matrix Biol*. 2010; 29: 537–48.
61. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR. Diabetic foot disorders. a clinical practice guideline. *J Foot Ankle Surg*. 2006;(45):1–66.
62. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clin Plast Surg*. 2003; 30:37–45.
63. Berthelm U, Engstrom-Laurent A, Hofer PA, Hallgren P, Asplund J, Hellstrom S. Loss of hyaluronan in the basement membrane zone of the skin correlates to the degree of stiff hands in diabetic patients. *Acta Derm Venereol*. 2002; 82: 329–34.
64. Zakharov P, Talary MS, Kolm I, Caduff A. Full-field optical coherence tomography for the rapid estimation of epidermal thickness: study of patients with diabetes mellitus type 1. *Physiol Meas*. 2010; 31:193–205.
65. Boulton AJ. The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(Suppl 1): 2–5.
66. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med*. 1998; 158:289–92
67. Van Schie CH. A review of the biomechanics of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005; 4: 160–70.
68. Frykberg RG, Veves A. Diabetic foot infections. *Diabetes Metab Rev*. 1996; 12: 255–70.
69. Pavicic T, Korting HC. Xerosis and callus formation as a key to the diabetic foot syndrome: dermatologic view of the problem and its management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006; 4:935–41.
70. PerezMI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(4): 143-4.
71. Hattem SV, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2008; 75(11);772-87.

72. Bub JL, Olerud JE. Diabetes mellitus In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* New York: McGraw-Hill, 1999; 5: 1651-61.
73. Sarkanny RPE, Breathnach SM, Seymour CA, Weismann K, Burns DA. Metabolik and nutritional disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. Seventh Ed., Italy: Blackwell Publishing, 2004; 3: 106-9.
74. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11(3): 415-29.
75. Gülcan A. Diyabet mellituslu hastalarda onikomikoz etkenleri ve antifungal duyarlılıkları. Uzmanlık Tezi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, 2004; 1-81.
76. Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:447-51.
77. Karataş M, Karakuzu A. Endokrin sistem hastalıkları ve deri. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3.Baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; 1145-9.
78. Körber A, Dissemond J. Necrobiosis lipoidica diabetorum. *CMAJ* 2007; 177(12);1498-9.
79. Hattem SV, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2008; 75(11);772-87.
80. Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adultorum of Buschke: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(6):355–9.
81. Paron NG, Lambert PW. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatology* 2000; 207:371-83.
82. Ferringer T, Miller F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin* 2002; 3: 483-92.
83. Brik R, Berant M, Vardi P. The scleroderma- like syndrome of IDDM. *Diabetes Metab Rev* 1991; 7: 121- 8.
84. Tuzun B, Tuzun Y, Dinccag N ve ark.. Diabetic sclerodactyly. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27:153-7.
85. Forst T, kann P, Pfutzner A, et al. Association between diabetic thick skin syndrome and neurological disorders in diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1994; 31:73-7
86. Terzi E, Pekşari Y. Diabetes mellitusun deri bulguları ve diabetik ayak. *T Klin Dermatoloji* 2003; 13:50-60.
87. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Chatterjee. Bullosis diabetorum: A distinctive blistering eruption in diabetes mellitus. *Int J Diab Dev Ctries* 2009;29(1):41-2.

88. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis nigricans: Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatology Online Journal* 2008; 14(9):2.
89. Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, et al. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr* 1998;38:101-6.
90. Kutlubay Z, Engin B, Bairamov O, Tuzun Y. Acanthosis nigricans: a fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol*. 2015;33(4):466–70.
91. Stoddart ML, Blevins KS, Lee ET, Wang W, Blackett PR, Cherokee Diabetes S. Association of acanthosis nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1009–14.
92. Tsuboi H, Katsuoka K. Characteristics of acquired reactive perforating collagenosis. *J Dermatol*. 2007;34(9):640–4.
93. Ataseven A, Kayacetin S. Acquired reactive perforating collagenosis. *Eurasian J Med*. 2012;44(1):51–3.
94. Wagner G, Sachse MM. Acquired reactive perforating dermatosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(8):723-9, -30.
95. The association between vitiligo and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis, Hua-Ching Chang , Ming-Hsiu Lin , Yu-Chen Huang , Tsung-Yun Hou, *J Am Acad Dermatol*. 2019 Dec;81(6):1442-5.
96. Goucha S, Khaled A, Kharfi M, Fazaa B, Zermani R, Ben Jilani S, et al. Granuloma annulare. *G Ital Dermatol Venereol*. 2008;143(6):359–63.
97. Ma HJ, Zhu WY, Yue XZ. Generalized granuloma annulare associated with chronic hepatitis B virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(2):186–9.
98. Li A, Hogan DJ, Sanusi ID, Smoller BR. Granuloma annulare and malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(2):113–6.
99. Shinozaki S, Itabashi N, Rokkaku Ichiki K, Nagasaka S, Okada K, Fujimoto M, et al. Diabetic lipemia with eruptive xanthomatosis in a lean young female with apolipoprotein E4/4. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70(2):183-92.
100. Relationship between skin diseases and extracutaneous complications of diabetes mellitus: clinical analysis of 750 patients. Demirseren DD, Emre S, Akoglu G, Arpacı D, Arman A, Metin A, Cakır B. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Feb;15(1):65-70
101. de Macedo, G.M.C., Nunes, S. & Barreto, T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetol Metab Syndr* 8, 63 (2016)
102. Goyal A, Raina S, Kaushal SS, Mahajan V, Sharma NL. Diabetes mellitusta kutanöz bulguların paterni. *Hint J Dermatol*. 2010;55(1):39-41.

