

TC

Sağlık Bakanlığı

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü

Vekil Őef: Dr.Güvenç Güvenen

**DİYABETİK AYAK KOMPLİKASYONU BULUNAN VE
BULUNMAYAN DM'Lİ HASTALARDA SERUM
PROKALSİTONİN, İNTERLÖKİN-6 VE hs-CRP
DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAYRETTİN ÇÜRÜKSULU

İSTANBUL 2005

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ	2
II-GENEL BİLGİLER.....	4
III-GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
IV-BULGULAR.....	40
V-TARTIŞMA.....	53
VI-ÖZET.....	59
VIII-KAYNAKLAR.....	61

ÖNSÖZ

S.B İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi yeni Başhekimi Sayın Doç. Dr. Rafet Yiğitbaşı'na saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamda sağladığı imkanlardan dolayı S.B İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi eski Başhekimi Sayın Prof. Dr. Hasan Erbil'e saygılarımı sunarım.

Gerek eğitimim gerekse tez çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan S.B İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Klinik Şefi Sayın Uzman Dr. Güvenç Güvenen'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

İhtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım S.B İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya uzmanları Sayın Bio. Uzm. Filiz Nartop, Kim. Müh. Uzm. Şükran Özgel, Uzm. Dr. İncihan Ocakoğlu, Uzm. Dr.Hale Aral'a, Uzm. Dr. Vuslat Uzunosmanoğlu'na, Uzm. Dr. Aykut Saral'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

İhtisasım süresince beraber çalıştığım yardım ve desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarıma ve tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ve her zaman bana destek olan aileme, eşim Ülker Çürüksulu ile oğlum Miraç Kerem Çürüksulu'ya sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hayrettin ÇÜRÜKSULU

KISALTMALAR

DM:Diabetes mellitus

hs-CRP:High sensitif C-reaktif protein

PCT:Prokalsitonin

IL-6:İnterlökin-6

IGT:Bozulmuş glukoz toleransı

IFG:Bozulmuş açlık glukozu

IDDM:İnsüline bağımlı diabetes mellitus

NIDDM:İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus

OGTT:Oral glukoz tolerans testi

LDL:Low density lipoprotein

Lp(a):Lipoprotein a

AGE:İleri glikasyon son ürün

PKC:Protein kinaz C

NAD:Nikotinamid adenin dinükleotid

NADH:İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid

DAG:Diaçil gliserol

RCO:Reaktif dikarbonil bileşikleri

ROS:Reaktif oksijen türleri

GFAT:Glutamin :fruktoz -6-fosfat amidotransferaz

DNA:Deoksiribonükleik asit

TC99:Teknesyum 99

m-RNA:Messenger ribonükleik asit

TNF- α :Tümör nekroz faktör alfa

ESR:Eritrosit sedimantasyon hızı

HbA1c: hemoglobin A1c

GİRİŞ

Diabetes mellitus, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır.

Diyabetiklerin hastaneye yatış nedenlerinin yaklaşık %50'si kronik komplikasyonlardır; bu durum yüksek tedavi maliyetleri ve artmış iş gücü kaybıyla sonuçlanmaktadır.

Diyabetik hastaların yaşam süre ve kalitesini belirleyen faktörlerden biri olan diyabetik ayak ülserleri, diyabetik hastaların en sık hastaneye yatış ve cerrahi müdahale sebeplerindedir(1). Geliştirilen modern tedavi yöntemleri , eğitim programları ve ayaklara yönelik bakım ürünlerine rağmen diyabetik hastaların %25'i hayatlarının bir döneminde alt ekstremitte infeksiyonu geçirmektedir (2,3,4). Diyabetik ayak komplikasyonları, gelişmiş toplumlarda travma dışı alt ekstremitte amputasyon nedenleri arasında yaygın olanıdır (5).

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan, sağlıklı insanların plazmasında saptanamayan(<0,05 ng/ml), ağır viral infeksiyonlarda ,otoimmün hastalık ve pankreatit gibi infeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklarda plazmada hafif-orta derecede nitelendirilecek (<1,5 ng/ml) düzeyde saptanan kalsitonin prohormonudur. Buna karşın ağır bakteriyel, paraziter ve fungal infeksiyonlarda PCT düzeyleri 1.5 ng/ml'nin üzerinde görülmektedir (6,7).

IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu CRP, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptogloblin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez edecek olan hepatositleri aktive ederek sağlar (7,8).

C-reaktif protein (CRP) infeksiyon, inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi bir çok durumda serum seviyesi yükselen, polimerik yapıda, plazma yarılanma ömrü 19 saat kadar olan bir akut faz proteindir. Karaciğerde interlökin-6'nın kontrolü altında sentezlenir ve normalde serumda çok düşük seviyelerde bulunur (7).

Bu çalışmada diyabetik ayak komplikasyonları bulunan ve bulunmayan diabetes mellituslu hastalarda serum prokalsitonin, IL-6, hs-CRP düzeyleri ve akut faz yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildi; bu ilişkinin diabetes mellitus ve diyabetik ayak komplikasyonunun gelişimi ve prognozunda faydalı olup olmayacağı araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus; insülin sekresyonunda, aktivitesinde veya her ikisinde birden görülen defekt sonucu meydana gelen hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalığı ifade eder (9). (Tablo I)

Tablo I: Diabetes mellitus'un etyolojik sınıflandırması:

I-Tip 1 diabet (genellikle insülin yetmezliği ile sonuçlanan beta hücre harabiyeti vardır)

A-immun orjinli

B-idiopatik

II-Tip 2 diabet

III-Diğer spesifik tipler

A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler

1-Kromozom 12,HNF-1alfa (MODY 3)

2-Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)

3-Kromozom 20, HNF-4alfa (MODY 1)

4-Mitokondrial DNA

5-Diğerleri

B-İnsülinin fonksiyonunda genetik defektler

1-Tip A insülin rezistansı

2-Leprechaunism

3-Rabson-mendelsall sendromu

4-Lipoartrofik diabet

5-Diğerleri

C-Ekzokrin pankreas hastalıkları

1-Pankreatit

2-Travma-pankreatektomi

3-Neoplazm

4-Kistik fibrozis

5-Fibrokalküloz pankreopati

6-Hemokromatosis

7-Diğerleri

D-Endokrinopatiler

1-Akromegali

2-Cushing sendromu

3-Glukagonoma

4-Feokromasitoma

5-Hipertiroidizm

6-Somatostatinoma

7-Aldosteronoma

E-İlaç, kimyasal maddeler

- 1-Vacor
- 2-Pentamidin
- 3-Nikotinic acid
- 4-Glukokortikoidler
- 5-Tiroid hormonu
- 6-Diazoksid
- 7-Beta-adrenerjik blokerler
- 8-Tiazidler
- 9-Dilantin
- 10-Alfa-interferon

F-Enfeksiyonlar

- 1-Konjenital rubella
- 2-Citomegalovirüs
- 3-Diğerleri

G-İmmun orjinli diabetin nadir formları

- 1-Stiff-man sendromu
- 2-Anti-insülin res.antikoru
- 3-Diğerleri

H- Diyabetle birlikte olan diğerk genetik sendromlar

- 1-Down sendromu
- 2-Klinefelter sendromu
- 3-Turner sendromu

- 4-Wolfram sendromu
 - 5-Friedreich ataxia
 - 6-Huntington chorea
 - 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
 - 8-Myotonik distrofi
 - 9-Porfiria
 - 10-Prader-willi sendromu
- IV-Gestasyonel diabetes mellitus

Yeni sınıflamada ayrıca iki yeni terim kullanılmıştır:

*Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)

*Bozulmuş açlık glukozu (IFG)

1997’de ADA (American Diabetes Association) tarafından yapılan sınıflamada “insüline bağımlı diyabet” ve “insüline bağımlı olmayan diyabet” isimlendirmeleri kaldırılmış yerine “tip 1 diyabet” ve “tip 2 diyabet” denilmiştir (8,9).

Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu(IFG):

IGT ve IFG terimleri normal glukoz homeostazisi ile diyabet arasında bir metabolik durumu ifade eder (9).

Bozulmuş Glukoz Toleransı: Bu durumu gösteren kişilerin açlık kan glukoz düzeyleri diyabet tanısı koymak için yetersiz iken, OGTT (oral glukoz tolerans

testi) yapıldığında elde edilen kan glukoz değerleri normale diyabetik durum arasındadır (8).

Bozulmuş Açlık Glukozu: Bu yeni kategori bozulmuş glukoz toleransının analogu olup tanı açlık kan glukozu değeri ile konur (8).

Bozulmuş glukoz toleransı gösteren kişiler günlük yaşamlarında öglisemiktirler ve glikozile Hb seviyeleri de normal veya normale yakındır. Bu kişiler sadece standart OGTT sırasında belirgin hiperglisemi gösterirler (9).

Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus önceden insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ,tip 1 ya da juvenil başlangıçlı diabet olarak da bilinirdi. Diabetes mellituslu bireylerin yaklaşık % 5-10'u tip 1 diyabetlidir. Semptomlar (örneğin; poliüri, polidipsi ve hızlı kilo kaybı) genellikle akut olarak ortaya çıkar. Pankreas adacık beta hücreleri kaybından dolayı diyabetik bireylerde insülin yetersizliği mevcut olduğundan yaşamlarını sürdürebilmek ve ketozu önlemek için insüline bağımlıdırlar. Bu hastalığın insidansı çocukluk ve genç erişkinlikte en fazladır. Yaklaşık olarak %75 inde hastalık 30 yaşından önce başlar, ancak yaş sınıflandırma için bir kriter değildir (10).

Tip 1 diabetes mellitus'un patogenezi: Tip 1 diabetes mellitus, insülin salgılayan pankreas beta hücrelerinin hücre sel aracılı otoimmün harabiyeti sonucu oluşur. Diğer adacık hücreleri korunmuştur. Adacık hücreleri, mononükleer hücrelerce oluşturulan immün saldırıya maruz kalırlar ki; bu saldırının beta hücrelerindeki patolojik görünümü insülitis olarak adlandırılmaktadır. Tip 1 diabete öncülük

eden otoimmün olay klinik belirtilerin ortaya çıkmasından yıllar önce başlar. Semptomatik tip 1 diabetin ortaya çıkması için beta hücreleri hacminde %80-90 kadar azalma olması gereklidir (10).

Tip 2 Diabetes Mellitus

Önceden insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) tip II ya da erişkin başlangıçlı diabet olarak bilinen tip 2 diabetes mellitus, diabetes mellituslu bireylerin yaklaşık %90' ını oluşturur. Bireyler minimal semptomlara sahiptirler, ketoza eğilimli değildirler ve ketonüriyi önlemek için insüline bağımlı değildirler. Obesite sıklıkla birlikte bulunur, kilo kaybı çoğunlukla tek başına hiperglisemiyi düzeltir. Bununla birlikte tip 2 diyabetli bazı bireyler, hiperglisemiyi kontrol etmek için diyet manipülasyonu, oral bir hipoglisemik ajan ya da insüline gereksinim duyabilir. Bu hastalık genellikle 40 yaşından sonra gelişir, fakat tip 2 diyabet özellikle obez olanlarda olmak üzere gençlerde de meydana gelebilir (10).

Tip 2 diabetes mellitus' un patogenezi: Tip 2 diyabetli bireylerde en azından 2 ana tanımlanabilir patolojik defekt vardır. Bunlardan bir tanesi insülinin periferik dokuları etkileme yeteneğindeki azalmadır. Bu bozukluk insülin direnci olarak isimlendirilir ve bazı araştırmacılar tarafından primer patolojik olay olarak düşünülmektedir. Diğer beta hücre disfonksiyonudur. Bu, insülin direncini kompanse etmek için yeterli insülin üretmede pankreasın yetersizliğidir. Böylece hastalıkta önce insülinin göreceli yetersizliği oluşur ve sonra mutlak insülin eksikliği gelişir. İnsülin direnci ve insülin sekresyonundaki temel moleküler defektler çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanmaktadır (10).

Tablo II: Diabetes Mellitus Tanısı(11)

Aşağıdakilerden herhangi biri diagnostiktir.

1.Diabetes mellitusun klasik semptomları ile birlikte tesadüfi plazma glukoz konsantrasyonu >200 mg/dl*

2.Açlık plazma glukozu>126 mg/dl**

3.Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2.saat plazma glukoz düzeyi >200 mg/dl (OGTT)

*=yenilen yemeğin zamanından bağımsız olarak ölçülür

**=sonuç pozitif ise takip eden gün tekrarlanır, en azından 8 saat kalori alınmamış olmalıdır

IFG (Bozulmuş açlık glukozu) :Açlık glukoz düzeyi 110-125 mg/dl arasındadır.

IGT (Bozulmuş glukoz toleransı) :İki kriter olmalıdır;

1.açlık plazma glukoz konsantrasyonu<126 mg/dl

2.2.saat postprandial glukoz konsantrasyonu 140-199 mg/dl arasında

Diabetes mellitus'un kronik komplikasyonları(11);

1.GÖZ

- Diabetik retinopati
- a) Proliferatif retinopati
- b) Non proliferatif retinopati

2. BÖBREK

- İntrakapiller glomeruloskleroz
- a) Diffuz
- b) Nodüler
- Enfeksiyon
- a) Pyelonefrit
- b) Perinefritik abse
- c) Renal papiller nekroz
- Renal tubuler nekroz

3.SİNİR SİSTEMİ

- Periferik nöropati
- a) Distal,simetrik duyu kaybı
- b) Motor nöropati
- Kranial nöropati: III, IV,VI,.kranial sinirler
- Otonomik nöropati
- a)Postüral hipotansiyon
- b)İstirahat taşikardisi
- c)Terleme kaybı
- d)Gastrointestinal nöropati
- e)Mesane atonisi
- f)İmpotans

4.KARDİYOVASKÜLER

- Kalp hastalıkları,periferik nöropati
- a)Myokard enfarktüsü
- b)Kardiyomyopati

-Ayaklarda gangrenler

5.KEMİK VE EKLEMLER

-Dupuytren kontraktürü

-Charcot eklemi

6.DERİ

-Diabetik dermopati

-Kandidiazis

-Ayak ve bacaklarda ülserler

7.OLAĞAN DIŞI ENFEKSİYONLAR

-Nekrotizan fasiitis

-Nekrotizan myoitis

-Mukormikozis

-Malign otitis eksterna

-Amfizemli kolesistit

DIYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN MEKANİZMASI

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları diyabetin en önemli sonuçlarından biridir. Büyük küçük bütün kan damarları uzun süre devam eden hastalıkta muhtemelen değişikliğe uğrar. Değişiklikler kapiller ve arteriollerini oluşturan vasküler hücreleri ve bazal membranlarını kapsar. Klinik olarak bütün mikrovasküler kan damarları tutulmasına rağmen sadece retina, renal glomerul ve büyük sinirlerde önemli patolojik değişiklikler olur (12,13).