- 103.Lima, A.L., Illing, T., Schliemann, S. et al. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 541–53.
- 104.Stingeni L, Tramontana M, Cordera L, Castello M, Parodi A; Italian Diabetix Group; Marco Annunziata (Torino), Francesco Basciano (Trapani), Vincenzo Battarra (Caserta), Stefania Bertoli (Lido di Camaiore), Geremia Bolli (Perugia), Laura Brogelli (Milano), Eugenio Creso (Napoli), Antonio Cristaudo (Roma), Rosa Cucchia (Perugia), Caterina Foti (Bari), Ezio Ghigo (Torino), Francesco Giorgino (Bari), Giorgio Grassi (Torino), Katharina Hansel (Perugia), Franco Marsili (Lido di Camaiore), Raffaele Mozzillo (Napoli), Antonella Paoloni (Roma), Andrea Paradisi (Roma), Mario Parrillo (Caserta), Annalisa Patrizi (Bologna), Francesca Porcellati (Perugia), Roberto Regazzini (Como), Giuseppe Ricotti (Ancona), Mariateresa Rossi (Brescia), Silvana Ruffolo (Cosenza), Rosanna Talarico (Cosenza), Umberto Valentini (Brescia), Leonardo Zichichi (Trapani).. Xerosis in Patients with Type 2 Diabetes: An Italian Multicentre Study. *Acta Derm Venereol.* 2021 Oct;
- 105.Spravchikov N, Sizyakov G, Gartsbein M, Accili D, Tennenbaum T, Wertheimer E. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes.* 2001;50:1627–35.
- 106.Sakai S, Kikuchi K, Satoh J, Tagami H, Inoue S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol.* 2005;153:319–23.
- 107.Seirafi H, Farsinejad K, Firooz A, Davoudi SM, Robati RM, Hoseini MS, et al. Biophysical characteristics of skin in diabetes: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:146–9.
- 108.Risk Factors and Frequency of Ingrown Nails in Adult Diabetic Patients,Seçil Vural , Seher Bostancı , Pelin Koçyiğit , Deniz Çalışkan , Nilgün Baskal , Nursel Aydın,J Foot Ankle Surgery, 2018 Mar-Apr(2):289-95.
- 109.Arıca, I., Tırnak batması hastalarında klinik ve sosyodemografik özellikler2005; 36-7.
- 110.Chuback, J., et al., Foot abnormalities in Canadian Aboriginal adolescents with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2007; 24(7): 747-52.
- 111.Litzelman, D.K., D.J. Marriott, and F. Vinicor, Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1997; 20(8): 1273-8.
- 112.Muniz, E.C., et al., Neuropathic and ischemic changes of the foot in Brazilian patients with diabetes. *Ostomy Wound Manage*, 2003; 49(8): 60-73.
- 113.Fujii S, Nakashima T, Kaneko T. Glibenclamide-induced photosensitivity in a diabetic patient with erythropoietic protoporphyria. *Am J Hematol.* 1995;50(3):223-4.

- 114.Noakes R. Lichenoid drug eruption as a result of the recently released sulfonylurea glimepiride. *Australas J Dermatol.* 2003;44(4):302–3.
- 115.Franz CB, Massullo RE, Welton WA. Lichenoid drug eruption from chlorpropamide and tolazamide. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(1):128–9.
- 116.Ben Salem C, Hmouda H, Slim R, Denguezli M, Belajouza C, Bouraoui K. Rare case of metformin-induced leukocytoclastic vasculitis. *Ann Pharmacother.* 2006;40(9):1685–7.
- 117.Koca R, Altinyazar HC, Yenidunya S, Tekin NS. Psoriasiform drug eruption associated with metformin hydrochloride: a case report. *Dermatol Online J.* 2003;9(3):11-2.
- 118.Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(10):661–7.
- 119.Reeves WG, Allen BR, Tattersall RB. Insulin-induced lipoatrophy: evidence for an immune pathogenesis. *Br Med J.* 1980;280(6230):1500–3.
- 120.Beltrand J, Guilmin-Crepon S, Castanet M, Peuchmaur M, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin allergy and extensive lipoatrophy in child with type 1 diabetes. *Horm Res.* 2006;65(5):253–60.
- 121.Diyabetes Mellituslu Hastalarda Gözlenen Deri Bulguları, Demet Çiçek, Başak Kandi, Sevilay Oğuz, F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi, 2010; 24(2): 77-80.
- 122.Tip 2 Diyabetli Hastalarda Gözlenen Deri Bulguları, Songül Bahadır Aktaş, Güldehan Atış, Gülşen Tükenmez, Hülya Çolak, Tepecik Eğitim Hast Derg 2014; 24 (1): 37-42.
- 123.Şensoy N, Gençdoğan Gülsüm; Tip II Diyabetli Hastalarda Deri bulgularının vücut kitle indeksi ve HbA1c ile ilişkisi; *Anatol J Clinic Investig* 2009; 3 (4); 213-7.
- 124.Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Görülen Deri Bulguları, Dr. Eylem GÜL, Uzmanlık Tezi Dokuz Eylül Üniversitesi Dermatoloji AD. 2010;
- 125.Onychomycosis: An Updated Review Alexander K.C. Leung, Joseph M. Lam, Kin F. Leong, Kam L. Hon, Benjamin Barankin, Amy A.M. Leung, Alex H.C. Wong *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2020 May; 14(1): 32–45.
- 126.Dogra S, Kumar B, Bhansali A, Chakrabarty A. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. *International Journal of Dermatology* 2002; 41: 647-51.
- 127.Saunte DML, Holgersen JB, Haedersdal M, Strauss G, Bitsch M, Svendsen OL, Arendrup MC, Sveljgaard EL. Prevalence of toe nail onychomycosis in diabetic patients. *Acta Derm Venereol* 2006; 86:425-8.
- 128.Sert M, İlkit M, Tetiker T, Küçükcan A, Köse N. Diabetes mellitus ve ayak dermatomikozları: gerçekten ilişkili mi? *Turkish Journal of Infection* 2001; 15(3): 341-3.
- 129.Şaşmaz S, Büyükbeşe M, Çetinkaya A, Çelik M, Arıcan Ö. Tip-2 diyabetik hastalarda cilt hastalıklarının prevalansı. *Int J Dermatol.* 2004;3(1):

- 130.**Prevalence and Associates of Foot Deformities among Patients with Diabetes in Jordan
Anas Ababneh , Faris G Bakri , Yousef Khader , Peter Lazzarini , Kamel Ajlouni Curr
Diabetes Rev2020;16(5):471-82.
- 131.**Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy, Peripheral Artery Disease, and Foot
Deformity Among the Population With Diabetes in Beijing, China: A Multicenter, Cross-
Sectional Study Jiayi Liu, Xiaoyong Yuan, Jin Liu, Geheng Yuan, Yalan Sun, Donghui
Zhang, Xin Qi, Huijuan Li, Junqing Zhang, Bing Wen, Xiaohui Guo, Front Endocrinol
(Lausanne) 2022 Jun 6;13:824215
- 132.**Prevalence and Risk Evaluation of Diabetic Complications of the Foot Among Adults With
Type 1 and Type 2 Diabetes in a Large Canadian Population (PEDAL Study) Ronnie
Aronson, Lisa Chu, Nicole Joseph, Ruth Brown, Can J Diabetes. 2021 Oct;45(7):588-93.