Diyabetin seyrinde gelişen ve diyabetin özdeş tabloları olan diyabetik anjiyopati, nöropati, immun yetersizlik gibi komplikasyonların oluşumundan düzensiz glukoz regülasyonu sorumlu tutulmaktadır. Bazı hallerde diabetes mellitus daha oluşmadan diyabetik komplikasyonların ortaya çıkışı hatta tanının sadece komplikasyonlarla konması , hiperglisemiyi tek neden olmaktan çıkarmıştır (12,13,14).

Tek yumurta ikizlerinde yapılan bir çalışmada anne ve babalarında tip 2 diabetes bulunan ikizlerin her birinde diyabet gelişmesi olmadan diyabetik komplikasyonların görülmesi, komplikasyonların hiperglisemiden çok genetik faktörlere bağlı geliştiğini gösterir. Benzer çevrede, benzer tedavi altında bulunan tip 2 diabetesli insanlarda farklı oranda çeşitli diyabetik komplikasyonların oluşması birden fazla genetik uyarıdan etkilendiğini düşündürür (16).

Komplikasyonların genetik iletimi araştırılmış ve bazı bilgiler elde edilmiştir.

İnsülin geni etkisi:11.kromozomda bulunan bu gen insülinin oluşum ve salınımını kontrol eder.

İnsülin reseptör gen değişiklikleri: tip 2 diabette oluşan insülin rezistansını yöneten bu gen 19.kromozomda bulunur. Bu genin polimorfik yapı değişikliği insülin reseptör direncini, post reseptör hücre seviyesinde insülin direncini yönlendirir.

Glukoz taşıyıcı gen değişiklikleri: tip 2 diabetes mellitusta periferik insülin direnci, obezite insülin direnci ve glukozu taşıyan proteinlerin yapılmasından

sorumlu olan bu gen insanda 12.kromozomda bulunur. Diabetes mellitus tip 2 de bu gendeki bozulma ve şekil değişikliği periferik insülin rezistansına yol açar. İnsülin direnci ise en önemli diyabetik komplikasyon nedenidir (12,13,15,16,).

Diyabetik mikroanjiopatinin klasik morfolojik bulgusu kapillerlerin bazal membranlarında kalınlaşmadır. Bu, hem vasküler hem de nonvasküler dokuların bazal membranlarını etkileyen yaygın bir patolojidir. Diyabetiklerde bazal membran sentezi hızlanmıştır. Bazal membran proteinlerinin ve glikoproteinlerinin artması en çok diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik nefropati ile diyabetik koroner iskemi damarlarında görülür (17,18).

Diyabetik hastalardaki vasküler destek hücreler ve endotel hücrelerinde olan anormallikler 5 genel kategoride sınıflandırılabilir:

- 1-koagülasyon
- 2-akım ve kontraktilite
- 3-permeabilite
- 4-regenerasyon
- 5-insülin reseptörlerinin uyarılması.

Diyabetin çok defa lipid metabolizması bozukluğu ile birlikte gittiği görülmektedir. Kan şekeri yüksekliği ile birlikte sık olarak yüksek kolesterol ve trigliserit seviyeleri de bulunmaktadır. İster diyabetik, isterse bozuk OGTT li bir şahısta eğer hiperglisemi varsa damarlarda yağ depolanması gözlenmektedir. Bu depolanmanın derecesi ile LDL kolesterol arasında sıkı bir ilişki vardır. Diyabetiklerde en karakteristik lipid anomalisi plazma kolesterol yüksekliği ile birlikte olan veya olmayan trigliserit yüksekliğidir. Lp (a)'nın mikrotrombus oluşumunu uyardığı, antifibrinolitik etkiye sahip olduğu, özellikle diyabetik endotel hasarı ve membran hipertrofisinde etkisi olduğu düşünülmektedir (19).

Diyabetik mikroanjiopatiyi başlatan en büyük sebep hiperglisemidir. İnsülin yokluğu veya insülin direnci nedeniyle insülin yetersizliği hiperglisemi ile sonuçlanır. Diğer yandan mikrovasküler hastalık belli bir eşiğe vardıktan sonra hiperglisemiden bağımsız olarak ilerlemektedir. Hiperglisemik ortamda genetik uygunluk varsa normal olmayan metabolik olaylar başlar. Bu olayların ana teması hipergliseminin azaltılması için yapılan patolojik işlemler ve bizzat hipergliseminin neden olduğu hücresel seviyelerdeki patolojik metabolik yolların çalıştırılmaya başlamasıdır.

Hiperglisemi dört major mekanizma ile diyabetik komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu mekanizmalar: polioliol yolunun aktivasyonu, hücre içinde ileri glikasyon son ürün (AGE) oluşumunun artması , protein kinaz C aktivasyonu (PKC) ve heksozamin yolunun aktivasyonudur.

1.Polioliol yolunun aktivasyonu

Aldoz redüktaz sitozolik bir oksidoredüktazdır. Glukoz da dahil olmak üzere çeşitli karbonil bileşiklerini indirgeyen NAD(P) bağımlı bir enzimdir. Substratlarından olan glukozu ilgisi az olduğundan diyabetli olmayan hastalarda normal glukoz konsantrasyonlarında glukozun bu metabolizma ile kullanımı azdır. Hiperglisemide hücre içi glukoz konsantrasyonunun artması bir polialkol olan sorbitolün oluşumunu artırır. Bu sırada NADPH da azalır. Sorbitol, sorbitol dehidrogenaz ile fruktoza okside olurken NAD de NADH'a indirgenir. Sorbitolün NAD⁺ ile oksidasyonu sonucunda sitozolde NADH/NAD oranı yükselir. Gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz inhibisyona uğrar, trioz fosfatların konsantrasyonları artar (20,21).

Trioz fosfat artışı metil glioksal (AGE'lerin öncülü) ve diaçil gliserol (DAG) (protein kinaz C aktivatörü) oluşumlarını artırır. Glukozun sorbitole dönüşümü NADPH harcadığından NAD(P) bağımlı bir enzim olan glutatyon redüktaz aktivitesi azalır ve glutatyon rejenarasyonu azalır. Oksidatif stres indüklenir veya şiddetlenir. Aldoz redüktazı aşırı eksprese eden transgenik farelerin lenslerinde indirgenmiş glutatyonun azaldığı saptanmıştır. Poliol yolunun zararlı etkilerini bu mekanizma en doğru açıklar (22,23,24).

2.İleri glikasyon son ürün (AGE) oluşumunun artması

Glikasyon, serbest karbonil grubu taşıyan bileşikler ile protein, nükleik asit ve lipidlerin serbest amino gruplarının nonenzimatik reaksiyonlaşmaları ile başlar. Erken glikasyon ürünleri (amadori ürünü) aralarında oksidasyonun da yer aldığı ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluştuğu bir seri geri dönüşümsüz reaksiyonla ileri glikasyon son ürünlerine (AGE) dönüşür (20,25,26).

Son veriler , hem hücre içi ve hem de hücre dışı AGE'leri reaktif dikarbonil bileşiklerinin (RCO) başlattıklarını ortaya koymuştur. Bu bileşikler glukoz, diğer heksozlar, pentozlar, özellikle triozlar, askorbik asit, lipidler ve amino asitlerden nonoksidatif ve oksidatif metabolik olaylarla oluşur. İntrasellüler hiperglisemi görülen dokularda glukozun otooksidasyonu ile glioksal, Amadori ürününün bozunması ile 3-deoksiglukozon ve gliseraldehitin fragmentasyonu ile metil glioksal oluşumları önemlidir. Ekstrasellüler ortamda ise bu bileşikler ile birlikte glukozun kendisi de glikasyon ajanıdır. Diyabette hiperglisemi glikasyonu hızlandırır. Yaşlanma ile glukoz toleransında meydana gelen kısa süreli bozulma dahi dönüşümsüz ileri glikasyon sürecini hızlandırır (27).

Diyabette dislipidemi olduğu ve lipid peroksidasyonunun arttığı bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu ile oluşan RCO bileşikleri , malondialdehit,ve hidroksinonenal de glikasyona katılmaktadır. Hücre içinde RCO bileşiklerinin konsantrasyonları çok yüksek düzeylere ulaştığında oluşan karbonil stres hücre metabolizmayı etkiler. AGE ile modifikasyon sonucunda hücre içi proteinlerin fonksiyonları değişir. Glikasyon proteinleri lizin amino asitlerini de modifiye ettiğinden, ubiquitinasyon ve proteazomal yıkım gerçekleşemez. RCO' ler doğrudan genotoksik, sitotoksik ve apoptotik etki gösterirler. Glukoz türevli AGE'lerin moleküller arasında kovalent bağ oluşturduğu ilk olarak kollajen üzerinde gösterilmiş ve diyabet, kollajenin glikatif ve oksidatif stres altında hızla yaşlandığı bir hastalık olarak tanımlanmıştır (28).

AGE- reseptör etkileşimine bağlı olarak ROS'lar oluşur ve redoks duyarlı pleiotropik transkripsiyon faktörü NF-KB'nin aktivasyonu ile gen ekspresyonunda patolojik değişiklikler meydana gelir. AGE reseptörlerinin sayısında diyabette artma olduğu bilinmektedir (29).

Ateroskleroza yatkın tip 1 diyabetik fare modelinde AGE reseptörlerinin çözünür ekstrasellüler domenlerinin infüzyonunun, glukozdan ve lipidden bağımsız bir şekilde makrovasküler hastalığı önlemesi diyabetik makrovasküler hastalık patogeneğinde AGE lerin potansiyel önemini ortaya koyar (29).

İleri glikasyon inhibisyonunun diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati komplikasyonları üzerine olumlu etkiler yaptığı saptanmıştır (30).

3. Protein kinaz C aktivasyonu

İntrasellüler hiperglisemide glikoliz ara ürünlerinden olan gliseraldehit 3-fosfat , gliserol 3-fosfata indirgenir ve açillenir. Diaçilgliserol (DAG) protein kinaz C nin aktivatörü olduğundan konsantrasyonunun artması enzimin aktivasyonuna yol açar. DAG primer olarak PKC nin beta ve alfa izoformlarını aktive eder. PKC aktivasyonu sonucunda damar permeabilitesi artar, vazoaaktif hormonlar, kan akımı değişiklikleri olur ve bazal membran sentezi artar (23,31,32).

4. Heksozamin yolu aktivasyonu

İntrasellüler hiperglisemide fruktoz 6 fosfat, glikoliz ile metabolize olmaz ve glukozamin 6- fosfata dönüşür. Bu dönüşüm glutamin:fruktoz-6-fosfat amidotransferaz (GFAT) tarafından katalize edilir. Glukozamin 6-fosfattan oluşan N-asetil glikozamin, PAI1 ve TGF-beta1 in transkripsiyonlarını aktive eden Sp1 proteinini kovalent olarak modifiye ederek aktifleştirir. Bu modifikasyon asetil CoA karboksilaz geni gibi diğer glukozaya yanıt genlerinin düzenlenmelerine de aracı olabilir. Hiperglisemi ile heksozamin yolu aktivasyonunun gen ekspresyonunda ve protein fonksiyonunda değişikliklere neden olarak diyabetik komplikasyonlarının patogeneğinde katkıda bulunma olasılığı vardır (33,34,35).

Intrasellüler hiperglisemi ve mitokondride aşırı superoksid oluşumu;

Son araştırmalar intrasellöler hiperglisemi ile indüklenen bu metabolik olayların mitokondrilerde aşırı superoksid oluşumu ile aktive olduğunu göstermektedir. Endotel hücrelerinde hiperglisemi ile indüklenen ROS oluşumunun ana kaynağının trikarboksilik asid döngüsü olduğu, NADH ve pirüvatın sitozolden mitokondriye taşınmaları inhibe edilerek gösterilmiştir. Kompleks V' e alternatif olarak proton geçişini sağlayarak proton gradientini azaltan kenetlenmeyi bozucu protein (UCP-1) ve MnSOD'in aşırı ekspresyonları hipergliseminin etkilerini engellemektedir. UCP-1 ve MnSOD'nin endotel hücrelerinde hiperglisemiye bağılı olarak artan sorbitol birikimini, AGE oluşumunu ve PKC aktivasyonunu tamamen engelledikleri saptanmıştır. Hiperglisemi ile indüklenen NF-KB aktivasyonunun mitokondrideki aşırı superoksid oluşumunun inhibisyonu ile engellendiğı gösterilmiştir. Mitokondride aşırı miktarlarda superoksid oluşumu gliseraldehit 3- fosfat dehidrogenaz enzimini inhibe eder. Bu inhibisyon glukoz ve glikolitik metabolitlerin konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Gliseraldehit 3- fosfattan fragmentasyon ile oluşan metil glioksalin artması AGE lerin artmasına neden olur (32,36,37,38).

Hiperglisemi ile indüklenen mikrovasküler değişiklikler daha sonraki normal glukoz homeostazı dönemlerinde de kalıcı olur veya ilerler. Mitokondride oluşan ROS ların mitokondriyel DNA da hasara neden olduğu gösterilmiştir. Mitokondriyel elektron transport sistem komponentlerinden bazılarını kodlayan mitokondriyel DNA nın hasarlanması bu komponentlerin yapılarının ve fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Defektif komponentler nedeni ile normoglisemide bile superoksid oluşumu artar. Hiperglisemik hafızanın mitokondriyel DNA daki oksidatif hasar ile açıklanabileceğı öne sürölmektedir (39).

Diyabetik Ayak

Diyabete özgü bir komplikasyon olan nöropati ve diyabete sıklıkla eşlik eden periferik arter hastalığının sonucu olan iskemi zemininde, aşırı basınç yükü ve enfeksiyonun da katılmasıyla oluşan diyabetik ayak, organ kaybına götürebilen, ruhsal, bedensel sosyal ve ekonomik yönden ayrıcalığı olan bir komplikasyondur (40).

Diyabetik hastalarda amputasyon hızı diyabetik olmayanlardan 15 kat fazla olarak bildirilmiştir (41). Diyabetik hastaların hastaneye yatırılmalarının ve uzun süreli yatak işgal etmelerinin en sık sebebinin ayak problemleri olduğudur. Uzun süreli antibiyotik tedavisi, cerrahi, vasküler cerrahi, ortopedi gibi pek çok kliniğin mesai harcaması gibi yönleriyle de maliyeti yüksek olan bir sorundur (42).

Diyabetik ayakta rastlanan lezyonlar sıklık sırasıyla ;

- 1)enfeksiyonlu veya enfeksiyonsuz ülserler
- 2)lokalize veya tüm ayağı etkileyen gangren
- 3)charcot artropatisi

Diyabetik ayak ülserleri

Diyabetik ayaktaki en sık lezyon ülser olup, tüm diyabetik hastaların %5-10'u ya ayak ülserine sahiptir veya geçmişlerinde ayak ülseri öyküsü vardır.%1' ise amputasyona maruz kalmıştır (40). Ayak ülserinin önemi büyük ölçüde kavranmasına rağmen, diyabetiklerde yıllık insidansı %2-3, prevalansı ise %4-10 olarak bildirilmektedir(43). Ayak ülseri olan diyabetiklerin %10-15'inde minör veya major amputasyon gerekirken (44), diabetiklerde alt ekstremitte amputasyonuna götüren nedenlerin % 84' ünü ayak ülserleri oluşturmaktadır (45).

Diyabetik ayak ülserlerinin sınıflaması

Wagner tarafından tasarlanan sınıflama sistemi Şu Őekildedir (46):

Grade 0: Őlser içermeyen, ancak yŐksek Őlser riski taşıyan ayağı kapsar.

Grade 1: infekte olmamıŐ, yŐzeyel bir Őlserle temsil edilir. Őlser, genellikle ayak ve parmakların plantar yŐzeyinde ve yŐksek basınca maruz kalan topuk, metatars başları ve parmak gibi bölgelerde bulunur.

Grade 2: derin, penetre, sıklıkla, tendon, ligament ve fasyalara kadar yayılan Őlser ve eşlik eden yumuşak doku infeksiyonu ile karakterizedir. Abse veya osteomyelitin katılmadığı bu safha lezyonlarda, anaeroplarda dahil kŐltŐrŐnde gŐlŐk yaŐanan bakteri tŐrleri ve gaz oluşturan mikroorganizmalar mevcut olabilir. Lokal ısı artışı, kızarıklık ve Ödem bulunur. İnfeksiyona bağlı gelişen septik trombuslar ve doku Ődemi parmak uçlarında lokalize nekrozlara yol açabilir.

Grade 3: derin infeksiyon ve kemik penetrasyonu içeren derin Őlserler olup, osteomyelit ve abse oluşumu gösterirler.

Grade4: iskemik lezyonun Őn planda olduğu bu safhada ayağın bir bŐlŐmŐnde gangren vardır.

Grade 5: ayağın tamamına yakını gangren olmuŐtur. majör arter tıkanması primer sorumlu olup, nöropati ve infeksiyon da katılabilir.

Etyoloji:

-
Diyabetik ayak ülserli hastaların %60'ında periferik nöropati, %20'sinde iskemi, %20'sinde nöropati ve periferik arter hastalığı beraberce bulunmaktadır (47).

Mikroanjiopati nedeniyle diyabetiklerde mikrosirkülasyon bozulması, dokulara oksijen ve besi taşınmasını aksatarak ülser oluşumuna veya oluşan ülserin iyileşmesinin engellenmesine neden olmaktadır. Genel olarak ülser geliştikten sonra infeksiyon eklenir ve yüzeysel başlayıp derin dokulara doğru yayılarak olayın boyutlarını genişletir.

Diyabetiklerde alt ekstremitte ülserlerinin sebeplerinin analiz edildiği bir çalışmada % 63 nöropati, minör ayak travması ve ayak deformitesinin kritik triad olarak dikkat çektiği vurgulanmıştır(43).

Diyabetik ayakta ülser oluşumuna nöropatinin sensoryal, motor ve otonomik her üç komponentinin de katkısı bulunmaktadır. Diyabetik ayak ülseri olan hastaların %80'inde kronik sensoryal motor nöropati olması, nöropatinin ayak ülserine götüren majör faktör olduğunu göstermektedir(45). Sensoryal nöropati ağrı, ısı, dokunma ve vibrasyon algılanmasının azalmasına, dolayısı ile de koruyucu duyunun kaybına neden olur. Periferik nöropatisi olan bir diyabetikte duyarsız ayağın dıştan gelen basınçlar sonucu hasarlanması ve ülserasyon göstermesi ekstrensek nöropatik ülser olarak adlandırılır(48). Ağrı hissinin yeterliliği ile korunan ve diyabetik ayakta çok büyük önem taşıyan deri bütünlüğünün bozulması, bakteri girişine yol açarak kısa sürede ciddi infeksiyon gelişimini tetikler. Motor nöropati varlığı, ayağın küçük intrinsek kaslarının zayıflamasına ve atrofisine yol açar. Fleksör ve ekstensör kaslar arasında oluşan dengesizlik parmakların pençeleşmesine, metatars ve başlarının belirginleşmesine ve ayak arkının düzleşmesine yol açar. Bu durum da vücut ağırlığının daha küçük alanlara, tipik olarak metatars başları ve topuğa

yoğunlaşmasına yol açar. Aşırı yük, bu bölgelerde kallus oluşumunu uyararak ülser zemin hazırlar. Nöropatik ülser gelişimde otonomik nöropatinin de önemli etkisi vardır. Özellikle alt ekstremitedeki periferik otonomik nöropati, alt ekstremitenin sempatik innervasyonuna hasar vererek, terlemenin azalmasına ve kuru deriye yol açar. Frajil özellik taşıyan kuru deri, enfeksiyona zemin hazırlar (48,49,50).

Wagner sınıflamasında grade 4 ve grade 5 lezyonların oluşumunda açık biçimde vasküler hastalığın temel olması yanısıra, doku iskemisi pek çok diyabetik ayak ülserinin oluşumuna katılır. Diyabetik ayak lezyonlarının %80-90'ında belirgin iskemi olduğu bildirilmiştir (51). Framingham çalışmasında diyabetiklerde ayak nabızlarının yokluğu normal popülasyona göre % 50 daha fazla bulunmuştur(52).

Ayak ülseri patogeneğinde, periferik arter hastalığının amputasyona götüreceği ciddiyette önemli olduğu gösterilmiştir(45,53). Diyabette makrovasküler okluzif hastalıkta aterosklerozun multisegmental, bilateral ve distal olması, popliteal ve tibial arterlerde yoğunlaşması dikkat çekici olup, ayak arterleri aterosklerozdan diyabeti olmayanlara göre daha az etkilenir(51).

Topuk, metatars başları ve nasır oluşturan bölgelerde yoğunlaşan basınç, ülser oluşma riski yüksek yerlere de işaret etmektedir (54).

Nöropati, anatomik veya hallux valgus gibi ortopedik defektler, charcot artropatisinin yolaçtığı büyük deformiteler, pençe tırnağı biçimindeki parmaklar ile belirgin metatars başları, diabetle ilişkili eklem mobilitisindeki sınırlanmalar olarak özetlenebilir(55). Anormal basınç yükü ülserin habercisi olup, anormal basınç yüküne sahip nöropatik ayakların %28'inde 2,5 yıllık takipte ülserasyon gelişirken, basıncı normal olanlarda ülser gelişmediği saptanmıştır(56).

Sıklıkla milimetrelerce kalınlık içeren, yüksek basınç yükü olan bölgelerde gelişen, aşırı keratinizasyon durumu olan kallusun, artmış vertikal ve tanjansiyel kuvvetlerin kombinasyonundan oluştuğuna inanılır (57). Nöropati zemininde oluşan kallus, intrensek nöropatik ülserin nedeni olarak kabul edilmektedir (57).

Diyabetik ayak ülserleri için risk faktörleri;(40)

- 1-periferik nöropati
- 2-otonomik nöropati
- 3-somatik nöropati
- 4-periferik vasküler hastalık
- 5-geçirilmiş ayak ülseri veya amputasyonu
- 6-pençe parmaklar, charcot artropatisi gibi yüksek basınç noktalarına sebep olan ayak deformiteleri
- 7-kallus varlığı
- 8-amaroz veya görme azlığı
- 9-nefropati, kronik böbrek yetmezliği
- 10-yaşlılık, özellikle de yalnız yaşayan yaşlılar
- 11-ayak bakımı konusunda yardım alamama
- 12-sigara ve alkol alışkanlığı
- 13-diabet ve tedavisini bilmemek
- 14-ileri glikozilasyon ve kötü yara iyileşmesine sebep olan kötü glisemik kontrol
- 15-semmes-weinstein monofilament telini hissetmeme

Diyabetik ayağın değerlendirilmesinde izlenecek yol:

Klinik muayene:

Derinin görünümü, ısısı, rengi; ayakta ödem, kallus, doku hasarına ait işaretler bulunup bulunmadığı değerlendirilir.

Tırnakların durumu ve ayakta deformite varlığı gözden geçirilir. Ayak nabızları palpe edilir.

Nörolojik muayene yapılır. Bilek tendon refleksi kontrolü, büyük parmağın distal falankslarının plantar yüzü, 1., 3. ve 5. Metatars başlarının hafif dokunmayı algılamasının kontrolü yapılır.

Bir çalışmada monofilamente duyarsızlık, aşil refleks yokluğu ve transkutanöz oksijen basıncının 30 mm Hg'den düşük olması en belirgin ülser habercileri olarak saptanmıştır (58). Prospektif çalışmalarda, ayak ülseri için 3 temel bağımsız haberci, aşil refleks yokluğu, bozulmuş monofilament basınç duyusu ve yükselmiş vibrasyon algılama eşiği olarak vurgulanmıştır.

Ayak röntgeni çekilir. Ayakkabıların da incelenmesi önemli bir faktörü eleme fırsatı verir.

Diyabetik ayak ülserlerinde İnfeksiyon:

İnfekte ayak ülserleri Wagner sınıflamasında grade 2 ve grade 3 ü kapsar. Kemik ve /veya yumuşak dokunun derin infeksiyonlarının yer aldığı grade 3 lezyonlar ekstremitayı tehdit ettiklerinden özel önem taşırlar.

Diyabetik ayak ülserlerinde pek çok organizma bulunabilir. Yüzeysel infeksiyonlardan genellikle staphylococcus aureus ve streptococcus pyogenes sorumlu iken, derin infeksiyonlar aerobik gram (+) koklar, echerichia coli, proteus ve klebsiella gibi gram(-) basiller, bacteriodes dahil anaeroplari kapsar

(59). Aerop patojenler oksijen tüketerek anaeroplarla sinerjik davranış gösterir, gaz oluşumu ile giden ciddi nekrotizan infeksiyon oluşturabilir(59,60).

Diyabetik ayak ülserlerinde infeksiyon varlığını belirlemek yanısıra , yüzeysel ve derin dokulara penetrasyon (abse ve osteomyelit) durumunu saptamak da sıklıkla güçtür. Bacağı tehdit edeceğinden derin abselerin tanınması özel önem taşır. İnfeksiyonun lokal bulguları olan eritem, ağrı ve hassasiyet ,abse ve osteomyelit varlığında bile olmayabilir veya çok hafiftir. Diyabetik ayak infeksiyonlarında klinik, hematolojik ve bakteriyolojik göstergelerin tümünün yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır. Ateş gibi sistemik semptomlar daha az belirgin olup, ekstremitesi tehdit altında olan hastaların 2/3 'sinde yoktur. Lökositoz olmayabilir. Ülserin zemininden alınan örneğin aerobik ve anaerobik ortamda kültürünün yapılması gerekli olup, ciltteki ortakçı bakterilerin yanılması olasılığı elenmelidir (59,60).

İnfeksiyonun kötüleştiğine işaret eden(61)

1-semptom ve bulgular

- a)artmış drenaj
- b)eritem
- c)ağrı
- d)ateş
- e)kötü koku
- f)lenfanjit
- g)lenfadenopati
- h)gangren

2-laboratuar bulguları

- a)lökositoz
- b)hiperglisemi
- c)sedimantasyon artışı

Diyabetik ayak ülseri olan her hastada mutlaka röntgen çekilmelidir (62). TC99 ile yapılan kemik sintigrafisi sensitiftir. In111 ile işaretlenmiş lökositlerle yapılan sintigrafi erken safha infeksiyonu gösterir, ancak yumuşak doku-kemik ayrımını yapamaz (40,63). Manyetik rezonans ile incelemenin spesifik ve sensitif olduğu belirlenmiştir (40).

Lokalize veya tüm ayağı etkileyen gangren

İskemik diyabetik ayak lezyonlarını temsil eden wagner grade 4 ve grade 5 lezyonlar esas olarak arter tıkanması ve oluşan doku iskemisi üzerine nöropatik hasar ve infeksiyonun eklenmesiyle meydana gelmişlerdir. Bu tür lezyonlarda periferik arter sirkülasyonu değerlendirilmeli, noninvazif doppler akım çalışmalarına ilaveten arteriografi yapılmalıdır. Arteriografi için kesin kontrendikasyon bulunan durumlarda magnetik rezonans anjiyografi yararlı ve yeni bir teknik olarak uygulanabilir (40).

Charcot artropatisi:

Oldukça nadir, fakat önemli ve sakat bırakma potansiyeli olan nöropati sonucu gelişen diyabetik ayak lezyonlarından biridir (65). Genellikle 50 yaş üzerinde ve uzun süredir diyabeti olanlarda görülür. Bacaklarda ileri düzeyde periferik nöropatisi olan ve postüral hipotansiyon, gastroparezi gibi otonomik nöropatiye ilişkin tabloları olan hastalarda rastlanır (61). Periferik vasküler hastalığın eşlik etmemesi tipik özelliğidir (40,64). Ciddi hasara karşı ağrı yokluğu karakteristiktir (40,65). En sıklıkla ayak tutulmasına rağmen bilek, diz ve omurga da tutulabilir (66).

PROKALSİTONİN

Prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 13 kD olan bir proteindir. Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük bir miktarda ($<0,05$ ng/ml) bulunur (67,68). Viral infeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel infeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir (6).

Viral infeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral infeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel infeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir (6).

Prokalsitonin Sentezi

Kalsitonin ve PCT sentezi kompleks bir olaydır. Öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik preprokalsitoninin translokasyonu ile başlamaktadır. Hücre içi proteoliz ile önce 116 aminoasitlik PCT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir (67).

Bakteriyel infeksiyonların tetiklediği PCT üretim yerinin tiroid C hücreleri olduğuna inanılmamaktadır. Çünkü tiroidektomi yapılan hastalarda ağır infeksiyonlar sırasında kalsitonin salgılanması olmaksızın PCT düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (69).

Kalsitonin öncü m-RNA sentezinin karaciğerde de gerçekleştiği bilinmektedir (70). Kalsitonin ve onun öncü peptitleri lökosit, akciğer ve barsak gibi iç organların nöroendokrin hücrelerinde sentezlenir (71,72). Plazmada

kalsitonin prohormonunun diğerk parçaları ve PCT bulunmaktadır. PCT, kalsitonin öncü peptitlerinin başlıca kısmını temsil eder (73). Bakteriyel infeksiyonlara yanıt olarak sentezlenen ve salınan PCT'nin çeşitli organlara (karaciğerk vs) ait makrofaj ve monositleri de içeren hücrelerden üretildiğı düşünölmektedir. Nitekim insan monosit hücrelerinde semikantitatif PCR yöntemi ile indüklenmiş PCT mRNA gösterilmiştir (71).

Prokalsitonin Eliminasyonu

Diğerk plazma proteinleri gibi PCT' nin de proteoliz yoluyla parçalandığı düşünölmektedir. Klinik veriler ağır böbrek yetmezliğı olan hastalarda PCT'nin birikmediğini göstermiştir (68).

Prokalsitonin-Sitokin İlişkisi

PCT üretimi proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu ve inflamasyonun uyarılması ile yakından ilişkilidir. TNF- α ve diğerk sitokinlerin PCT mRNA sentezini uyardığı gösterilmiştir. Bakteriyel endotoksinler PCT sentezinin en güçlü uyarıcılarıdır (74).

Deneysel çalışmalarda gösterildiğı üzere infeksiyonların akut seyri sırasında PCT, IL-6 ve TNF- α plazma değerkleri arasında benzer bir korelasyon vardır. Eğer inflamasyon hızlı bir şekilde gerilirse PCT değerkleri, IL-6'daki azalmadan sonra, CRP değerkindeki azalmadan ise daha önce azalmaya başlar (68).

Prokalsitonin ve Sepsis

Sepsis ve septik şoka geçiş metabolik ve işlevsel organ yetmezliğı ile komplike olup PCT düzeyinde anlamlı artışa yol açmaktadır (75). Yalnız, PCT ile de sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve sepsisin ayırımı her zaman

kolay olmamaktadır. CRP düzeyi hafif derecede infeksiyonlarda da artış gösterdiğinden PCT ile karşılaştırıldığında daha duyarlıdır. Ancak CRP artışı özgül olmayabilmektedir. Serum CRP düzeylerinde artış ya da azalma yanıtı PCT'ye göre daha yavaş olmaktadır (68). İnflamatuvar aktivite ve sepsisin derecesi ile PCT arasında iyi bir korelasyon vardır. PCT düzeyinde bakteriyel olmayan inflamatuvar durumlarda (kardiyojenik şok, çoklu organ yetersizliği sırasındaki şok) da artış olmaktadır (76). Bu durumlarda PCT uyarılmasının bakteriyel translokasyon ya da proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla olduğu düşünülmektedir (68).

İmmüsupresif Hastalarda Prokalsitonin

Bağışıklık kusuru olan hastalarda infeksiyona eğilim söz konusudur. Bu nedenle PCT düzeyi tayini yararlı olacaktır. Bir çok çalışmada karaciğer, kalp ve böbrek nakillerini takiben gelişen sistemik infeksiyonlarda PCT değerinde artış bildirilmiştir (77).

Bazı solid tümörlerde paraneoplastik sendrom olarak kabul edilecek şekilde PCT ve diğer kalsitonin öncü proteinleri sentez edilebilmekte ve salınabilmektedir (68).

Sistemik İnfeksiyonlarda Prokalsitonin Değerleri

Ateşle birlikte sistemik inflamasyon varlığında PCT değerlerinde anlamlı yükselme görülmesine rağmen, lokal infeksiyonlar ya da nedeni bilinmeyen ateş varlığında önemli yükselme görülmemiştir. İnfeksiyon etkenleri karşılaştırılırsa gram-negatif mikroorganizmalar ile PCT düzeyi belirgin yükselme gösterirken fungal infeksiyonlarda çok az yükselme gözlenmiştir (78).

Prokalsitonin Klinikte Kullanımı

PCT'nin serumda 0,5 ng/ml'nin üstüne çıkması sistemik inflamasyonla giden akut bir infeksiyonunun göstergesi olmaktadır.

Ardışık PCT ölçümleri yaşamı tehdit eden bakteriyel infeksiyonların prognozunu ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılır. PCT düzeyinin yüksek seyretmesi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini, PCT düzeyinin düşmeye başlaması ise inflamasyon yanıtının azalmaya başladığını gösterir (79).

Bakteriyel-viral menenjitlerin, akut solunum yetmezliğine yol açan bakteriyel durumların ayrımında, immün yetmezliği veya otoimmün hastalığı olan ateşli hastalarda bakteriyel infeksiyonun belirlenmesinde kullanılabilir (79).

Travmalı hastalarda yapılan çalışmada, travma sonrası kan PCT düzeyinin yükseldiği, fakat travma sonrası sepsis gelişen hastalarda PCT seviyesinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Bu nedenle PCT'nin ciddi travma sonrası bakteriyel infeksiyon gelişen hastaları belirlemede kullanılabileceği ileri sürülmektedir (80).

Kan PCT düzeyi aseptik ve küçük cerrahi girişimler sonrası normal bulunurken, gastrointestinal ve büyük cerrahi girişimlerden sonra artmaktadır. Diğer bir çalışmada ameliyat sonrasında CRP ve IL-6 düzeyleri tüm hastalarda yüksek bulunurken PCT düzeyinin komplikasyon olarak infeksiyon gelişen hastalarda daha çok arttığı saptanmıştır (81).

Prokalsitonin ve İnflamasyon

PCT'nin bir akut faz proteini olduğu öne sürülmektedir çünkü inflamasyondan hemen sonra serum düzeyinde keskin bir artış görülmektedir. Karaciğerde IL-6 ve TNF- α etkisi ile sentezlendiği düşünülmektedir. PCT, hemodiyaliz hastalarında CRP ve fibrinojen gibi inflamasyon belirteçleri ile korelasyon göstermektedir (6).

Sepsis ve infeksiyon dışı bazı durumlarda PCT seviyeleri yükselebilmektedir. Bunlar; cerrahi, politravma, ısı şoku, yanıklar, uzamış kardiyojenik şoku kapsar. Yüksek PCT seviyeleri ayrıca yenidoğan bebeklerde de görülmektedir (6) .

İTERLÖKİN-6

IL-6, daha önce 26-kDa protein, BCDF, BSF-2, sitotoksik T-hücre farklılaştırıcı faktör, HSF, hibridoma/plasmositom büyüme faktörü, IFN β 2, monosit granülosit indükleyen tip 2 ve trombopoietin olarak adlandırılmış olan bir sitokindir (82,83).

İnsan IL-6'sı ilk kez, fitohemaglutinin veya antijen ile uyarılmış periferik mononukleer hücrelerin kültür süpernatantlarında B hücre farklılaşma faktörü olarak bulunmuştur. 1985 yılında insan IL-6'sı saflaştırılmış ve 1986'da IL-6 DNA'sının aminoasid dizisi ortaya konmuştur (84).

Genel özellikleri:

Dört α -helikal uzun zincir içermektedir. Lenfoid ve non-lenfoid birçok hücre tipi tarafından üretilen pleiotropik bir sitokindir. T ve B hücre fonksiyonlarının ayarlanması, Ig sekresyonu, akut faz inflamasyon reaksiyonları ve hematopoez gibi bir çok biyolojik etkisi vardır. IL-1 ve TNF- α gibi IL-6 da vücut savunmasında çok önemli bir yeri olan immüninflatuar yanıtı düzenleyen sitokin kaskadının bir molekülüdür (85,86). IL-6 ve reseptörü kromozomal yerleşimi 7p21-14(IL-6) , 1(IL-6 α) , 5 ve 17 (gp130) olan genlerle kodlanmaktadır.

IL-6; T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, epitelyal hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler ,astrositler , mikroglia, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri ,

dentritik hücreler ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir (82,85).

Endotoksinler, IL-1 ve TNF- α IL-6 sekresyonunu başlatırlar. Tip 3 grup streptokok (GBS) 'un komponentleri IL-6 düzeyini güçlü bir şekilde arttırlar ve GBS infeksiyonu süresince doku inflamasyonunun gelişmesinde önemli rol oynayabilmektedirler. Komplemanı aktive eden c5a'nın periferal kan mononükleer hücreleri tarafından sentezlenen IL-6' yı arttırdığı gösterilmiştir. Bu, gram negatif bakteriyemide IL-6 sentezinin düzenlenmesinde önemlidir çünkü lipopolisakkaridin IL-6 salınımını uyardığı bilinmektedir (87).

IL-6 reseptörü(IL-6r) ; 60-kDa α ligand bağlayan zincir subüniti(cd126) ve 130-kDa β sinyal üreten subünit (cd130, gp130)'in nonkovalent birleşmesinden oluşur (82).

Biyolojik Fonksiyonları

IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasında ve Ig sentezinin uyarılmasında etkilidir (8).

IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu CRP, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. Akut faz cevap sırasındaki etkileri IL-1 ve TNF gibi birkaç diğer sitokin ile sinerjik aktiviteyi içermektedir (8).

IL-6, T hücrelerinin ve timositlerin kostimülatörüdür. Tc lenfositlerin farklılaştırıcı faktörü ve erken kemik iliği hematopoetik stem hücrelerinin gelişimi için bir kofaktördür. IL-10 üretimi, insan T hücreleri içinde IL-6 ve IL-12 tarafından arttırılmaktadır. IL-6, NK hücre aktivitesini de arttırmaktadır. IL-

6 ,nötrofil, monosit, eosinofil ve megakaryositlerin proliferasyonunun desteklenmesi için IL-3 ile birlikte çalışmaktadır (8).

IL-6 , lenfositlerin yapışmasını arttırmak için endotelial hücreler üzerine etki göstermektedir. Ayrıca bu sitokinin kemotaksis inhibitör etkiye sahip olduğu da ortaya çıkarılmıştır(88).

Dendritik hücrelerin ve epidermal langerhans hücrelerinin IL-6'nın önemli bir kaynağı olduğunu gösteren çalışmalar kutanöz immüninflatuar cevapların oluşumunu açıklamaktadır. Yaralanmadan sonra IL-6 genleri ve LIF 'in ekspresyonunda çok hızlı bir cevabın oluşması bu sitokinlerin travma faktörleri olarak etkili olduklarını göstermiştir (89).

IL-1 ve TNF ile ortak olarak , IL-6 ; ateşi oluşturan bir endojen pirojen olarak önemli rol oynar (8).

Gram negatif bakteriyel infeksiyon ve inflamatuvar reaksiyonlardan sonra sirkülasyondaki seviyeleri artmış bulunmuştur. Son çalışmalar IL-6' nın ölümcül infeksiyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir ve bu etkiye de kısmen de olsa nötrofillerin aracılık ettiği öne sürülmektedir(82). Bu koşullarda IL-6 kanda kolaylıkla ölçülebilen sitokinlerden biridir (90).

Il-6' nın bir çok hücre tipi için otokrin büyüme faktörü olmasından dolayı fazla üretimi plasmositom, multiple myeloma, uterin serviks karsinomu ve kaposi sarkoma gibi bazı malignensiler ile ilişkilendirilmiştir (82,86).

C- REAKTİF PROTEİN

C-reaktif protein (CRP) infeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi bir çok durumda serum seviyesi yükselen , polimerik yapıda , plazma yarılanma ömrü 19 saat kadar olan bir akut faz proteinidir. Karaciğerde interlökin-6'nın kontrolü altında sentezlenir ve normalde serumda

çok düşük seviyelerde bulunur. Sağlıklı bireylerin %90 kadarında CRP düzeyleri 0.3 mg/dl'nin altındadır (7).

Akut hastalığı olan bireylerin serumlarında Streptococcus pneumoniae'nin hücre duvarındaki c-polisakkaridine bağlanabilen bir maddenin varlığı ilk kez 1930'da tanımlanmıştır. 1941' de bunun bir protein olduğu gösterilmiş ve C-reaktif protein (CRP) adı verilmiştir. İnflamatuar yanıtta artacak olan ilk akut faz reaktanlarından. Ca varlığında, CRP yalnız birçok bakteri, mantar ve protozoal parazitte bulunan polisakkariti değil, aynı zamanda lesitin gibi fosfatidilkolinleri; nükleik asitler gibi polianyonları da bağlar. Ca yokluğunda , CRP histonlar gibi polikasyonları bağlar (10).

Kompleks oluşunca , CRP, C1q dan başlamak üzere klasik kompleman yolunu aktive eder .Antikorlar gibi CRP de opsonizasyon, fagositoz ve bakteri ve virüs gibi istilacı organizmaların lizisini başlatır. CRP aynı zamanda potansiyel olarak toksik hasarlı dokudan salınan otogen maddeleri de tanır, onları bağlar ve detoksifiye eder veya kandan temizlenmesini sağlar. CRP'nin kendisi opsonizasyondan sonra katabolize olur (8).

CRP en duyarlı akut faz reaktanlarından biri olarak uzun zamandır bilinmektedir; plazma düzeyi genellikle miyokard enfarktüsü, stres, travma , infeksiyon, inflamasyon, cerrahi veya neoplastik proliferasyon sonrası dramatik olarak artar. CRP'nin belirlenmesi organik hastalıkların taranmasında, inflamatuvar hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde, sistemik lupus eritamatozus (SLE), lösemi veya cerrahi sonrası araya giren infeksiyonların saptanması (plazma düzeyinde sekonder artış) ve bakteriyolojik inceleme için örnek alımının güç olduğu neonatal septisemi ve menenjit takibinde klinik olarak yararlıdır. Dolaşımdaki CRP düzeyleri kardiovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olabilir (10).

CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde kullanılmasına rağmen son yıllarda kardiyovasküler ve periferik vasküler hastalıkların teşhisinde

de kullanılmaya başlanmıştır. Klinik laboratuvarlarda kullanılan CRP metodları CRP nin akut faz reaktanı olarak ölçümüne cevap vermektedir. Fakat kardiyovasküler ve periferik vasküler hastalıkların teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha düşük konsantrasyonlarda CRP düzeylerini daha sensitif ve spesifik olarak ölçen ve doğruluğu yüksek ölçüm metodları geliştirilmiştir.

Plazmada 8 mg/L'den daha az konsantrasyonlarda bulunduğundan hassas immünokimyasal metotlar ile ölçümü yapılmaktadır. Yetişkinlerdeki referans aralığı 0,068 ile 8,2 mg/L dir (8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Hastanesinde Genel Cerrahi ve Dahiliye polikliniklerinde takip edilen, yaşları 40-75 arasında değişen 20 diabetik ayak komplikasyonu bulunan ve 20 diabetik ayak komplikasyonu olmayan diabetes mellitus hastası ile iki hasta grubu ve diabet olmadığı rutin biyokimyasal testlerle tesbit edilmiş 20 olgu ile de kontrol grubu oluşturuldu.

Hasta ve kontrol gruplarından sabah aç karnına oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Prokalsitonin ve IL-6 için alınan kan örnekleri oda

ısisında 30 dak bekletildikten sonra 3000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz yapılacak güne kadar yaklaşık 3 ay -20°C de saklandı. Analizden hemen önce dondurulmuş örnekler çözüldü ve çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

Ayrıca tüm hasta ve kontrollerin hemogram , sedimentasyon hızı ve Hb1c düzeylerine bakıldı. Klinik biyokimya testleri Olympus AU 5200 otoanalizöründe , ESR Westergren yöntemi ile çalışıldı. Tam kan sayımı Sysmex SE 9000 cihazı ile değerlendirildi. Hb1c, boronat afinite kromatografisiyle (Drew Scientific Group, USA) çalışıldı.

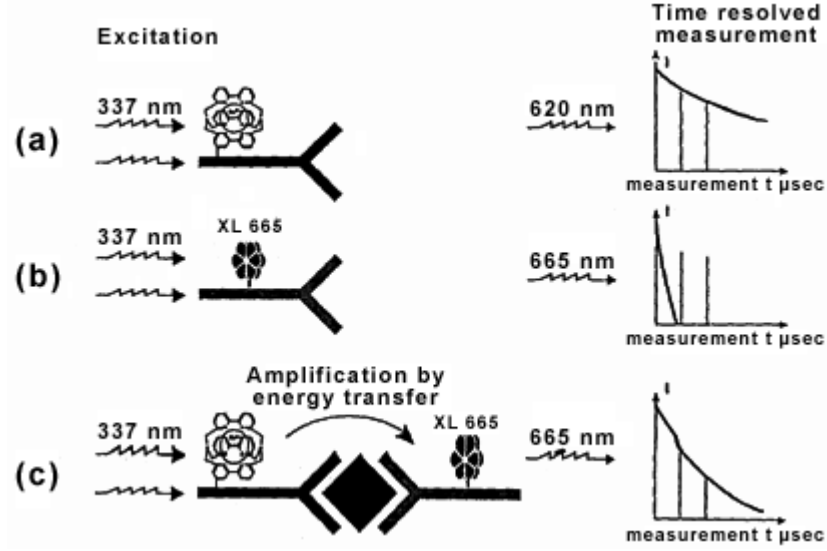
High sensitif CRP düzeyleri Biosystem BTS 310 cihazında turbidimetrik yöntem ile ölçüldü.

Prokalsitonin ölçümü:

Serum örnekleri ve kitler oda ısısına gelinceye kadar bekletildi. Brahms firmasına ait b.r.a.h.m.s. PCT kryptor kiti ile tam otomatik kryptor cihazında ölçüm yapıldı.

Test prensibi: Enerjinin non-radyatif transferine dayanan TRACE (time resolved amplified cryptate emission) yöntemi kullanıldı. tor cihazındaına gelinceye kadar bekletildi. lışıldı. le ölçüldüle çalışıldı. en kaçınıldı.

ve diabet ol



Bu transfer iki tane floresan işaretçi arasında oluşur:

Verici: Europium cryptate

Alıcı: XL 665

Her ikisi de antikora bağlıdır. Uyarıdan sonra kriptat 620 nm'de uzun ömürlü bir floresan sinyal yayar (a). XL 665, 665 nm'de kısa ömürlü bir sinyal yayar (b). XL 665, kriptattan enerji transferi ile uyarılırsa daha uzun ömürlü bir sinyal yayar (c). Antijen antikor kompleksi oluştuğunda ölçülen sinyale bir şiddetlenme eşlik eder.

Örneklere bulunan Prokalsitonin molekülleri antikorlar arasında tutulur. Oluşan sinyalin şiddeti Prokalsitonin miktarı ile orantılıdır.

Kullanılan materyaller:

1. Cryptate konjugatı (1 şişe)

2. XL 665 konjugatı (1 şişe)

3.Dilüent (1 şişe)

4.PCT kryptor CAL(82591)

Çalışma prosedürü

Konjugatlar ve serum örnekleri (50µl) reaksiyon tepsisine koyulur ve sinyal yayılımının periyodik ölçümü başlar. İnkübasyonun ilk birkaç saniyesinde standart dışındaki yüksek konsantrasyondaki serum örnekleri otomatik olarak dilüe edilir ve tekrar ölçülür. Floresan sinyalin ölçümünden sonra ,donanımdaki bilgiler hafızadaki standart eğri ile karşılaştırılır ve sonuçlar ng/ml olarak verilir. İnkübasyon 19 dakika sürmektedir.

IL-6 ölçümü

Serum örnekleri ve kitler oda ısısına gelinceye kadar bekletildi. DPC firmasına ait IMMULITE IL-6 kiti ile IMMULİTE ONE cihazıyla çalışıldı.

Test prensibi:solid-faz, enzim işaretli kemiluminesan yöntemi ile çalışılmıştır.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve

farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Mart-Haziran 2004 tarihleri arasında S.B İstanbul Göztepe Eğitim Hastanesi'nde yaşları 40 ile 75 arasında değişmekte olan 29'u kadın (% 48.3) ve 31'i erkek (% 51.7) olmak üzere toplam 60 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 58.25 ± 9.62 'dir.

A) Diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellituslu olgular ile kontrol grubu olgularının yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık

bulunmamaktadır($p=0,110$; $p>0,05$). Diyabetik ayak bulunan olguların yaş ortalaması, diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellitus ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarına göre anlamlı düzeyde yüksektir(sırasıyla; $p=0,022$; $p<0,05$ ve $p=0,001$; $p<0,01$). Gruplara göre cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir($p>0,05$). (Tablo I, Şekil-1).

B) Gruplara göre kan glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Kontrol grubu olgularının kan glukoz düzeyleri, diyabetik ayak bulunan ve diyabetik ayak bulunmayan diyabet olgularının kan glukoz düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p=0,001$; $p<0,01$); diyabetik ayak bulunan ve bulunmayan diabetes mellituslu olguların kan glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,534$; $p>0,05$). (Tablo II, Tablo III, Şekil-2).

C) Gruplara göre HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Kontrol grubu olgularının HbA1c düzeyleri, diyabetik ayak bulunan ve bulunmayan diabetes mellituslu olguların HbA1c düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p=0,001$; $p<0,01$); diyabetik ayağı bulunan ve bulunmayan diabetes mellituslu olguların HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,632$; $p>0,05$). (Tablo II , Tablo III, Şekil-3).

D) Gruplara göre IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Diyabetik ayak bulunan olguların IL-6 düzeyleri, diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellituslu olguların ve kontrol grubu olgularının IL-6 düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksekken ($p=0,001$; $p<0,01$); diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellituslu olguların IL-6 düzeyleri kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,012$; $p<0,05$). (Tablo II, Tablo III, Şekil-4).

E) Gruplara göre prokalsitonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Kontrol grubu olgularının prokalsitonin düzeyleri, diyabetik ayak bulunan ve bulunmayan diyabetik olguların prokalsitonin düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p=0,001$; $p<0,01$); diyabetik ayak bulunan olguların prokalsitonin düzeyleri, bulunmayan diyabetik olguların prokalsitonin düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,016$; $p<0,05$). (Tablo II, Tablo III, Şekil-5).

F) Gruplara göre hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Kontrol grubu olgularının hs-CRP düzeyleri, diyabetik ayak bulunan ve bulunmayan diabetes mellituslu olguların hs-CRP düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p=0,001$; $p<0,01$); diyabetik ayaklı olguların hs-CRP düzeyleri diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellitus olgularının hs-CRP düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,010$; $p<0,05$). (Tablo II, Tablo III, Şekil-6).

G) Gruplara göre ESR düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Diyabetik ayak bulunan olguların ESR düzeyleri, diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellituslu olguların ve kontrol grubu olgularının ESR düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksekken ($p=0,001$; $p<0,01$); diyabetik ayağı olmayan diabetes mellituslu olguların ESR düzeyleri kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,010$; $p<0,05$). (Tablo II, Tablo III, Şekil-7)

H) Gruplara göre lökosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Diyabetik ayak bulunan olguların lökosit düzeyleri, bulunmayan diabetes mellituslu olguların lökosit düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken ($p=0,037$; $p<0,05$); kontrol grubu olgularının lökosit düzeylerinden istatistiksel olarak ileri

düzeyde anlamlı yüksektir ($p=0,001$; $p<0,01$). Diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellituslu olguların lökosit düzeyleri kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde yüksektir($p=0,045$; $p<0,05$). (Tablo II, Tablo III, Şekil-8).

I) Prokalsitonin ve hs-CRP arasında, diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellitus grubu($n=20$) ve tüm hasta grubunda ($n=40$) pozitif yönde ,istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,01$). Diyabetik ayak bulunan olgularda prokalsitonin ve hs-CRP arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo IV)

K) IL-6 ve hs-CRP arasında diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellitus grubunda ($n=20$) pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunurken ($p<0,05$); tüm hasta grubunda yine pozitif yönde ileri düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$). Diyabetik ayak bulunan olgularda bu iki parametre arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo V).

L) HbA1c ile prokalsitonin arasında diyabetik ayak bulunan diabetes mellitus grubunda ($n=20$) ve tüm hasta grubunda ($n=40$) pozitif yönde , istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$). Diyabetik ayak bulunmayan diyabet olgularında HbA1c ile prokalsitonin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo VI).

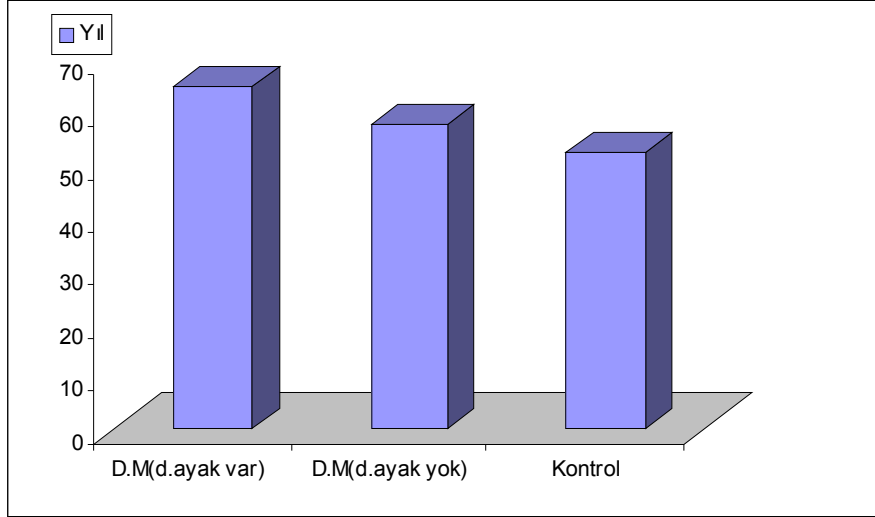
M) HbA1c ile IL-6 arasında diyabetik ayak bulunan diabetes mellitus grubun ($n=20$) ve tüm hasta grubunda ($n=40$) pozitif yönde ,istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$). Diyabetik ayak bulunmayan diyabet olgularında HbA1c ile IL-6 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo VII).

Tablo I: Tüm grupların demografik özellikleri

	(Kontrol)		Diabetes Mellitus (diyabetik ayak yok)		Diabetes mellitus (diyabetik ayak var)		<i>P</i>
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Yaş	52,30	7,41	57,65	9,77	64,80	7,35	0,001**
Cinsiyet	n	%	n	%	n	%	

Kadın	8	40,0	11	55,0	10	50,0	0,627
Erkek	12	60,0	9	45,0	10	50,0	

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı



Şekil 1: Gruplara göre yaş dağılımı

Tablo II: Tüm gruplarda çalışılan parametre düzeyleri

	Kontrol n=20		Diabetes Mellitus (d.ayak yok) n=20		Diabetes mellitus (d.ayak var) n=20		p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
IL-6	2,09	0,72	5,01	6,42	22,22	35,46	0,001**
Prokalsitonin	0,02	0,01	0,17	0,42	0,38	0,77	0,001**
hs-CRP	3,31	2,51	11,00	8,58	18,23	9,53	0,001**
ESR	16,85	7,51	35,10	26,09	80,23	9,53	0,001**
Lökosit	6740,5	16,45	7535,5	1425	11625	6820	0,001**

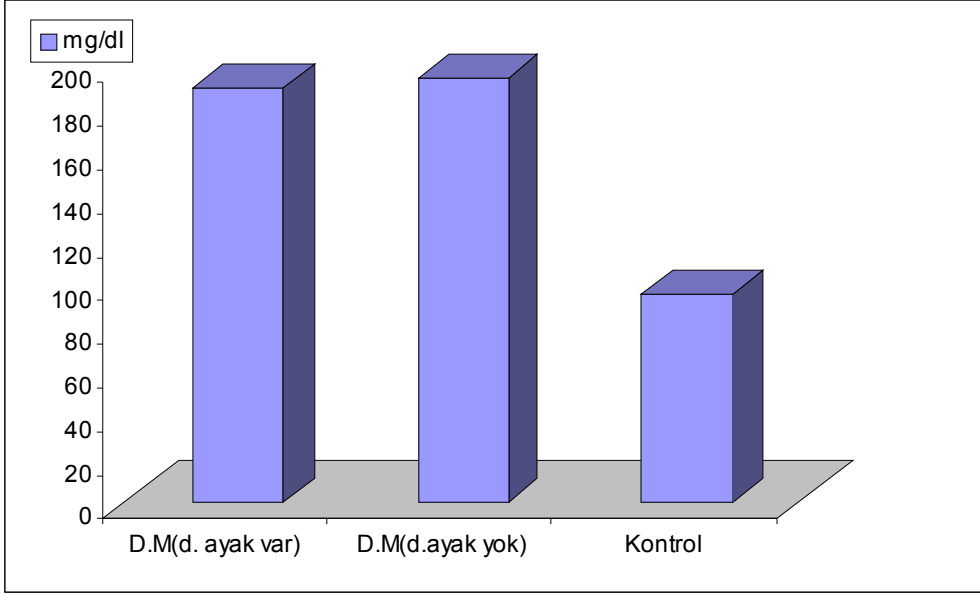
AKŞ	95,35	8,34	193,70	79,36	188,90	105,10	0,001**
HbA1c	5,75	0,29	8,98	1,62	9,51	2,70	0,001**

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

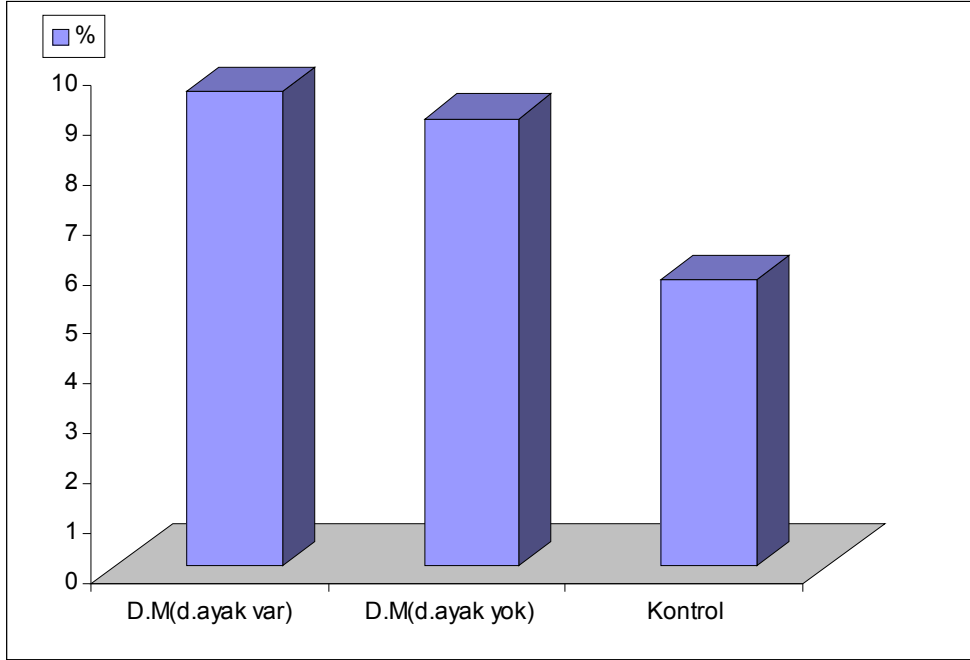
Tablo III: Hasta gruplarında çalışılan parametre düzeyleri

	Diabetes Mellitus (d.ayak yok) n=20		Diabetes mellitus (d.ayak var) n=20		<i>p</i>
	Ort.	SD	Ort.	SD	
	IL-6	5,01	6,42	22,22	
Prokalsitonin	0,17	0,42	0,38	0,77	0,016*
hs-CRP	11,00	8,58	18,23	9,53	0,010*
ESR	35,10	26,09	80,23	9,53	0,001**
Lökosit	7535,5	1425	11625	6820	0,037*
AKŞ	193,70	79,36	188,90	105,10	0,534***
HbA1c	8,98	1,62	9,51	2,70	0,632***

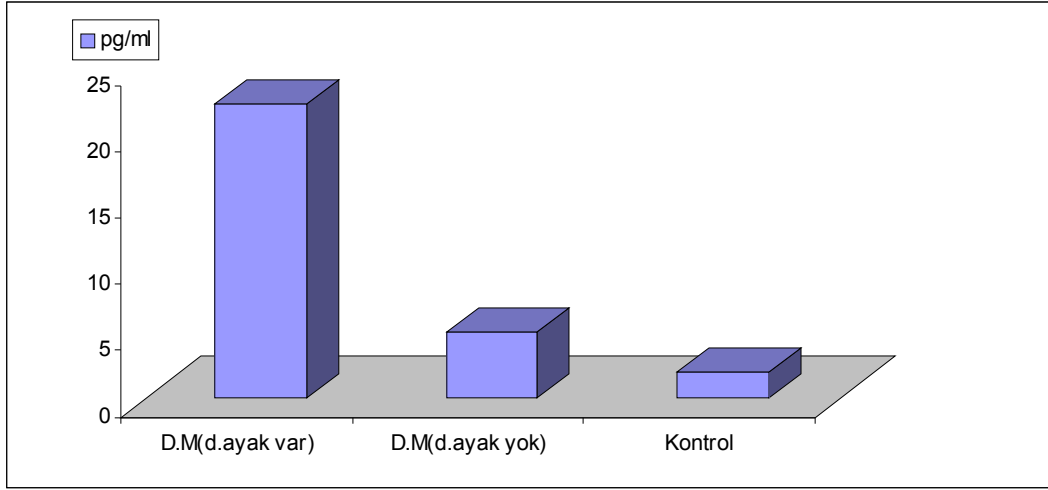
* $P < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p > 0,05$



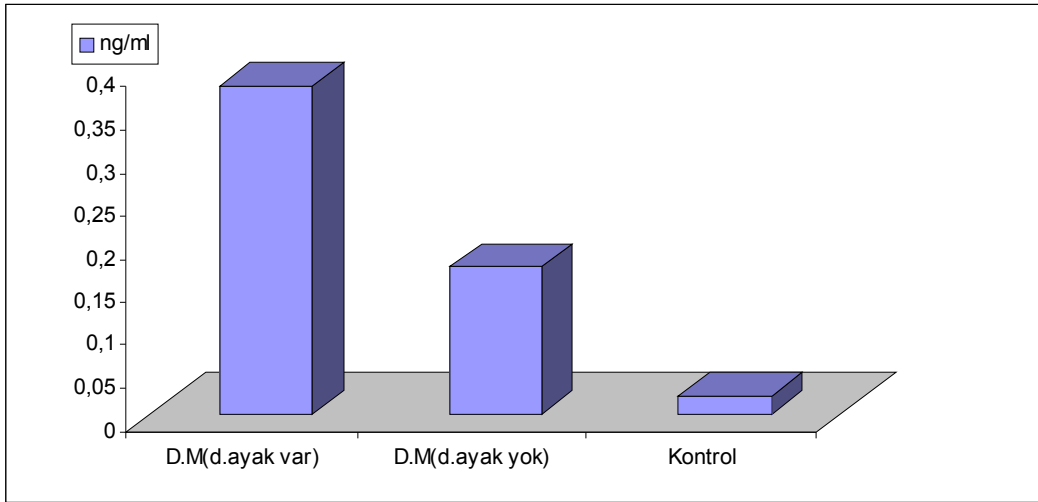
Şekil 2: Gruplara göre AKŞ düzeyi dağılımı



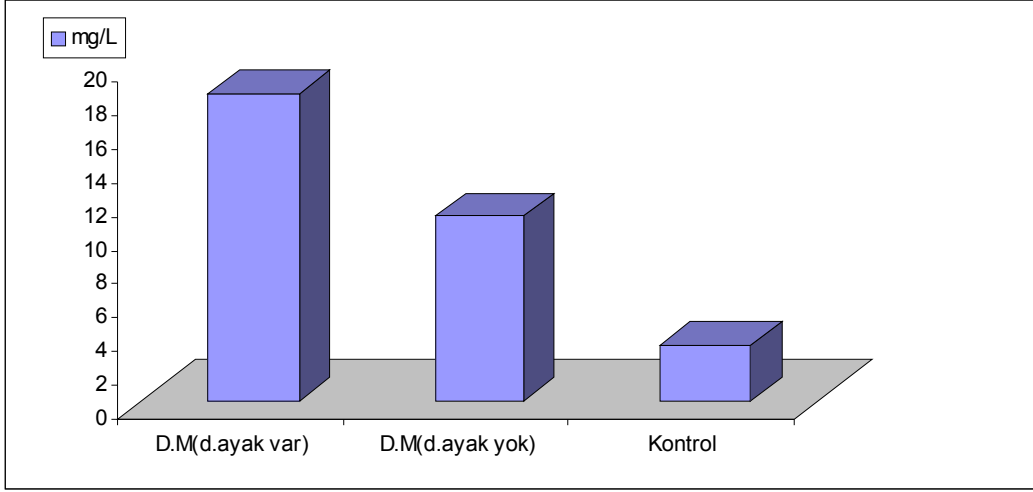
Şekil 3: Gruplara göre HbA1c düzeyi dağılımı



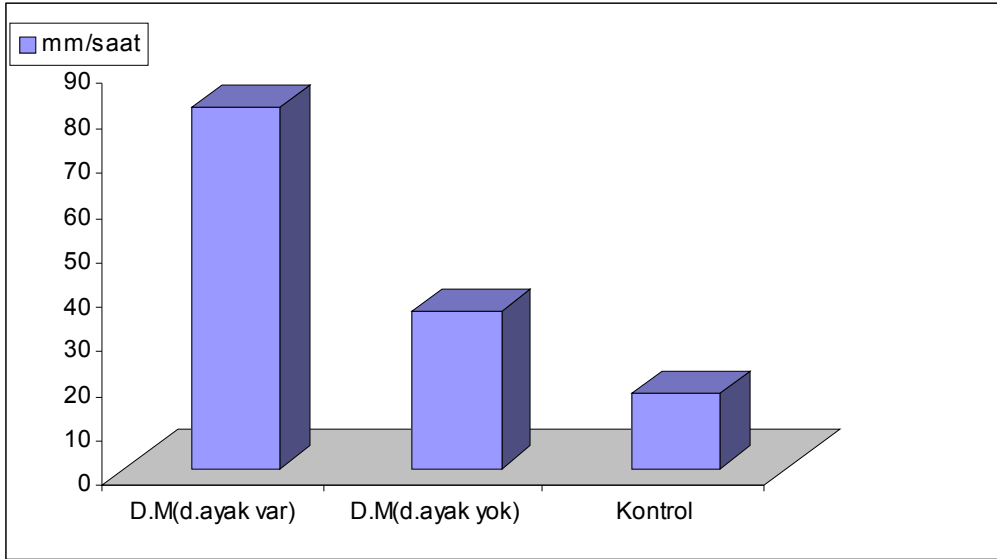
Şekil 4: Gruplara göre IL-6 düzeyi dağılımı



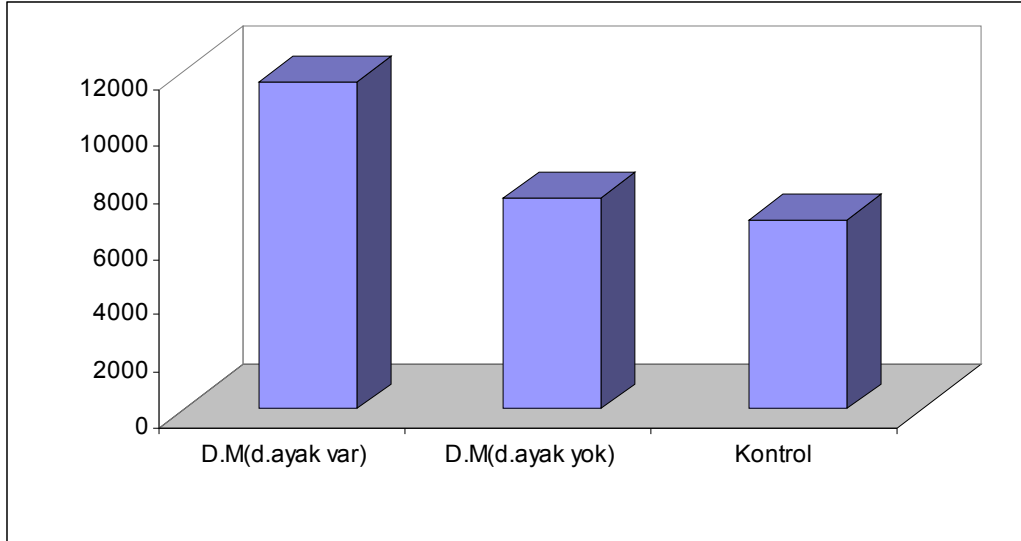
Şekil 5: Gruplara göre prokalsitonin düzeyi dağılımı



Şekil 6: Gruplara göre hs- CRP düzeyi dağılımı



Şekil 7: Gruplara göre ESR düzeyi dağılımı



Şekil 8: Gruplara göre lökosit düzeyi dağılımı

Tablo IV: Prokalsitonin ile hs-CRP korelasyonu

		hs-CRP	
		r	p
Diyabetik ayak bulunmayan D.M (n=20)	Prokalsitonin	0,65	<0,01
Diyabetik ayak bulunan D.M (n=20)	Prokalsitonin	0,28	>0,05
Her iki hasta grubu Toplamı (n=40)	Prokalsitonin	0,42	<0,01

Tablo V: IL-6 ile hs-CRP korelasyonu

		hs-CRP	
		r	p

Diyabetik ayak bulunmayan D.M (n=20)	IL-6	0,56	<0,05
Diyabetik ayak bulunan D.M (n=20)	IL-6	0,38	>0,05
Her iki hasta grubu Toplamı (n=40)	IL-6	0,43	<0,01

Tablo VI: HbA1c ile Prokalsitonin korelasyonu

		Prokalsitonin	
		r	p
Diyabetik ayak bulunmayan D.M (n=20)	HbA1c	-0,25	>0,05
Diyabetik ayak bulunan D.M (n=20)	HbA1c	0,52	<0,05
Her iki hasta grubu Toplamı (n=40)	HbA1c	0,33	<0,05

Tablo VII: HbA1c ile IL-6 korelasyonu

		IL-6	
		r	p
Diyabetik ayak bulunmayan D.M (n=20)	HbA1c	-0,24	>0,05
Diyabetik ayak bulunan D.M (n=20)	HbA1c	0,47	<0,05
Her iki hasta grubu Toplamı (n=40)	HbA1c	0,39	<0,05

Tablo VII: Kontrol grubu sonuçları

Tablo VIII: Diyabetik ayak ülseri bulunmayan hasta grubu sonuçları

n	Adı- Soyadı	E/K	Yaş	AKŞ mg/dl	HbA1c %	IL-6 pg/ml	Prokalsitonin ng/ml	hs- CRP mg/L	ESR mm/saat	Lökosit
1	N.U	E	60	179	8,1	1,9	0,049	3,78	19	6440
2	Ö.F.S	E	55	248	10,1	1,9	0,019	5,28	17	8480
3	B.D	E	45	223	9,4	1,9	0,029	10,46	10	5370
4	Y.A	K	63	123	8,5	2,3	0,039	12,96	15	7890
5	G.B	K	57	157	7	1,9	0,019	5,69	22	7920
6	F.K	E	54	158	10,4	2,2	0,036	2,6	8	6330
7	G.Ö	K	67	172	7,5	9,6	0,055	14,53	107	9140
8	A.Ç	K	61	185	11,8	2,6	0,033	10,89	20	6020
9	S.S	K	40	304	11,2	1,9	0,019	21,48	35	7770
10	A.A	K	57	138	7,2	1,9	0,019	1,17	18	5130
11	İ.Z	E	54	370	10,4	2,2	0,071	4,99	25	6440
12	T.A	E	57	168	8	1,9	0,025	2,94	12	8070
13	M.H.D	E	70	155	9,7	1,9	0,04	0,3	40	8880
14	H.Ş	K	49	355	11,6	1,9	0,019	12,35	35	5770
15	Ş.H.D	E	60	134	8,5	10,2	0,046	14,47	62	10200
16	E.M	K	74	170	9,2	4,1	0,076	7,08	40	7700
17	E.Ç	K	70	95	7,2	1,9	1,633	26,82	75	8400
18	S.H	K	40	107	8,7	28,6	1,118	29,02	67	9400
19	N.B	E	50	289	9,3	7,9	0,065	24,04	56	8560
20	R.A	K	70	144	5,9	11,6	0,074	9,17	19	6800

Tablo IX: Diyabetik ayak ülseri bulunan hasta grubu sonuçları

TARTIŞMA

Diabetes mellitus, kalıtım ve çevre faktörleri arasındaki değişebilen karşılıklı etkilenmeler sonucunda meydana gelen bir sendromdur. Yaygın olarak rastlanan bir hastalık olup, karbonhidrat metabolizmasının heterojen ve primer bir hastalığıdır. Diyabetiklerin hastaneye yatış nedenlerinin yaklaşık % 50'si kronik komplikasyonlardır; bu durum yüksek tedavi maliyetleri ve artmış iş gücü kaybıyla sonuçlanmaktadır. Ayak ülserleri ve amputasyonlar diyabetik hastalarda morbidite ve yeti kaybının ana sebebidir.

Prokalsitonin (PCT), sağlıklı insanların plazmasında saptanamayan (<0,05 ng/ml), ağır viral infeksiyonlarda, otoimmün hastalık ve pankreatit gibi infeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklarda plazmada hafif-orta derecede olarak nitelendirilecek (<1,5 ng/ml) düzeyde saptanan bir kalsitonin prohormonudur. Buna karşın ağır bakteriyel, paraziter ve fungal infeksiyonlarda 1.5 ng/ml'nin üzerinde artış görülmektedir (6). IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu CRP, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar (8). C-reaktif protein (CRP) infeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi bir çok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir. Karaciğerde interlökin-6'nın kontrolü altında sentezlenir.

Diabetes mellitusun akut faz yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabette sialik asid, α -1 asid glikoprotein, CRP, serum amyloid A gibi akut faz reaktanlarının ve mediatör sitokin IL-6'nın artmış olduğu gösterilmiştir (91). Prokalsitoninin de bir akut faz reaktanı olduğu düşünülmektedir (6).

Çalışmamızda serum prokalsitonin, hs-CRP ve IL-6 düzeyleri komplikasyon bulunmayan diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre sırasıyla ileri düzeyde ve anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Spranger ve arkadaşları tip 2 diyabetin gelişiminde sitokinlerin rolünü araştıran prospektif çalışmalarında dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin tip 2 diyabetin gelişimini modifiye ettiklerini ileri sürmüşlerdir. IL-6 ve IL-1'in beraber yükselmesinin diğer faktörlerden bağımsız olarak tip 2 diyabet gelişim riskini arttırdığını ifade etmişlerdir (92). Bizim çalışmamızdaki IL-6'ya ilişkin veriler bu sonuçlara benzerlik göstermektedir. Bu bilgiler tip 2 diyabet patogenezinde subklinik bir inflamatuvar reaksiyonun rolü olduğunu kuvvetli olarak desteklemektedir.

Minakami ve arkadaşları, 25 Kawasaki hastalığı bulunan, 17 bakteriyel infeksiyon geçirmekte olan, 10 sistemik otoimmün hastalığı bulunan, 17 viral infeksiyonlu ve 18 sağlıklı çocuk ile araştırma yapmışlar, Kawasaki hastalığı bulunan grup ile bakteriyel infeksiyon geçirmekte olan grupta diğer gruplara göre yüksek derecede prokalsitonin seviyeleri saptamışlardır. Kawasaki hastalığının ciddiyetini saptamada ve inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısında PCT'nin kullanışlı olabileceğini ifade etmişlerdir(93).

Schwenger ve arkadaşları 81 ANCA (anti nötrofil sitoplazmik antikor) pozitif vaskülitli hasta, 27 romatoid artritli ve 25 sistemik lupus eritematozuslu hastada, PCT değerlerini SLE ve romatoid artritli hastalarda 0,5 ng/ml, aktif ANCA pozitif hastalarda da 0,89 ng/ml olarak tesbit etmişlerdir(94).

Canbulat ve Özer, 86 tip 2 diyabetik hasta ile yaptıkları çalışmada hs-CRP düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulmuşlardır. (95)

Choi ve arkadaşları, bozulmuş glukoz toleransı bulunan yaşlı kadın hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek hs-CRP düzeyleri tesbit etmişlerdir(96).

Çalışmamızda, serum prokalsitonin, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri diyabetik ayak komplikasyonu bulunan diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre

anlamli yu'kse'k bulundu. Ayrıca, diyabetik ayak komplikasyonu bulunan hasta grubunda, bulunmayan gruba göre keza istatistiksel olarak anlamli bir yu'kse'klik saptandı.

Dehne ve arkadaşları, yanık yaralanmaları bulunan hastalarda serum IL-6 , prokalsitonin ve CRP düzeylerini yu'kse'k bulmuşlardır. %30 üzerinde yanık yüzeyi bulunan hastalarda 13.günden sonra prokalsitonin seviyeleri düşmeye başlarken, CRP düzeyleri değişmeden kalmıştır. Bu da prokalsitonin daha sensitif olduğunu göstermiştir (97).

Eren ve arkadaşları periferik ve koroner arter hastalığı olan hastalarda inflamasyona ve ateroskleroza işaretle plazma CRP, IL-6 ve prokalsitonin düzeylerini artmış olarak bulmuşlardır (98).

Remskar ve arkadaşları sol kalp yetmezliği bulunan, kardiyak resusitasyon yapılan veya bakteriyel infeksiyonu da bulunan miyokard enfarktüsü ge'çirmiş olan hastalarda prokalsitonin seviyesinin yu'kse'k olduğunu bildirmişlerdir (99).

Lorrot ve arkadaşları hastanede bakteriyel veya viral infeksiyon nedeniyle yatan 436 çocukta prokalsitonin, IL-6 ve CRP düzeylerini araştırmışlardır. Bakteriyel menenjitli ya da septisemili ocuklarda PCT düzeyi 41.3 ± 77.4 , viral infeksiyonlu çocuklarda $0,39 \pm 0,57$ ve lokalize bakteriyel infeksiyonlu çocuklarda $3,9 \pm 5,9$ ng/ml olarak saptanmıştır. 1 ng/ml veya zerindeki PCT değerlerinin bakteriyel-viral infeksiyon ayırımında CRP ve IL-6 dan daha iyi spesifite, sensitivite ve prediktif değere sahip olduğunu belirtmişlerdir(100).

Fu XB ve arkadaşları diyabetik ayak ülserli hastalarda yaralı dokuda IL-6 mRNA ekspresyonu düzeyini incelemişler ve artmış olduğunu saptamışlardır (101).

Upchurch ve arkadaşları 24' diyabetik ayak olan, 8'i diyabetik ayak bulunmayan diyabet hastası ve 7 tane de diyabet olmayan olgu (toplam 39

hasta) ile çalışma yapmış ve CRP düzeyini diyabetik ayak bulunan grupta diğer gruplara kıyasla yüksek bulmuşlardır (102).

Jirkovska ve arkadaşları 34 diyabetik ayaklı hasta ile 27 sağlıklı grup üzerinde CRP düzeyini araştırmışlar ve CRP düzeyini hastalarda ileri düzeyde anlamlı yüksek bulmuşlardır (103).

Mojiminiyi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada koroner kalp hastalığı bulunan tip 2 diyabet hastalarında, kalp hastalığı bulunmayan diyabetik kontrollere göre CRP düzeyini anlamlı yüksek bulmuşlardır. IL-6 düzeyinde anlamlı bir fark bulamamışlardır (104).

Coulon ve arkadaşları, subklinik komplikasyonu (retinopati, nefropati ve nöropati) bulunan ve bulunmayan tip 1 diyabetik 2 hasta grubu üzerinde CRP düzeylerini araştırmışlar, komplikasyon bulunmayan grubun CRP düzeyleri kontrol grubuna göre 3 kat yüksek bulunurken komplikasyon bulunan grubun CRP düzeyleri kontrole göre 5 kat yüksek saptanmıştır (105).

Çalışmamızda , prokalsitonin ve IL-6 ile hs-CRP ayrı ayrı korele edildiğinde, diyabetik ayak bulunmayan diabetiklerde ve tüm hasta grubumuzda (n=40) prokalsitonin ve IL-6 düzeylerinin hs-CRP düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Bu duruma karşılık, diyabetik ayak bulunan diabetiklerde prokalsitonin ve IL-6 ile hs-CRP arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Somech ve arkadaşları yaptıkları çalışmada prokalsitonin bir akut faz reaktanı olarak CRP ile ileri düzeyde anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (106).

Zarka ve arkadaşları alt solunum yolu infeksiyonu bulunan 49 hastada yaptıkları çalışmada Prokalsitonin ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır(107).

Luzzani ve arkadaşları 70 yoğun bakım hastasında bir araştırma yapmışlardır. Prokalsitonin ve CRP arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır (108).

Çalışmamızda HbA1c ile prokalsitonin ve IL-6 arasında da diyabetik ayak bulunan diyabetiklerde ve tüm hasta grubunda(n=40) pozitif yönde korelasyon bulundu. Buna karşın; diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellitus hastalarında HbA1c ile prokalsitonin ve IL-6 arasında böyle bir korelasyon bulamadık. Bu sonuç bize komplikasyon gelişen diyabetik hastalarda HbA1c'nin inflamasyon belirteçleri ile daha çok ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Mojiminiyi ve arkadaşları koroner arter hastalığı olan 106 diyabetik hastada CRP ve IL-6 ile HbA1c arasında korelasyon analizi yapmışlar ve sadece IL-6 ile HbA1c arasında korelasyon saptamışlardır(104). Bu bulgu bizim çalışmamız ile uyumlu gözükmektedir.

Gustavsson ve Agardh , 314 koroner anjioplasti (66'sı diyabet hastası) yapılan hastalarda inflamasyon belirteçlerini ve HbA1c düzeylerini araştırmışlardır. Diyabetik hastalarda bütün inflamasyon belirteçlerini yüksek bulmuşlardır. Diyabet bulunmayan hastalarda da albumin hariç diğer inflamasyon belirteçleri HbA1c ile yüksek düzeyde korele bulunmuştur(109).

Çalışma bulgularımız, prokalsitoninin de IL-6 ve CRP gibi akut faz yanıtta rolü olan bir protein olduğunu düşündürmektedir. Yine çalışmamızda prokalsitonin, IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin tip 2 diyabet hastalarında yüksek bulunması tip 2 diyabetin patogenezinde inflamasyonun önemli bir etken olabileceği hipotezini doğrulamaktadır. Ayrıca diyabetik ayak bulunan diyabetli hasta grubumuzda prokalsitonin düzeyinin kontrol grubuna göre IL-6 ve hs-CRP ye kıyasla daha fazla artmış bulunması inflamasyon şiddeti ile prokalsitoninin daha iyi bir ilişki gösterdiği sonucunu doğurmaktadır. Diyabetik ayak komplikasyonu gelişmiş hastalarda prokalsitonin ile hs-CRP arasında korelasyon bulunamadığı için, prokalsitonin hs-CRP ye göre inflamasyonun ciddiyeti ve organ disfonksiyonu ile daha fazla ilişkili görülmektedir.

Diyabetik ayak komplikasyonu gelişmiş hasta grubunda HbA1c ile prokalsitonin düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanması

serum prokalsitonin düzeyleri araştırılmasının diabetes mellitusta metabolik kontrolü ve komplikasyon gelişim riskini gösteren bir kriter olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Prokalsitonin hakkında şu anki bilgiler onun immünolojik fonksiyonları değiştirebileceğini ve mikrosirkülasyonu ve vazomotiliteyi etkileyebileceğini bildirmektedir. Hali hazırda prokalsitoninin klinikte geniş çaplı kullanımı zaman ve maliyet yönünden kısıtlanmaktadır ki bunlar da otomasyon ile azaltılabilecektir. Ayrıca, prokalsitonine ilişkin spesifik etkilerin tesbit edilmesi için yeterli sayıda biyolojik aktif test materyaline, prokalsitonin spesifik reseptörlerin tanımlanmasına ve kapsamlı eksperimental çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Diabetes mellitus, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Yapılan yeni araştırmalar diabetes mellitusun akut faz yanıt ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Diyabetiklerin hastaneye yatış nedenlerin yaklaşık %50'si komplikasyonlardır. Ayak ülserleri ve amputasyonlar diyabetik hastalarda morbidite ve yeti kaybının ana sebebidir. Çalışmamızda diyabetik ayak komplikasyonu bulunan ve bulunmayan diabetes mellitus hastalarında serum prokalsitonin, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri ve akut faz yanıt arasındaki ilişki değerlendirildi; bu ilişkinin diabetes mellitus ve diyabetik ayak komplikasyonunun gelişimi ve prognozunda faydalı olup olmayacağı araştırıldı.

Serum prokalsitonin ve hs-CRP düzeyleri komplikasyon bulunmayan diyabetik hasta grubunda (n=20) kontrol grubuna (n=20) göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$). Serum IL-6 düzeyleri komplikasyon bulunmayan diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Prokalsitonin, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri diyabetik ayak komplikasyonu bulunan diyabetik hasta grubunda (n=20) kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$). Ayrıca, diyabetik ayak komplikasyonu bulunan hasta grubunda, bulunmayan gruba göre keza istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda , prokalsitonin ve IL-6 ile hs-CRP ayrı ayrı korele edildiğinde, diyabetik ayak bulunmayan diabetiklerde ve tüm hasta grubumuzda (n=40) prokalsitonin ve IL-6 düzeylerinin hs-CRP düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Bu duruma karşılık, diyabetik ayak bulunan diyabetiklerde prokalsitonin ve IL-6 ile hs-CRP arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

HbA1c ile prokalsitonin ve IL-6 arasında da diyabetik ayak bulunan diyabetiklerde ve tüm hasta grubunda(n=40) pozitif yönde korelasyon

bulundu. Buna karşın; diyabetik ayak bulunmayan diabetes mellitus hastalarında HbA1c ile prokalsitonin ve IL-6 arasında böyle bir korelasyon saptanmadı.

Çalışma bulgularımız, prokalsitoninin de IL-6 ve CRP gibi akut faz yanıtta rolü olan bir protein olduğunu düşündürmektedir. Yine çalışmamızda prokalsitonin, IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin tip 2 diyabet hastalarında yüksek bulunması tip 2 diyabetin patogeneğinde inflamasyonun önemli bir etken olabileceği hipotezini doğrulamaktadır. Ayrıca diyabetik ayak bulunan diyabetli hasta grubumuzda prokalsitonin düzeyinin kontrol grubuna göre IL-6 ve hs-CRP ye kıyasla daha fazla artmış bulunması inflamasyon şiddeti ile prokalsitoninin daha iyi bir ilişki gösterdiği sonucunu doğrulamaktadır. Diyabetik ayak komplikasyonu gelişmiş hasta grubunda HbA1c ile prokalsitonin düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanması serum prokalsitonin düzeyleri araştırılmasının diabetes mellitusta metabolik kontrolü ve komplikasyon gelişim riskini gösteren bir kriter olarak kullanılabileceğini bize düşündürmektedir.

Prokalsitoninin biyokimyasal ölçümündeki teknik zorluklar ve yüksek maliyetler klinikte geniş çaplı kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca, prokalsitonine ilişkin spesifik etkilerin tesbit edilmesi için yeterli sayıda biyolojik aktif test materyaline, prokalsitonin spesifik reseptörlerin tanımlanmasına ve kapsamlı eksperimental çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997 ;20(supp.1):1183-97.
- 2.Reiber GE. Epidemiology of foot ulcers and amputation in the diabetic foot. In:Levin and O'neil's The Diabetic Foot. .St Louis, CV Mosby,6th ed,2001,pp 13-32.
- 3.Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. Clin Infect Dis 1997;25:1318-26.
- 4.Ulusoy S, Arda B, Bayraktar F. 228 Diabetik Ayak infeksiyonları 179 olgunun değerlendirilmesi. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 2000; 4:5 sayfa :220-228 .
- 5.Armstrong DG, Lavery LA, Qubedaux TL, Walker SC. Surgical morbidity and the risk of amputation due to infected puncture wounds in diabetic versus nondiabetic adults.Arch intern med 1998;158:289-292.
6. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. International Journal of Antimicrobial Agents 2002;20: 1-9.
- 7.Pepys MB. The acute phase response and C-Reactive Protein, Weatherall DJ et al.editors.Oxford textbook of medicine . 3rd edition, Oxford University press, 1995;1527-33.
- 8.Burtis C.A : Tietz textbook of clinical chemistry . third editon.1999.
- 9.Report of the expert commitee on the diagnosis and classification of the diabetes mellitus. Diabetes Care 2001;24 supplement 1 american diabetes association recommendations.
10. Sacks D.Karbonhidratlar .In: Burtis C.A ,Ashwood E.R Tietz fundamentals of clinical chemistry, Sacks D . fifth edition.2005.p.427-462.
- 11.Altuntaş Y.Diabetes mellitus tanısı ve sınıflaması.In:Yenigün M.Her Yönüyle Diabetes Mellitus.2nd ed.istanbul:Nobel kitabevi;2001.p.51-63.

12. The Diabetes and Complication Trial Reserch Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes. Dermendez G, Nodas J, Sa'pi Z: Lipoblastoma-Like lipatrophy inducet by human insülin: Morphological evidence korlocal dedillereution of adipocysts?. Diabetologia 200;954.
13. Yenigün M, mikro ve makroanjyopatiler: Kardiovasküler diabet. Edt. Yenigün M., İ.Ü Basımevi İstanbul, 546-584.
14. Kilo C.: Value of glukose control in preventing complications of diabetes. American J. Med 1985. August 23. Vol.79, p.33-37.
15. Gilligan JP, Spector S. Synthesis of collagen in cardiac and vascular walls. Hypertension 1984; 6 (suppl III):11144-9.
16. Yenigün M., Diabetes mellitusun geç komplikasyonları , Her yönüyle diabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel tıp kitapevi, 1995, İstanbul, 546-584.
17. Herman IM, D'amore PA.. Microvascular pericytes contain muscle and nonmuscle actins. J Cell Biol 1985; 101:43-52.
18. Farquhar MG. The glomerular basement membrane :a selective macromolecular filter. In: Hay Ed, ed. Cell biology of extracellular matrix. New York : Plenum ,1981:335-78.
19. Brown MS, Goldstein JL, Fredrickson DS, Familial type 3 hyperlipoproteinemia (dsybetalipoproteinemia) (The Metabolic Basis of İnherited Disease) Stanbury JB. Mcgraw-Hill, 1978, s.655-671
20. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. Diabetes 1999;48:1-9
21. Dunlop M. Aldose reductase and the role of polyol pathway in diabetic nephropathy. Kidney Int 2000;58(suppl 77):S3-S12.
22. Giugliano D, Paolisso G, Ceriello A. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes care 1996;19(3):257-267

23. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int* 2000;58(suppl 77):S26-S30.
24. Yabe-Nishimura C. Aldose reductase in glucose toxicity: a potential target for the prevention of diabetic complications. *Pharmacol Rev* 1998;50:21-33.
25. Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2000;28(12):1708-1716.
26. Bierhaus A, Hoffman MA, Ziegler R, Mawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998;37:586-600.
27. Hudson BI, Hoffman MA, Bucciarelli L, Wendt T, Moser B, Lu Y, Gu W, Stern DM, D'Agati V, Yan SD, Yan SF, Grant PJ, Schmidt AM. Glycation and diabetes: The RAGE connection. *Curr Sci* 2002;83(12):1515-1521.
28. Miyata T, Kurukawa K, De Strihou CVY. Advanced glycation and lipoxidation end products: Role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1744-1752.
29. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end products : A review. *Diabetologia* 2001;44:129-146.
30. Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products ,their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes metab* 2001;27:535-542.
31. Bursel SE, King GL. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45:169-182.
32. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859-866.
33. Sayeski PP, Kudlow JE. Glukoz metabolism to glukosamin is necessary for glukose stimulation of transforming growth factor alfa gene trandcription. *J Biol Chem* 1996;271:15237-15243.
34. Hawkins M, Bazilai N, Liu R, et al. Role of glukosamine pathway in fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 1997;99:2173-2182.

35. Hart GW. Dynamic O-linked glycosylation of nuclear and cytoskeletal proteins. *Annu Rev Biochem* 1997;66:315-335
36. Brownlee M, Aiello LP, Friedman E, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJM. Complications of diabetes mellitus. IN: PR Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS polonsky (Eds), Williams textbook of endocrinology, W.B.Sounders, Philadelphia, 2003:1510-1522.
37. Knight RJ, Koefoed KF, Schelbert HR, Buxton DB. Inhibition of glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase in post ischaemic myocardium. *Cardiovasc Res* 1996;32:1016-1023
38. Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett* 1997;416:15-18.
39. Manna SK, Zhang HJ, Yan T, et al. Overexpression manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-B and activated protein-1. *J Biol Chem* 1998;273:13245-13254.
40. Boulton AJM. Foot problems in patients with diabetes mellitus. In Pickup JC, Williams G Eds. *Textbook of Diabetes*. Vol 2. Second edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:58.1-58.20.
41. Reiber GE, Pecoraro RE. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case-control study. *Ann Intern Med* 1992;117:97-105.
42. Reiber GE. Diabetes foot care : Financial implications and practical guidelines. *Diabetes care* 1992;15 (supp 1):29-31.
43. Reiber GE, Smith DG. Casual pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes care* 1999;22(1):157-162.
44. Kalani M, Östergren J . Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes care* 1999;22:147-151.
45. Pecoraro RE, Reiber GE. Pathways to diabetic limb amputation: Basis for prevention. *Diabetes care* 1990;13:513-521.
46. Wagner FW. Algorithms of diabetic foot care. In Levin ME , Ol Neil LW Eds. *The diabetic foot*. 2nd Edition. St Louis: Mosby year book, 1983:291-302.
47. Gavin LA.. A comprehensive approach to sidestep diabetic foot problems. *The endocrinologist* 1993;3:191.
48. Harkless L, Boulton AJM . The diabetic foot. In DeFronzo RA Ed. *Current therapy of diabetes mellitus*. USA: Mosby-Year Book Inc, 1998:195-200.
49. Gilmore JE, Allen JA.. Autonomic function in neuropathic patients with foot ulceration. *Diabetes care* 1993;16:61-67.

50. Edmonds ME, Nicolaides KH. Autonomic neuropathy and diabetic foot ulceration. *Diabet med* 1986;3:56-59.
51. Logerfo FW, Gibbons GW. Vascular disease of the lower extremities in diabetes mellitus: Etiology and Management. In Kahn CR , Weir GC Eds. *Joslin's Diabetes Mellitus* . 15 th edition . USA: Lea and Febiger, 1994:970-975.
52. Abbott RD, Brand FN . Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study. *AM J Med* 1990;88:376-381.
53. Siitonen OI, Niskanen LK . Lower extremity amputation in diabetic and non-diabetic patients: A population based study in eastern Finland. *Diabetes care* 1993;16:16-20.
54. Boulton AJM, Hardisty CA.: Dynamic foot pressure and other studies as diagnostic and management aids in diabetic neuropathy. *Diabetes care* 1983;6:26-33.
55. Fernando DJS, Mason A.. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 1991;14:8-11.
56. Veves A, Murray HJ. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure : A prospective study. *Diabetologia* 1992;35:660-663.
57. Young MJ, Cavanagh PR. The effect of callus removal on dynamic plantar foot pressures in diabetic patients. *Diabetic Med* 1992;9:75-77.
58. Levin ME. The Diabetic Foot. In Bardin CW Edit. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. Sixth Edition . USA : Mosby, 1997:486-440.
59. Wheat LJ, Allen SD. Diabetic foot infections: Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986; 146:1935-1940.
60. Lipsky BA, Pecoraro RE. The Diabetic Foot : Soft tissue and bone infection. *Infects Dis Clin North Am* 1990;4:409-432.

61. Levin ME. Preventing amputation in the patient with diabetes. *Diabetes care* 1995; 18(10):1383-1394.
62. Unger RH, Foster DW. Diabetic Foot Syndrome. In Wilson JD, Foster DW Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9 th Edition. USA: W.B.Sounders Company, 1998:1017-1018.
63. Newman LG, Waller J. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers: Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with m111oxyguinolone. *JAMA* 1991;266:1246-1251.
64. Shaw JE, Boulton AJM. Charcot Neuropathy. *The foot* 1995; 5:65-70.
65. Habershow G. Foot lesions in patients with diabetes: Cause, prevention and treatment. In Kahn CR, Wein GC Eds *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th Edition. USA: Lea and Febiger, 1994:962-969.
66. Damcı N, Ersanlı Z. Skin and connective tissue disorders in diabetes mellitus. *Diabetes Reviews International* 1996; 5(1):9-12.
67. Becker KL, Nysten ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: Structure, Molecular Biology, and Actions. *Principles of Bone Biology*. Academic press inc.1996;471-4.
68. Meissner M. Procalcitonin: A new,innovative infection parameter; biochemical and clinical aspects. 3 rd revised and extended Ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,2000:9.
69. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bojuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
70. Bracq S, Machason M. Calcitonin gene expression in normal human liver. *Febs* 1993;331:14-8.
71. Oberhoffer M, Vogelsang H, Jager L, Reinhart K. Katalcalcin and Calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicates intracellular procalcitonin content. *J Crit Care* 1999;14:29-33.

72. Becker KL, Gazdar AF. The pathophysiology of pulmonary calcitonin. The endocrine lung in health and disease. WB Saunders, Philadelphia 1984.
73. Nylen E, O'neill WJ, Jordan MH, Snider R, Moore CF, Lewis MS. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992;24:439-42.
74. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolisaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134:49-55.
75. Hergert M, Lestin HG, Scherkus M, Brinker K, Klett I, Stranz G. Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin Lab* 1998;44:659-70.
76. Brunkhorst FM, Clark AL, Forcki ZF, Anker SD. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation . *Int J Card* 1999;72(3):3-10.
77. Eberhard OK, Langefield I, Kuse E ,Brunkhorst FM, Kliem V, Schlitt HJ . Procalcitonin in the early phase after renal transplantation-Will it add to diagnostic accuracy? *Clin T ransplant* 1998;12:206-11.
78. Flischhack G, Cipic D, Kanbeck I, Ngambpolo D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-A sensitive marker of severe infections in neutropenic patients. 3rd Int Synp on febrile neutropenia Brussels, Dec10-13 1997.
79. Meisner M. Procalcitonin : A new, innovative infection parameter; biochemical and clinical aspects. 3th ed. Georg Thieme Verlog.2000:1-196.
80. Wanner G, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28:950-7.

81. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Küssner C, Thiede A.. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998;15:260-5.
82. Abbas AK ,Lichtman AH, Pober JS.: *Cellular and Molecular Immunology*.2nd ed. Philadelphia ,W.B.sounders, 1994.
83. Callard R, Gearing A,: *The Cytokine Facts Book*. Orlando , Academic Pres , 1994.
- 84.Hirano T, Kishimoto T. Interleukins 4, 5and 6.in: Lachman PJ, Peters DK, Rosen FS ,Walport MJ (Eds). *Clinical aspects of immunology*. Boston: Blackwell scientific publications, 5th edition 1993:299-313.
85. Elgert KD. *Immunology: understanding the Immun System*. New York , Wiley-Liss, 1996.
86. Seymour GJ, Savage NW ,Walsh LJ : *Immunology : An Introduction for the Health Scienses*. McGraw-Hill, 1995.
87. Hopken U, Mahr M, Struber A, : Inhibition of interleukin 6 synthesis in an animal model at septic shock by anti-c5a monoclonal antibodies. *Eur. Immunol* 1996; 26:1103-1109.
88. Shibayama H, Tagawa S, Hattori H.:. Inteurleukin 6 inhibits the chemotaxis of human malignant plazma cell lines. *Br. J.Haematol*1996;93:534-541.
- 89.Cumberbatch M, Dearman RJ, Kimber I.: Constitutive and Inducible expression of interleukin 6 by Langerhans cells and lymph node dendritic cells. *Immunology*1996; 87:513-518.
- 90.Gaspari AA ,Sempowski GD, Chess P.: Human epidermal keratinocytes are induced to secrete interleukin 6 and co-stimulate t lymphocyte proliferation by a CD40 dependent mechanism. *Eur.J. Immunol* 1999;26:1371-1377.
- 91..J.C Pickup, M.B. Mattock, G.D.Chusney, D.Burt, NIDDM as a disease of the Innate immune system: Association of acute-phase reactants and IL-6 with metabolic syndrome X, *Diabetologia* 40(1997):1286-1292.

92. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffman K, Bergman M.M, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-postdam study. *Diabetes* 2003;52:812-7.
93. Minakami, Takeshi T, Masahika K, Yoshinari I, Kunusiha K, Hirokazu K et al. Serum procalcitonin in patients with kawasaki disease. *Journal of infection* 2004;48:199-205.
94. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998;26:274-6.
95. Canbulat C, Özer E.M. Tip 2 diabetes mellitus'ta yüksek duyarlı c-reaktif protein düzeyi ile insülin direnci ilişkisinin değerlendirilmesi. *Diabet bilimi* 2004;2:25-27.
96. Choi K.M, Lee J, Lee K.W, Seo J.A, O.H J.H, Kim S.G. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF α and IL-6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes research and clinical practise*.2003.
97. Dehne M, Sablotzki A, Hoffman A. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 2002;28:535-542.
98. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler thromb vasc biol*.1999;19(10):2355-63.
99. Remskar M, Horvat M, Hojker S, Noc M. Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction. *Wien klin wochenschr*.2002;28:114:205:10.
100. Lorrot M, Moilin F, Coste J. Procalcitonin in pediatric emergencies: comparison with CRP, IL-6 and interferon alfa in the

- differentiation between bacterial and viral infections. *Presse Med* 2000;29(3):128-34.
- 101.Xb Fu, Yang Y.H, Sun TZ. Transforming growth factor beta 1 and IL-6 mRNA expression in wound tissues of patients with diabetic ulcers. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi*.1999;13;259-62.
- 102.Upchurch GR, Keagy BA, Johnson G JR. An acute phase reaction in diabetic patients with foot ulcers. *Cardiovasc surg*.1997;5(1):32-6.
- 103.Jirkovska A, Fejfarova V, Hosovaj. Analysis of the inflammation reaction and selected indicator immunity in patients with an infected diabetic ulcer. *Cas Lek Cesk*.2002;141(5):483-6.
- 104.Mojiminiyi O.A, Abdella N, Moussa M.A. Association of CRP with coronary heart disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practise* 2002;58:37-44.
- 105.Coulon J, Willems D, Dorchy H. Increase in CRP plasma levels during diabetes in infants and young adults. *Presse Med*.2005;29:89-93.
- 106.Somech R, Zakuth V, Assia A, Jurgenson U, Spirer Z. Procalcitonin correlates with c-reactive protein as an acute phase reactant in pediatric patients. *Isr Med Assoc*.2000;2:147-50.
- 107.Zarka V, Valat C, Lemarie E, Boissinot E, Carre P, Besnard JC et al. Serum procalcitonin and respiratory tract infections. *Rev Pneumol clin*.1999;55(6):365-9.
- 108.Luzzani A, Polati E, Dorizzi R. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *crit care med*.2003;31(6):1737-41.
- 109.Gustavsson CG, Agardh CD. Markers of inflammation in patients with coronary artery disease are also associated with glycosylated haemoglobinA1c within the normal range. *Eur heart j*.2004 ;25(23):2120-4.