8. EKLER

Ek-1: Anket Formu

ADI SOYADI:	SİĞARA:		
TELEFON:	HT:		
CİNSİYET:	HİPERLİPİDEMİ:		
YAŞ:	SVO:		
BOY: KİLO: VKİ:	KAH: KKY:		
DİYABET SÜRESİ:	PAH:		
Glukoz:	Hba1c:	Kreatinin:	Mikroalbumin/Kreatinin:
10 Gr Monofilaman Testi İle Duyu Kaybı: Var Yok			
Nöropati Semptom Skoru: ☐ ☐			
1-Duyu	Karıncaalanma, uyuşukluk, yanma	2	
	Yorgunluk, kramp, ağrı	1	
	Yok	0	
2-Lokalizasyon	Ayak	2	
	Bacak	1	
	Yok	0	
3-Gece Uykudan Uyandıran Semptomlar Mevcut Mu	Var	1	
	Yok	0	
4-Semptomların Zamani	Gece	2	
	Hem gece hem gündüz	1	
	Sadece gündüz	0	
5-Semptomlarda Rahatlama	Dolaşırken	2	
	Ayaktayken	1	
	Rahatlama olmuyorsa	0	
Toplam Skor:			
<u>Cilt Lezyonları:</u>		<u>Ayak Bileği Kan Basıncı:</u>	
1-Onikomikoz	- +	<u>Brakial Kan Basıncı:</u> <u>Ankle Brakial İndeksi:</u>	
2-Onikokriptoz (Tirnak Batığı)	- +		
3-Kserozis (Cilt Kuruluğu)	- +		
4-Plantar Hiperkeratoz	- +		

5-Enfektif Lezyonlar (Tinea Pedis, Paronişi,Selülit, İmpetigo...)	-	+		
		<u>Belirtiniz:</u>		
6-Deforme Ayak (Kallus,Çekiç/Pençe/Tokmak Parmak, Hallux Valgus, Pes Planus, Charcot Ayağı...)	-	+		
		<u>Belirtiniz:</u>		

DİYABETİK HASTALARIN AYAKLARINDA GÖRÜLEN CİLT VE TIRNAK LEZYONLARI İLE ANKLE BRAKİYAL İNDEKS İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%7

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr
İnternet Kaynağı

%1

2

acikerisim.deu.edu.tr
İnternet Kaynağı

%1

3

libratez.cu.edu.tr
İnternet Kaynağı

%1

4

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)
Öğrenci Ödevi

<%1

5

docplayer.biz.tr
İnternet Kaynağı

<%1

6

search.trdizin.gov.tr
İnternet Kaynağı

<%1

7

www.journalagent.com
İnternet Kaynağı

<%1

8

yarabakimidernegi.org
İnternet Kaynağı

<%1

acikerisim.erbakan.edu.tr

9	İnternet Kaynağı	<% 1
10	Submitted to Ataturk Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
11	www.cnnturk.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<% 1
13	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	AKGÜL, Turgay, AKGÜL, Arzu, HURİ, Emre, AYYILDIZ, Ali, ÜSTÜN, Hüseyin and GERMİYANOĞLU, Cankon. "Sildenafil sitratin kısmi üreter obstrüksiyonu sonrası gelişen böbrek tübüler apoptozis üzerine etkisi: Deneyisel çalışma", Türk Üroloji Derneği, 2008. Yayın	<% 1
15	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
16	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
17	NANGIR, Ömer Faruk and BALÇIK, Pınar Yalçın. "Bir Bakışta Avrupa ve Türkiye'de Sağlık", Türk Tabipleri Birliği, 2016. Yayın	<% 1

18	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
19	doczz.net İnternet Kaynağı	<% 1
20	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
21	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
22	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	www.umuthastanesi.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
25	extranet.who.int İnternet Kaynağı	<% 1
26	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
27	ERÖZKAN, Atılgan. "Investigation of social Anxiety with Regards to Anxiety Sensitivity, Self-Esteem, and Interpersonal sensitivity", TUBITAK, 2011. Yayın	<% 1
28	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

29 Ruhusen Kutlu, Derya Isiklar Ozberk, Huseyin Gorkemli. "Incidence of Metabolic Syndrome and Long-Term Chronic Health Problems in Infertile Women", Istanbul Medical Journal, 2017
Yayın

<% 1

30 SAVAŞ, Osman Anıl, ÜÇÜNCÜ, Muhammed Zübeyr, BAHİRİ, Özer, GÜRBULAK, Bünyamin, GÜR, Hüda Ümit, TÜZÜN, İshak Sefa, FERLENGEZ, Ekrem, KEKLİKKIRAN, Zeynep Zehra and KOYUNCU, Adil. "Kolelitiazisli Hastalarda Hepatosteatoz Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi", Haseki Hastanesi, 2015.
Yayın

<% 1

31 MEÇO, Başak Ceyda, BERMEDE, Ahmet Onat, ALANOĞLU, Zekeriyya, YAKA, Olcay and ALKIŞ, Neslihan. "Hızlı Seri İndüksiyon ve Entübasyon Modelinde Farklı Ketamin Dozlarının Entübasyon Kalitesine Etkisi", AVES Yayıncılık, 2016.
Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat