

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu ve Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mübin HOŞNUTER

**DİYABETİK AYAK OLGULARINDA SERUM YKL-40,
PENTRAKSİN-3 VE NGAL DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SOYSAL BAŞ

2015-İZMİR

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince her açıdan yetişmemde emekleri olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Mübin HOŞNUTER'e, Doç. Dr. Dağhan IŞIK'a, Doç. Dr. Önder KARAASLAN'a, Doç. Dr. Erhan SÖNMEZ'e, Op. Dr. Meltem AYHAN ORAL'a, Yard. Doç. Dr. Mustafa DURĞUN'a, Op. Dr. Murat TÜZÜNER'e derin saygı ve şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Berber çalışma fırsatı bulduğum Op. Dr. Deniz Bilgen CAN'a, Op. Dr. Cem ASLAN'a, Op. Dr. Ali GÖRAL'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Recep SÜTÇÜ'ye, araştırma görevlileri Dr. Huriye ERBAK YILMAZ'a, Dr. Gül Zakire SARAÇ'a, Dr. Alperen Halil İHTİYAR'a, Radyoloji Anabilim Dalından Uzm. Dr. Bilge İNCE BİRİCİK'e e teşekkür ederim.

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Esin ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Son olarak, beni yetiştiren, her zaman yanımda olan ve üzerimdeki haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim *canım anneme, babama ve ablama* sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Soysal BAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİ.....	2
2.1. Diyabetes Mellitus	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Diyabet Tanısı.....	2
2.1.4. Diyabetin Komplikasyonları.....	3
2.2. Diyabetik Ayak	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.3. Patofizyoloji.....	4
2.2.4. Diyabetik Nöropati.....	6
2.2.5. Periferik Arteriyel Hastalık.....	8
2.2.6. Diyabetik Nöroartropati (Charcot Ayağı)	10
2.2.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu	11
2.2.8. Osteomyelit	12
2.2.9. Sınıflama	13
2.2.10. Tedavi	19
2.3. YKL-40	20
2.4. PENTRAKSİN-3	21
2.5. NGAL	23
3. MATERYAL ve METOD	26
3.1. Laboratuvar İncelemeleri	27
3.2. Doppler USG İncelemesi	28
3.3. İstatistiksel Metod.....	29
4. BULGULAR.....	30

5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	44
ÖZET	52
SUMMARY	53
KAYNAKLAR.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP: Adenozin Difosfat

ABI: Ankle Brachial İndex

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

DSSP: Distal Simetrik Sensorimotor Polinöropati

eNOS: Nitric Oxide Synthase

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ECM: Ekstraselüler Membran

FGF: Fibroblast Growth Factor

IFN: Interferon

IL: Interleukin

ILGF: Insulin Like Growth Factor

MMP: Matrix Metalloproteinase

MR: Manyetik Rezonans

NO: Nitrik Oxide

NF: Nuclear Factor

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAH: Periferik Arteriyel Hastalık

PTX-3: Pentraksin-3

SAP: Serum Amiloid Protein

TNF: Tumor Necrosis Factor

TGF: Transforming Growth Factor

TIMPs: Tissue Inhibitors Of Metalloproteinase

USG: Ultrasonografi

1.GİRİŞ

Diyabetik ayak, diyabetin kronik komplikasyonları sonucu oluşan ciddi bir problemdir. Hayat kalitesini bozmakta, yaşam süresini kısaltmakta, uzun tedavi süresi ve ileri evrede hospitalizasyon gerektiren, ülke ekonomisine yükü yadsınamayacak ölçüde büyük olan kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Diyabetik ayağın patogenezinin kompleks ve klinik prezentasyonunun değişken olması sebebiyle erken dönemde bilinçli bir uzman değerlendirmesi gerektirmektedir. Multidisipliner yaklaşım gereken diyabetik ayakta hasta bilinçlendirilmesi, enfeksiyon yönetimi, periferik iskemi ve nöropatinin önlenmesi, anormal basınç dağılımını düzenlenmesi gerekmektedir. Buna rağmen patolojik sürecin tam olarak anlaşılammış olması, hasta ve ilgili branşlar arasındaki iletişim eksikliği diyabetik ayakta morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Uygun şekilde yönetilmeyen tedavisiz hastalar amputasyon riski ile karşı karşıyadır. Dünyada 30 saniyede bir diyabete bağlı olarak alt ekstremitte amputasyonu yapılıyor olması konunun ciddiyetini ortaya koymaktadır (1).

Diyabetik ayakta erken tanı ve prognoz hakkında bilgi verecek markırın bulunması uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Böylelikle yaşam kalitesinin arttırılmasına, morbidite artışının azaltılmasına, yüksek tedavi maliyetleri ve alt ekstremitte amputasyonuna gidişin önüne geçilecektir.

Bu çalışma ile diyabetik ayak olgularında prognoz hakkında bilgi verebileceğini düşündüğümüz bazı markırların çalışılması planlanmıştır. Farklı evrelerdeki diyabetik ayak olgularında serum YKL-40, Pentraksin-3, NGAL seviyelerinin hastalık prognozunu belirlemedeki etkisi amaçlanmıştır. Ayrıca daha önce diyabetik ayak olgularında çalışılmamış bu markırların farklı evrelerdeki diyabetik ayak olguları için erken tanı göstergesi olarak kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİ

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabetes Mellitus (DM) vücutta insülinin eksikliği, tam yokluğu ya da insüline karşı gelişen direnç nedeniyle oluşan kronik endokrin bir hastalıktır. Glukoz metabolizmasının bozulması, glisemi değerlerinin yükselmesine yol açmakta ve yüksek glisemi değerleri de uzun dönemde çeşitli mekanizmalar aracılığıyla birçok doku ve organda hasar oluşturmaktadır (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

DM tüm dünyada sık görülen kronik hastalıklardan biridir. 2002'de ülkemizdeki prevalansı % 7.2'dir. 2009 yılında dünyadaki prevalansı % 6.4 olup gelişmekte olan ülkelerde diyabetik hasta sayısında 2010 - 2030 yılları arasında % 69, gelişmiş ülkelerde ise % 20 artış olacağı tahmin edilmektedir (3,4).

2.1.3. Diyabet Tanısı

Diyabet tanısı 3 şekilde konulmaktadır:

1. Poliüri, polidipsi ve zayıflama gibi, diyabetin klasik semptomlarını gösteren bir kişide, herhangi bir zamanda bakılan plazma şekerinin % 200 mg veya üzerinde olması.
2. En az sekiz saatlik açlıktan sonra bakılan plazma şekerinin 2 kez % 126 veya üzerinde olması.
3. 75 gr glukoz ile uygulanan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. Saatteki plazma şekerinin % 200 mg ve üzerinde olması (2).

2.1.4. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere başlıca ikiye ayrılmaktadır:

1. Akut komplikasyonlar

- a. Hipoglisemi koması
- b. Diyabetik ketoasidoz
- c. Hiperosmolar non-ketotik koma

2. Kronik komplikasyonlar

a. Makrovasküler komplikasyonlar

- i. Koroner arter hastalığı
- ii. Periferik vasküler hastalık
- iii. Serebrovasküler hastalık

b. Mikrovasküler komplikasyonlar

i. Göz

1. Retinopati (proliferatif/non-proliferatif)
2. Makuler ödem

ii. Nefropati

iii. Nöropati

1. Sensöriyel ve motor (mono/polinöropati)
2. Otonom

“Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışma Grubu” yoğun insülin tedavisi ve başarılı glisemik kontrolün diyabete bağlı komplikasyon gelişme riskini ve komplikasyonların şiddetini azalttığını göstermiştir(5).

2.2. Diyabetik Ayak

2.2.1. Tanım

Diyabetik ayak, direkt olarak diyabetes mellitus veya diyabetin uzun dönem komplikasyonları sonucunda oluşan patolojilere bağlıdır. Ayak problemleri, hastanede kalış süresini diyabetin diğer uzun dönem komplikasyonlarından daha fazla etkilemektedir.(6)

2.2.2. Epidemiyoloji

Diyabetik ayak tip 1 ve tip 2 diyabette görülmekle birlikte bu hastalarda hayat boyu ayak ülseri gelişme riski % 25'dir (1). Kuzey batı İngiltere'de 10.000'den fazla diyabetik hastanın % 5'inde hayatlarının bir döneminde diyabetik ayak geliştiği saptanmış ve gerçek insidansı % 2.2 olarak belirlenmiştir (7). Yapılan başka bir çalışmada ise diyabetli hastaların % 15'i yaşamlarının bir döneminde diyabetik ayak ülseriyle karşılaştığı ve yıllık insidansının % 1-4, prevalansının ise % 5-10 olduğu belirtilmiştir (8,9). Bunun yanında diyabetik ayak travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının en sık sebebidir (10).

2.2.3. Patofizyoloji

Diyabetik ayak ülserlerinin çoğu travma ile tetiklenmekte, intrinsik ve ekstrinsik faktörler sebebiyle kolayca kronik yaraya dönüşebilmektedir. Ekstrinsik faktörler; nöropati, iskemi (mikrovasküler ve makrovasküler hastalık) ve enfeksiyonu içerir. İntrinsik faktörler ise kusurlu lökosit fonksiyonu, büyüme faktörlerinin ve ekstraselüler matriks'in anormal üretimi, düşük fibroblast aktivitesi, aşırı veya dengesiz yara proteazlarının üretimini içerir (11) (Şekil 1).

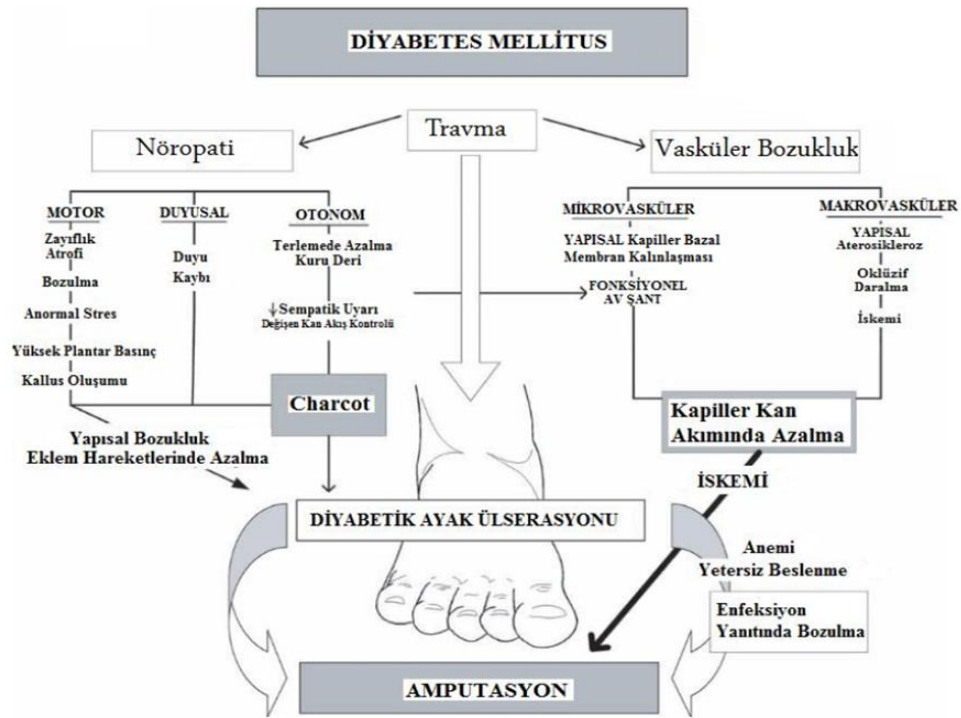
Diyabete bağlı periferik otonomik hasar, azalmış inflamtuvar cevap ve bozulmuş yara iyileşmesi ile birlikte küçük damarların nörojenik kontrolünü bozar (12,13).

Prekapiller vazokonstriksiyon kaybı sonucu arteriovenöz şant artar, venöz basınç yükselir ve cilt kapillerlerinin akımı yavaşlar. Ayrıca küçük damarlardaki intravasküler basınç artımı sonucu ödem artar. Ödem sensöriyal nöropati, travma ve enfeksiyon riskini artırır (14).

Diyabette atereoskleroz genellikle diz altında simetrik ve multisegmental olarak büyük damarlarda görülmekle birlikte ayaktaki küçük damarlar ve arteriyoller korunma eğilimindedir (15). Ancak bazal membran kalınlaşması ve anormal endotelial disfonksiyon kapiller trombozu kötüleştirmekle birlikte nörolojik kontrolü de bozmaktadır (16).

Enfeksiyon nadiren diyabetik ayak ülserlerine neden olur ancak kolaylıkla var olan ülseri komplike eder (17). Kronik yaraların bakteriler tarafından kolonize olması sonucu, bakteriler ECM (ekstraselüler membran) proteinlerine bağlanarak koruyucu polisakkarit tabakası oluştururlar. Oluşan bu biyolojik yükün yara iyileşmesini hangi noktada bozduğu net değildir ve bazen bakterilerin yara iyileşmesini tetiklediği bilinmektedir. Ancak süperenfeksiyon sonucu tekrarlayan doku hasarı nötrofilik vaskülitini indüklemektedir (18).

Diyabetik ayakta TGF- β_3 ve ILGF-1 anormal ekspresyonu görülmektedir (19,20). Bunun yanında FGF-2 ve büyüme faktörlerinin glikolizasyonu tirozin kinaz reseptörlerine bağlanmasını ve reseptör bağımlı sinyal yolağının aktivasyonunu azaltır (21). Ayrıca büyüme faktörleri ve sitokinler ECM proteinleri, albümin ve fibrinojen gibi makromoleküllere bağlanarak ekstraselüler boşluğa sızar (22). TGF- β_1 'in dermisteki prekapiller fibrin tıkaçlara bağlandığı bilinmektedir (23). Sonuç olarak ekstraselüler boşluğa sızan büyüme faktörleri alfa-2 makroglobulin tarafından parçalanmaktadır. Akut yaralardaki doku sıvısının invitro ortamda endotel hücrelerinin, keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu indüklediği gösterilse de kronik yaralarda anjiogenezi ve proliferasyonu azaltmaktadır (24,25). Defektif fibroblastlara bağlı olarak granülasyon dokusunun formasyonu ve büyüme faktörlerinin etkileri azalmaktadır (26,27). Ayrıca kronik yara sıvısı aşırı metalloproteinaz (MMPs) içermektedir. Aşırı MMPs ile TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinase) arasındaki dengenin bozulması fibronektin ve vitronektin gibi doku proteinlerinin degradasyonuna yol açmakta ve hücrelerin hareket ve proliferasyon kabiliyetleri azalmaktadır (28–30).



Şekil 1: Diyabetik ayak patogenezi.

2.2.4. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati sinir liflerinin hasarı ve tamiri arasındaki dengesizlik sonucunda oluşmaktadır. Sinir hasarı özellikle otonomik ve distal duyu liflerinde oluşmakta ve ilerleyici duyu kaybı ile kendini göstermektedir. Direkt olarak hiperglisemi diyabetin komplikasyonlarını açıklamada yetersiz kalmakla birlikte patofizyolojide vasküler ve metabolik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimin rol oynadığına inanılmaktadır (31). Direkt sinir hasarı N-K ATP aktivitesinin, apoptozis ve hücre ölümünü engelleyen nörotropik faktörlerin azalması sonucu oluşmaktadır (32). Sinirlerin oksijen ve nütrisyonel desteğini vazo nervorumlar sağlamaktadır. Vazo nervorumlarda meydana gelen bazal membran kalınlaşması, endotel disfonksiyonu, perisit dejenerasyonu ve monosit adezyonu sonucunda difüzyon kapasitesi azalmakta ve sinirler hipoksiye maruz kalmaktadır (33). Hipergliseminin indüklediği metabolik faktörler ise nitrik oksit azlığına bağlı oksidatif stres, non enzimatik glikolizasyon, poliyol ve hexosamine yolağının aktivasyonu, aşırı protein kinaz C aktivasyonu, nörotropik faktörlerin azalması ve polypolimeraz (ADP-ribose) aktivasyonudur (34).

Diyabetik nöropati motor, duyuşal ve otonomik nöropatlere ayrılır. Polinöropati ise en sık diyabetik hastalarda görölmekle birlikte simetrik ve fokal duyuşal, otonomik ve motor nöropatinin heterojen karışımından oluşur (35).

Distal simetrik sensörimotor polinöropati (DSSP) neredeyse diyabet için patognomoniktir ve hastaların % 75'inden fazlasında görölr. Bu form, "eldiven-çorap" dağılımı olarak da tariflenmektedir. Sensöriyel defisit ve semptomlar ekstremitelelerin en uç kısımlarından başlamakta ve proksimale doğru ilerlemektedir. Sensöriyel defisit baskın olmakla birlikte motor tutulum sıklıkla görölmektedir. DSSP sinir lifi tutulumuna göre üçe ayrılmaktadır; büyük lif, küçük lif ve karışık büyük-küçük lif. Büyük-lif varyantı nadir görölr asemptomatik olabilir, motor kuvvet kaybı ve hafif dokunma ve propriosepsiyon duyu kaybı vardır. Küçük-lif varyantında ağrı, disestezi ve otonomik disfonksiyon belirtileri belirgindir. Karışık büyük ve küçük-lif varyantı daha yaygındır ve iki ayrı varyantın karışımını temsil eder (36,37).

Motor nöropati genellikle yaygın duyuşal ve otonomik nöropati ile birlikte görölr. Tipik olarak, erken aşamalarında subklinik olup hastalığın ilerlemesi ile progresyon gösterir. Denervasyon sonucunda atrofi, fasikülasyon ve kas zayıflığı gelişir. Sonuç olarak ayaklarda intrinsek kaslarda zayıflama ve parmaklarda kontraktüre sekonder metatarsofalangeal eklemlerde instabiliteye yol açar. Bu deformite artan basınç alanları oluşturarak deri bozukluklarına yol açabilir (31,38).

Diyabetik otonomik nöropati genellikle artmış morbidite ve mortalite habercisidir. Otonom fonksiyon bozukluğu diyabetik hastaların % 20 ile % 40'ında mevcuttur ve tek başına baskın olarak görülebilir. Genellikle ileri yaş ve uzun hastalık hikayesine sahip kişilerde ortaya çıkar (36,39). Otonomik nöropati ciltte bulunan ter bezlerinin otoregülasyonunu etkileyerek cilt ülserlerinin gelişimine katkıda bulunur. Cilt kuru ve atrofik olur, olası bir enfeksiyon kaynağı için çatlaklar oluşur (40).

Sensöriyel nöropatiye bağı travmalara karşı koruyucu duyunun kaybı, otonom nöropatiye bağı frajil bir cilt ve motor nöropati sonucu gelişen kontraktüre bağı bozulmuş basınç dengesi diyabetik ayak ülserleri gelişimini kolaylaştırmaktadır.

2.2.5. Periferik Arteriyel Hastalık

Perifik arteriyel hastalıkta (PAH) inflamatuvar hasar sebebiyle damar duvarı kalınlaşır ve endotel disfonksiyonu sonucu damarlarda oklüzyon ve stenoz meydana gelir. DM’de endotelyal disfonksiyonun ortak sonucu Nitrik Oksit (NO) azalmasıdır. NO normalde vazodilatasyonu uyarır, inflamasyonu, vasküler düz kas hücre migrasyon ve proliferasyonunu, trombosit aktivasyonunu ve arteriyel duvar hasarını sınırlayarak damar stenozunu ve oklüzyonunu önler. Hiperglisemi NO sentazı (eNOS) bloke ederek reaktif oksijen radikallerinin artmasına ve duvar hasarına sebep olur (41). İnsülin rezistansı serbest yağ asitlerini arttırarak oksidatif hasara ve proinflamatuvar yolların aktivasyonuna sebep olur (42). Ayrıca inflamatuvar markır olan C-reaktif protein (CRP) PAH için risk faktörü olup DM’lu hastalarda artar. CRP endotel hücrelerinin apoptozisini uyarmak amacıyla doku faktörü ve kemotaktik maddelerin üretimini uyarır ve eNOS engellenmesi aracılığıyla daha fazla vasküler işlev bozukluğuna neden olur (43).

Periferik arteriyel hastalık tipik olarak kendini egzersizle artan ve istirahatte kaybolan intermitant kladikasyo ile belli eder. Alt ekstremitede ağrı, stenoz veya oklüzyon olan arterin distalinde lokalize olur. Periferik arteriyel hastalıkta alt ekstremitede stenozis fokal olarak sıklıkla süperfisiyel femoral arterde görülür ve baldır ağrısı ile kendini belli eder. DM varlığında PAH’ın klinik prezentasyonu atipiktir. Sıklıkla yaygın ve şiddetlidir, genellikle tibial arterleri tutar ve ayak ağrısı ile kendini gösterir (44). Ancak periferik nöropati varlığında klinik bulgular gizlenebilir. Bacakta yorgunluk ve giderek yavaşlayan ambulasyon önemli bulgular olabilir. İskemiye bağlı ülserler genellikle parmak uçlarında ve interdijital boşuklarda görülmesine karşın nöropatik ülserler ayak tabanı ve metatars başı gibi basınç noktalarında görülür. Ayrıca kollateral dolaşım DM varlığında azaldığı için akut ve şiddetli iskemi görülebilir (45).

PAH diyabeti olan ve olmayan kişilerde iyileşmeyen ülserasyon, ağrı ve amputasyonun en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik hastalarda PAH insidansı diyabeti olmayanlara göre en az 4 kat daha fazla olup, yaş ve diyabetin süresiyle birlikte artmaktadır (46).Yapılan bir çalışmada DM ve PAH varlığında akut tromboz

riski % 35 ve majör amputasyon oranı % 21 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada diyabet olmayan hastalarda akut tromboz riski % 19 ve majör amputasyon oranı % 3 olarak bulunmuştur (47). Mayo Klinik'in periferik nabız yokluğuyla tanımladığı arteriosklerozis obliterans vakaları, diyabet tanısı aşamasında % 8; 10 yıl sonra % 15 ve 20 yıl sonra % 45 olarak bulunmuştur. Bu durum da diyabet süresiyle arteriosklerozis obliterans arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir (48). Framingham Çalışması'nda intermittan kladükasyon ile seyreden arteriosklerozis obliterans, diyabetik erkek ve kadınlarda diyabetik olmayanlara göre sırasıyla 3.8 ve 6.5 kat daha fazla gözlenmiştir (49).

Fizik muayenede periferik nabızların palpasyonu önemli yer tutmakla birlikte cilt ve tırnak bulguları değerlendirilmelidir. Azalmış cilt kan akımına bağlı parlak kuru bir cilt ve sert kırılabilir tırnaklar vardır. Kronik arteriyel iskemiye bağlı ekstremitelerde soluk görünüm alır. İskemi ilerledikçe kompensasyon amacı ile arterioller ve venüller dilate hale dönüşür (50).

PAH tanısında kullanılan yöntemler arasında transkutanöz oksijen basıncı ölçümü, ayak bileği brakial indeks (ABI), doppler ultrasonografi (USG), manyetik rezonans (MR) anjiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ve anjiyografi yer almaktadır (51). İlk yapılması gereken ve klinik olarak en değerli non-invasif yöntem, infrapopliteal damarlarda pulsasyonun olup olmadığının test edilmesidir. Ayak bileği basıncının ölçülerek ayak bileği-brakial indeksinin hesaplanması yine yaranın prognozunu tahmininde önem taşır. Bu değer 0.5'in altına düşmesi yaranın kötü prognozlu olduğunu gösterir ve bu durumlarda vasküler cerrahi prosedürlerin uygulanması gerekebilmektedir (52). Transkutanöz oksijen basıncı ölçümü de yaranın prognostik kriterlerinden biridir ve 30 mmHg'nin altına düştüğünde yara iyileşmesinde gecikme görülmektedir (53). Pecoraro yaptığı bir çalışmada transkutanöz oksijen basıncı 22 mmHg'nin altına düştüğünde yarada iyileşmeme riskinin 39 kat arttığını belirtmiştir (54). Doppler USG hızlı ve non invaziv bir yöntem olup ayaktan hastalar için iyi bir görüntüleme yöntemidir. Alt ekstremitelerde nabızlarının palpasyonu ile değerlendirilmesi PAH tanısında önemli olup, nabız yokluğunda doppler USG ile sinyal kalitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Buna göre trifazik akım normal akımı, bifazik akım hafif-orta PAH'ı, monofazik akım ve ya akım yokluğu şiddetli PAH'ı gösterir (55).

PAH için diyabet dışında hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, obesite, aile öyküsü çok iyi bir biçimde tanımlanmış diğer risk faktörleridir ve bunlar diyabet hastalarına ilave riskler yüklemektedir (47). DM ve PAH varlığında optimal medikal yönetim de hedef HbA1c'nin % 7'nin, kan basıncının 130/80 mmHg'nın, LDL'nin 70 mg/dl'nin altında tutulması ve antiplatelet tedavi için aspirin ve mümkünse klopidogrel başlaması gerekmektedir (55).

2.2.6. Diyabetik Nöroartropati (Charcot Ayağı)

Charcot deformitesi klasik bir diabetik ayak deformitesidir (56). Charcot artropatisi gelişimi süresince bazen erken bulgular enfeksiyon lehine yorumlanabildiği için tanıda geç kalınabilmektedir. Erken tanı konulabildiğinde uygun konservatif yöntemlerle bu deformitenin engellenebilmesi mümkündür. Diyabetik ayak ülseri gelişmiş olan hastaların % 16'sında Charcot deformitesi bulgularına rastlandığı bildirilmiştir (57). Kesin etyoloji bilinmemektedir. Motor, otonomik ve duyuşal nöropatinin kombine sonucu olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Kemik rezorbsiyonu ve fraktürleri ile seyreden bir süreçtir. Otonom nöropatiye bağlı olarak vasküler sempatik tonusta azalma, neticesinde azalmış kan akımı ve arteriovenöz şantların gelişmesinin kemik rezorbsiyonuna yol açtığı düşünülmektedir (58). Bunun yanısıra eşlik eden sinovit eklem efüzyonları ve periartiküler ligamanlardaki inflamasyona bağlı gelişen eklem instabiliteleri de Charcot deformitesi gelişiminde rol oynar. En sık etkilenen bölgeler tarsometatarsal eklemler, metatarsofalangeal eklemler ve ayak bileğidir (59).

Charcot deformitesi gelişiminde 4 evre vardır. Evre 1 fragmantasyon evresi olarak da adlandırılır ve bu evrede ayakta akut inflamasyon, hafif sıcaklık artışı ve hiperemi vardır. Radyolojik olarak kemik dansitesinde azalma, periartiküler fraktür ve ligamentöz eklem diyastazları görülebilir. Bu evrede Charcot deformitesi tanısı atlanarak yanlışlıkla enfeksiyon tanısı konabilir. Enfeksiyon ekarte edilip doğru tanı konulabildiğinde konservatif yöntemlerle tedavi yoluna gidilmelidir (60). Tedavide istirahat ve elevasyon uygulanmalıdır. Bu akut inflamatuvar evrede ayaklara yük uygulanması kesinlikle önlenmelidir; çünkü hasta bu dönemde eğer basmaya devam

ederse 2 ila 3 haftalık bir sürede 2. evreye geçiş kaçınılmazdır. Evre 2'ye gelmiş hastalarda kemiklerde kırıklar mevcuttur. Radyografilerde tarsometatarsal eklemlerde ve metatarsların distal uçlarında fraktür hatları görülür. Bu evrede şişlik, eritem ve hiperemide azalma olur. Evre 3'te kemikte iyileşme görülür ve ayakta stabil bir yapı kazanılır, transvers ve longitudinal arkta düzleşme olur, kollaps gelişir, pençe ayak ve "rocker bottom" deformitesi gelişebilir. Sonuçta ayağın düzleşen orta kısmına, metatars başlarına ve distal falankslara fazla yük binmeye başlar. Evre 2 ve 3 yaklaşık 18-24 ay kadar bir süreci kapsar (61). Bu dönemde özel olarak tasarlanmış ayakkabılar kullanılarak bir sonraki evrede meydana gelen ülserasyonların önüne geçilmelidir. Eğer hastalar özel olarak hazırlanan ortezler olmadan korunaksız olarak basmaya devam ederlerse evre 4 olarak adlandırılan plantar ülserasyonlarla karakterize döneme girilir.

2.2.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu

Diyabetik ayak enfeksiyonu en sık ve basit olarak, diyabetli bir hastada tanımlanan paronişi, selülit, myozit, apse, nekrotizan fasiit, septik artrit, tendinit ve osteomyelit şeklindeki lezyonlar olarak ifade edilebilir (62). Hastaneye yatırılan her 5 diyabetli olgudan birinde yatış nedeni diyabetik ayak enfeksiyonudur (63). Diyabetik ayak ülserli hastalarda enfeksiyon, alt ekstremitelerdeki minör veya major amputasyonların %50'sinden fazlasında risk faktörüdür (64).

Enfeksiyonun tanısı mikrobiyolojik, laboratuvar ve radyolojik tetkiklerden önce klinik olarak konulur (65). Yara yerinde pürülan sekresyonlar ve en az 2 saat süre ile devam eden kızarıklık, ağrı, gerginlik, endurasyon, sıcaklık, lenfanjit, kötü koku ve gaz oluşumunda enfeksiyon düşünülmelidir. Ateş, lökositoz gibi sistemik imflamatuvar bulgular her zaman görülmeyebilir. Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) ve CRP düzeyleri yükselebilir (66). Enfeksiyon tanısı için en doğru yol derin doku kültürü ve histolojik incelemidir. Bunun yanında ESR, CRP ve lökosit sayısı gibi enflamasyon belirteçleri yardımcı parametrelerdir. Ancak derin ayak enfeksiyonu olan hastaların % 50'sinde lökositoz görülmeyebilir. Bu nedenle normal test sonuçları enfeksiyonu dışlamaz. Diğer

parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde ESR, CRP ve lökosit değerleri klinisyenin tedaviye yanıtı değerlendirmesine yardımcı olur (67).

Diyabetik ayak enfeksiyonunda etkenin polimikrobiyal olması beklenmektedir. Genel olarak sık karşılaşılan mikroorganizmalar *S. aureus*, streptokoklar, gram-negatif basiller ve anaeroplardır. Bu enfeksiyonlardan en sık izole edilen bakteriler *S. aureus* ve beta-hemolitik streptokoklardır. Hafif-orta dereceli enfeksiyonlarda gram-pozitif mikroorganizmalar baskın iken, ciddi enfeksiyonlarda gram-negatif ve anaerobik mikroorganizmalar ön plana çıkmaktadır. Özellikle *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Proteus spp.* zayıf kan akımı bulunan diyabetik ayakta devam eden ve artan doku yıkımından sorumludur (62,68–70).

2.2.8. Osteomyelit

Osteomyelit, diyabetik ayak enfeksiyonlarının ileri evrelerinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bildirilmiş pek çok seride diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde osteomyelite ait kanıtlar bulunmuştur (71,72). Diyabetes mellituslu hastalarda osteomyelit varlığında ayak enfeksiyonu tedavisi % 20 oranında güçleşebilir (73). Yine benzer şekilde osteomyeliti bulunan, diyabetik ayak ülseri olan hastalarda % 20-66 oranında ek komplikasyon riski bulunmaktadır (74).

Diyabetik hastalarda osteomyelit sıklıkla ülserlerin yaygın olduğu ayak başparmağı, birinci metatars ve kalkaneusta görülür (75). Bakteriler yumuşak dokudan girerek kemik iliğinden önce kortekse penetre olur. Nöropati diyabetik hastalarda osteomyelit oluşumunda en büyük risk faktörü olmakla birlikte arteriyel kan akışındaki azalma da önemlidir. Nöropatisi olan diyabetik hastalarda oluşan yumuşak doku enfeksiyonu, osteit ve osteomyelit şeklinde devam edebilir. Ayrıca yüzeysel mantar enfeksiyonu varlığı, burun ve derideki *S. aureus* kolonizasyonu osteomyelit riskini artıran faktörlerdir (72).

Diyabetik ayak ülserinin altında bulunan osteomyelit tanısı tek, noninvazif, yüksek duyarlıklı ve spesifik bir testin eksikliği nedeniyle zordur. Klinik ve laboratuvar ipuçları değişkendir ve sıklıkla spesifik değildir (73). Ancak diyabetik

ayakta kronik olarak drene olan ülser durumunda, özellikle nöropatik ayakta büyük ve derin ülser varlığında osteomyelitten şüphelenilmelidir. ESR osteomyelitin tanısında ve tedavisinin izleminde kullanılabilir (72). Steril bir metal prob ile kemiğe dokunulması (PTB testi) osteomyelit tanısında yardımcı yöntem olarak önerilir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki pozitif PTB testi osteomyelitin tanısında yüksek derecede anlamlıdır fakat testin negatif olması osteomyelit tanısını dışlamaz (76). Düz radyografi gibi görüntüleme testleri osteomyelitin erken aşamasında negatif sonuçlar verebilir ve sonuçlar pozitif iken özgüllük eksikliği vardır. Çünkü Charcot nöroartropatisi gibi tanılar radyografik olarak osteomyelite çok benzeyebilmektedir. Radyografi sadece kemik enfeksiyonları için değil, yabancı cisimlerin ve yumuşak dokudaki gazların görüntülenmesi için de gereklidir. Radyografiye ek olarak enfeksiyonun derinliği, apse ve nekroz varlığının saptanmasında MR'dan faydalanılabilir. Diyabetli hastada ayrıca yumuşak doku enfeksiyonları tanısı için yüksek rezonanslı USG ve BT yararlı olabilmektedir, fakat osteomyelit tanısında MR özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksek tanı yöntemidir. Nükleer sintigrafik inceleme, diyabetik ayakta osteomyelit tanısında değerli bir yöntemdir. Üç fazlı ^{99m}Tc kemik incelemesi düşük yanlış-negatif oranları nedeniyle osteomyelitin dışlanmasında ekarte faydalı olabilir ama spesifitesi düşüktür (73,75). Osteomyelitte, etiyolojik ajanların ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde kemik biyopsisi oldukça avantajlıdır. Ayrıca biyopsi en kesin tanı yöntemi olmasına rağmen her zaman yapılması mümkün olmamaktadır (74).

Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastada osteomyelit varlığı farmakodinamik tedavi süresi açısından antibiyotik seçimini etkilemektedir. Kemikte kan akışının sınırlı olması nedeniyle osteomyelit tedavisi güçleşir. Periferik vasküler hastalığı bulunan DM'li hastalarda osteomyelit tedavisi daha da güçtür ve tedavisi yıllarca sürebilir. Diyabetik ayak osteomyeliti sıklıkla tekrarladığı için enfekte kemiğin cerrahi rezeksiyonu gerekebilir (72,74,77).

2.2.9. Sınıflama

Wagner sınıflaması diyabetik ayak ülserlerinde en sık kullanılan sınıflandırmalardan biridir ve ülser derinliğini ön planda tutmaktadır. 1976'da

Meggitt tarafından oluşturulan ve Wagner tarafından popülerize edilen bu sınıflama, 6 dereceye ayrılır (Tablo 1) (78). Bu sınıflamanın kullanımı basit ve anlaşılır olmasının yanında tedavi planlamasında yüksek evrelerde amputasyon riskini göstermesi açısından önemlidir. 1, 2 ve 3. evre ülserlerin etiolojisinde nöropati ön plandadır. 4 ve 5 evrede ise periferik vasküler hastalığın sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1: Wagner sınıflaması.

Evre	Ülser Takibi
Evre 0	Cilt lezyonu yok ancak kemik deformitelerinin oluşturduğu risk mevcuttur (Şekil 2).
Evre 1	Lokalize yüzeysel ülser vardır ve klinik olarak enfekte değildir. Bu tip ülserlerin etiopatogenezinde nöropati ön plandadır. Ülserler, sıklıkla ayağın plantar yüzünde ve yüksek basınç bölgelerinde (topuk, metatars başları ve parmak uçları) oluşur (Şekil 3).
Evre 2	Tendon, kemik, ligament veya eklem uzanan derin ülser ve sıklıkla yumuşak doku enfeksiyonu vardır. Ancak derin apse ve osteomyelite rastlanmaz. Lokal ısı artışı, kızarıklık ve ödem bulunur (Şekil 4).
Evre 3	Derin ülser apse ve osteomyelit eşlik eder (Şekil 5).
Evre 4	Ön ayak veya parmakların gangreni mevcuttur. İskemik lezyon ön plandadır. Gangrene rağmen ağrının eşlik etmemesi, nöropatik komponentin de olaya katkısını gösterir. Enfeksiyon eşlik edebilir (Şekil 6).
Evre 5	Tüm ayak gangreni mevcuttur. Arteriyel tıkanıklık ana sebeptir. Nöropati ve enfeksiyon eşlik edebilir (Şekil 7).



Şekil 2: Wagner evre 0 diyabetik ayak (charcot ayağı).



Şekil 3: Wagner evre 1 ülser.



Şekil 4: Wagner evre 2 ülser.



Şekil 5: Wagner evre 3 ülser.



Şekil 6: Wagner evre 4 ülser.



Şekil 7: Wagner evre 5 ülser.

Tektaş Üniversitesi diyabetik ayak yara sınıflama sistemi ülser derinliği, enfeksiyon varlığı ve iskemi bulgularının varlığını değerlendiren bir sistemdir (Tablo 2) (79). Bu sistem ülser derinliğini belirtmek için dört derece (0-3) ve enfeksiyon veya iskemi varlığını belirtmek için dört derece (A-D) kullanmaktadır.

Tablo 2: Teksas Üniversitesi diyabetik ayak yara sınıflaması.

DERECE				
	0	I	II	III
A	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize	Yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış	Tendon veya kapsülü tutan yara	Kemik veya eklemi tutan yara
B	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize, enfeksiyon var	Yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış, enfeksiyon var	Tendon veya kapsülü tutan yara, enfeksiyon var	Kemik veya eklemi tutan yara, enfeksiyon var
C	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize, iskemi var	Yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış, iskemi var	Tendon veya kapsülü tutan yara, iskemi var	Kemik veya eklemi tutan yara, iskemi var
D	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize, enfeksiyon ve iskemi var	Yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış, enfeksiyon ve iskemi var	Tendon veya kapsülü tutan yara, enfeksiyon ve iskemi var	Kemik veya eklemi tutan yara, enfeksiyon veya iskemi var

S(AD) SAD sınıflandırması mevcut sınıflandırmaların basit ya da komplike olmaları ileri sürülerek geliştirilmiştir (80). Bu sınıflamada her biri alt başlık olan faktörlerin başharfleri bir araya getirilerek oluşturulmuştur. Buna göre; S (size): Yara boyutu, A (area): Alan, D (depth): Derinlik, S (sepsis): Enfeksiyon şiddeti, A(arteriopathy): Arteriyel dolaşım, D (denervation): Duyu muayenesini tarifler (Tablo 3).

Tablo 3: Diyabetik ayak S(AD) SAD sınıflandırması.

GRADE	ALAN	DERİNLİK	SEPSİS	ARTERYEL YETMEZLİK	DENERVASYON
0	Sağlam cilt	Sağlam cilt	Enfeksiyon yok	Pedal nabızlar normal	Normal
I	< 10 mm ²	Cilt-cilt altı	Yüzeysel	Zayıf Pedal	Azalmış

				nabız ya da tek taraflı yok	
II	10-30 mm ²	Tendon, eklem, kapsül	Selülit	Her iki pedal nabız yok	Yok
III	>30 mm ²	Eklem aralığı, kemik	Osteomyelit	Gangren	Charcot ayağı

Tablo 3 (devam): Diyabetik ayak S(AD) SAD sınıflandırması.

Diyabetik ayak sınıflandırılmasında en komplike sınıflandırma Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF) tarafından geliştirilen PEDIS sınıflamasıdır (81). Bu sınıflamada yaraların perfüzyon (P: perfusion), boyut (E: extent), derinlik (D: depth), enfeksiyon (I: infection) ve duyu (S: sensation) durumları dikkate alınarak oluşturulur. Her katogori ayrı bir başlık altında, söz konusu risk faktörünün şiddetine göre derecelendirilmektedir. Yara hakkında detaylı bilgi verir ancak klinik pratikte kullanımı sınırlıdır.

2.2.10. Tedavi

Diyabetik hastalar her birey gibi çeşitli sebeplere bağlı olarak doku defekti sorunu ile karşımıza çıkabilir. Tedavi gerçekleştirilirken hastanın diyabetik olduğu ve özel olarak ele alınması gerektiği hatırlanmalıdır. Diyabeti olmayan normal bireylerde bazı agresif cerrahi girişimler bu hastalarda bazı sorunları da beraberinde getirebilmekle birlikte multidisipliner yaklaşım ve kan şekeri regülasyonu esastır.

Diğer grup ise diyabetik hastalara özgü diyabetik ayak problemleridir. Rekonstrüksiyon merdiveni plastik cerrahinin temel prensiplerden biridir ve herhangi bir yara veya doku defektinin kapatılmasında basitten zora doğru seçenekler sıralar. Bunlar basitten zora doğru, primer sütürasyon, sekonder iyileşme, deri greftlemesi, lokal flepler, lokal ve uzak kas-deri veya fasyokutan flepler, perforatör flepler, son olarak da serbest fleplerdir. Günümüzde bu sıra tamamen tersine dönmüştür; hasta için en iyisi, en fonksiyoneli, en estetiğini tek seansta sağlayan, daha kompleks

rekonstrüksiyon yöntemi olan serbest flep uygulamaları çoğu olguda ilk seçenek haline gelmiştir. Ancak hastalardaki yara iyileşme problemleri, taşıdığı özellikler, hastalığın sistemik etkileri, komplikasyonların sıklığı, hastaların genel durum bozukluğu gibi sebeplerle çok az hastaya rekonstrüktif ameliyatlar yapıldığı, çoğu olguda konservatif yaklaşımla yara kapaması sağlanmaya çalışıldığı bilinmektedir (82).

2.3. YKL-40

YKL-40, 40 kDa ağırlığında, heparin ve chitin bağlı bir glikoproteindir. Chitinase-3 (CHI3L1) benzeri protein olarak da adlandırılır. Protein zincirdeki ilk 3 kodu N-terminal amino asitlerdir ve bunlar, trozin, lizin ve lösindir (83). İnsan YKL-40 protein geni, CHI3L1 geni olarak adlandırılır ve kromozom 1q31-q32 yerinde lokalize olup kristal yapıdadır (84). YKL-40 2 globüler domainden oluşur. Chitin ve heparine güçlü bir şekilde bağlanır. YKL-40 kitinaz içeren glikozil hidrolaz ailesindedir (85).

Deneyisel olarak YKL-40'ın endo veya ekzoglikozidaz aktivitesi gösterilmesine rağmen *invivo* enzimatik aktivitesi yoktur. Cinsiyetler arasında YKL-40'ın serum ve plazma seviye farklılığı bulunmamıştır. Serumda diüurnal ritmi yoktur. YKL-40 seviyeleri fizik egzersizle değişmemektedir (86).

YKL-40 *invitro*; nötrofiller, makrofajlar, makrofajların ve vasküler düz kas hücrelerinin diferansiyasyon sürecinde, artritik kondrositte, fibroblast like synovial hücreler gibi birçok hücreden sekrete edilir ve sekresyonu için doğal bağışıklık sistemi aktivasyonu gerekir (84).

İmmünohistokimyasal çalışmalar yüksek metabolik aktivite gösteren, hücresel aktivitesi ve proliferasyonu fazla olan hücrelerde YKL-40 ekspresyonunun fazla olduğunu göstermiştir. YKL-40'ın antijen bağımlı T helper 2 hücresini stimüle ettiği, doku inflamasyonunu ve IL-10 aracılığıyla da fibrozisi indüklediği gösterilmiştir (84).

Invivo YKL-40 vasküler hücreler için adhezyon ve migrasyon faktörü gibi görünmektedir. YKL-40 monositin makrofaja matürasyonunu indükler. Aktive

makrofajlar ve diferansiasyon evresi sürecindeki makrofajlardan sekrete edilir. Damar adventisiasındaki diferansiye düz kas hücrelerinde, makrofajların alt gruplarında, farklı dokularda inflamasyon varlığında makrofaj subpopülasyonlarında, aterosklerotik damar mediasındaki giant cell'de (giant cell arteritli hastalar) ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (84,85).

YKL-40 inflamatuvar olaylarda rol aldığı için endotelial disfonksiyon, ateroskleroziste ve kardiyovasküler hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Endotelial disfonksiyonda; hücre migrasyonu, reorganizasyon ve doku remodelingi yüksek serum YKL-40 seviyelerine bağlanmaktadır. İn vitro çalışmalar YKL-40' ın kemotaksisi, hücre bağlanmasını, ayrışmayı ve vasküler endotel hücrelerinin göçünü indüklediğini göstermiştir. YKL-40 hücre migrasyonu, reorganizasyonu ve doku remodelingde aterogenez süresinde önemli rol oynar ve infiltre dokuda monositlerin aktif makrofaja diferansiasyonunda kilit rol oynamaktadır (85).

YKL-40 akut ve kronik inflamasyonla ilişkili inflamatuvar bir belirteçtir. Ekstrasellüler remodeling ve anjiogeneziste rol oynar. İnsülin rezistansı ile ilişkilidir ve tip 2 DM hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir (87).

Sonuç olarak diyabetik hastalarda düşük derece inflamasyon ve endotelial disfonksiyonun mikro ve makrovasküler komplikasyonlara ilerlemesinden YKL-40 yükselmesi sorumlu gibi görünmektedir.

2.4. PENTRAKSİN-3

Pentaksinler (PTX), pentaksin alanı denenen yapısal motifleriyle karakterize proteinler içeren büyük bir ailedir (88). Pentaksin ailesi, pentaksin alanında 200 aminoasitlik bir karboksi terminal zinciri içerir. Bu pentamerik yapıdaki aile kısa ve uzun iki gruba ayrılır. Kısa pentaksin ailesi üyeleri olan CRP ve birlikte bulunduğu serum amiloid A (SAP) ilk tanımlanmış pentaksinlerdir. CRP, inflamatuvar durumlarında karaciğerde daha çok IL-6'ya cevaben sentezlenen akut faz proteinidir (89).

1990'lı yıllarda, endotelial hücrelerde IL-1 bağımlı gen (PTX-3) ya da fibroblastlarda TNF stimule gen (TSG -14) diye adlandırılan ve protein sentez eden yeni bir pentraksin zinciri varlığı gösterilmiştir. Bu grup uzun pentraxin ailesidir. Uzun pentraksin olan Pentraksin-3'ün yapısında CRP ve SAP'tan farklı olarak, 174 aminoasitlik uzun amino-terminal zincir bulunur. İnsan PTX-3'ü 3.kromozomda (3q24-28) lokalizedir (90).

Prototip uzun pentraksin-3 (PTX), inflamatuvar durumlarda lipopolisakkarit, TNF- α ve IL-1 β 'ya yanıt olarak, makrofajlar, myeloid dendritik hücreler, endotelial ve epitelyal hücreler, kısmen nötrofiller gibi değişik hücrelerden üretilir ve salınırlar. PTX-3, spesifik granüllerde yerleşmiştir ve mikrobiyal tanıma ile inflamatuvar durumlarda salınırlar. PTX-3, nötrofillerin ekstraselüler kısımlarında yerleşmiş olabilir. Eozinofiller ve bazofiller PTX-3'ün preformunu içermezler. PTX-3'ü eksik nötrofillerin patojeni tanıma ve fagositoz görevi defektiftir ve aspergillus fumigatusa karşı oluşturulan koruma nötrofil bağımlı olmaz. Dolayısıyla, nötrofiller, PTX-3 için bir rezervuardır ve salınımı için her an hazır olduğundan doğal humoral immünitede önemli bir rolü vardır (91).

Myelomonositik orjinli dendritik hücreler, PTX-3'ün başlıca kaynağıdır. IL-1 β , CD40 ligantı ve toll like reseptör ligantı ile PTX-3 salınımı indüklenir. Yine IL-10 ve IL-4 ile IFN- γ 'nın inhibisyonuyla PTX-3 üretimi artar. PTX-3, antikorlarla benzer özelliklere sahiptir. Patojeni tanır, mikrobiyal aktiviteyi tanımlar, komplemanı aktive eder, fagositlerle tanınmayı kolaylaştırır. IL-10, B hücre farklılaşmasını ve antikor üretimini indükler. Dolayısıyla IL-10 doğal immünitinin ve kazanılan immünitinin humoral kısmını indükler (92).

Ayrıca PTX-3, bir matriks komponenti ve inflamasyonla ilişkili olan TNF- α 'nın indüklediği protein 6'ya (TSG-6) da bağlanır. TSG-6'ya bağlanarak kadın fertilitesi için önemli olan, hyaluronik asitçe zengin ekstraselüler matriksin toplanması için de görev yapar. PTX-3, FGF-2'ye de bağlanır. Diğer FGF ailesi ya da sitokin ve kemokinlere bağlanmaz. FGF-2'nin anjiogenik aktivitesi PTX-3 tarafından bloke edilir (89,93).

Endotelial hücrelerde PTX-3'ün doku faktörü (TF) sentezini artırdığı ve monositlerde PTX-3'ün TF salınımını yönettiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Vasküler hasarda inflamatuvar yanıt esnasında fibrin depolanması gerçekleşir. PTX-3 de TF'yi artırarak trombogeneziste ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar (94).

PTX-3'ün *invivo* kinetiğini belirlemek için yapılan çalışmalarda lipopolisakkarit uygulanan farelerin iskelet kasında, overlerinde ve kalp kasında PTX-3'e rastlanılmıştır. PTX-3 gen regulasyonu açısından % 92 gibi yüksek bir oranda insan ve fareler benzerlik göstermektedir. *In vitro* çalışmalarda çeşitli hücre tipleri primer inflamatuvar sinyal mediatörü olarak PTX-3 salgılamaktadır (95).

PTX-3'ün lokal üretimi ilerlemiş aterosklerotik plaktan da gerçekleşir. PTX-3 seviyeleri sadece inflamatuvar durumlarda değil, akut myokard infarktüsünde de yükselir. Yine yapılmış başka çalışmalarda da iskemik kalp hastalıklarında da PTX-3 seviyelerinin prognozla ilişkili olduğu, hastalığın derecelendirilmesinde ve uzun dönemde gelişebilecek iskemik kardiyomyopatinin temelini oluşturduğu konjestif kalp yetmezliğinin belirlenmesinde değerli olduğu saptanmıştır (96,97).

İnsanlarda yüksek PTX-3 seviyesi ile sepsisin mortalitesi ve morbiditesi arasında oldukça anlamlı bir ilişki bulunmuştur (98). Küçük damar vaskülitinde, Sistemik Skleroziste, Sistemik Lupus Eritamatozus, Romatoid Artrit, Wegener Granulomatozis, Churg Strauss Sendromunda yüksek serum PTX-3 seviyelerine rastlanılmıştır. Ayrıca bu hastalıklarda PTX-3 seviyeleri tedaviye yanıtın ve hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır (99). Yine PTX-3 geninin eksik olduğu kobaylarda ciddi bir fertilitite kusuru gözlenmiştir. Bu infertilite durumu, oositlerin merkezden yayılımı yerine düzensiz bir şekilde bozuk bir ekstraselüler matrikste yayılmaları ile karakterize ooforus kümelenmesine bağlıdır (93).

2.5. NGAL

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) nötrofil granüllerinde bulunan 25-kDA büyüklüğünde bir glikoproteindir (100). Lipokalin 2 olarak da bilinmekte olup Lipokalin süperailisine dahildir (101). İlk olarak SV-40 ile infekte primary mouse böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiştir (102). Daha sonra insandaki homolog proteini nötrofillerin spesifik granüllerinde de

bulunmuştur (103). Bu MMP-9 ile benzer aktivasyon içermektedir ve degradasyondan sonra da korunmaktadır (104).

NGAL, MMP-9'un aktivitesinin modülatörüdür. MMP-9 kompleksi ve NGAL yüksek moleküler ağırlıklı metalloproteinaz gibi tanımlanmıştır. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinde görevli önemli bir mediatördür (105). NGAL'ın kararlı bir dimerik kompleks oluşturarak MMP-9'u koruduğu gösterilmiş ve bu MMP-9'u TIMP-1 tarafından inaktivasyona daha az yatkın yapmaktadır (106). De novo kollajen sentezinin azaldığı ve MMP'ler tarafından kollajen degradasyonunun arttığı aterosklerotik plaklarda NGAL yükselmiş ve uzamış olan proteinaz aktivitesini devam ettirmektedir (107).

NGAL çeşitli patolojik durumlarda renal tubuler hücrelerden, hepatositlerden ve immun hücrelerden eksprese ve sekrete edilir. Bakteriostatik etkileri vardır (108). İnflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri antijen tanıyan hücrelere sunar (109).

Çalışmalarda NGAL'ın bakterilerden üretilen formilpeptidlere, lipopolisakkaritlere ve katekolat tip ferik sideroforlar içeren küçük lipofilik substantlara bağlanabildiği belirtilmiştir (110). Bundan dolayı doğal immun sistemin efektör moleküllerinden biri gibi fonksiyon yapabilir. Çalışmalarda NGAL'ın son zamanlarda hücre homeostazında önemli bir modülatör olduğu ortaya çıkmıştır (165,166).

Transkripsiyon faktörü, Nüklear Faktör (NF)-kB vasküler inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynar (111). Makrofaj ve epitelyal hücrelerden NGAL ekspresyonunun regulasyonuna son zamanlarda NF-kB aktivasyonu da dahil edilmiştir(112).

Kanser hastalarında idrardaki yüksek moleküler ağırlıklı MMP'ler metastatik kanserlerin bağımsız bir belirteci olarak gösterilmiştir (113).

Yapılan çalışmalarda NGAL'ın bir akut faz proteini olduğu (114), semptomatik kardiovasküler hastalarında arttığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında asemptomatik ateroskleroz veya hastalığın progresyonu ile koreledir (115).

Lipokalin ailesinin bir üyesi olan NGAL idrarla kolayca atılır ve saptanır. Çünkü küçük moleküler büyüklüktedir ve parçalanmaya dirençlidir. NGAL nefrotoksik ve iskemik hasarlardan sonra insan böbrek kortikal tübülleri ve idrarda

birikir (116). Böylece NGAL akut renal hasar için erken sensitif ve non invaziv bir biyomarkır özelliği kazanır (117). İdrar NGAL düzeyleri kardiyopulmoner bypass sonrası iskemik renal hasar için erken marker olarak gösterilebilir (118).

3. MATERYAL ve METOD

Bu prospektif çalışma Nisan 2015 - Haziran 2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, plastik cerrahi polikliniğine başvuran veya yara bakım ünitesinde yatarak tedavi gören diyabetik ayak tanılı hastalar ve sağlıklı deneklerin verileri toplanarak oluşturuldu. Çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (01.04. 2015 tarih ve 66 karar numarası). Çalışmaya alınan her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı, hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar ve alt ekstremitte doppler USG bulguları kaydedildi.

Çalışmaya diyabet tanılı 65 hasta ve kontrol grubu olarak 13 sağlıklı bireyden oluşan toplam 78 denek dahil edildi. Çalışma grubunda hastalar Wagner sınıflamasına göre evre 0, 1, 2, 3, 4 olmak üzere 5 gruba ayrıldı ve her gruba 13 hasta dahil edildi. Wagner 5 amputasyon gereken hastalar klinik başvuru az olması sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi. Bunun yanında hastalık prognozunu değerlendirmek amacı ile nöropatinin ön planda olduğu Wagner evre 0 - 1 hastalar hafif hastalık, enfeksiyonun ön planda olduğu Wagner evre 2 - 3 hastalar orta hastalık ve iskeminin ön planda olduğu Wagner 4 hastalar şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-90 yaş arasında;
2. Herhangi bir sağlık problemi olmayan denekler
3. Diyabetes mellitus tanısı alan ancak diyabetik ayak ülseri olmayan Wagner evre 0 hastalar
4. Diyabetes mellitus tanısı alan ve diyabetik ayağı olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaş altı ve 90 yaş üstü olan hastalar
2. Gebeler ve emziren bayanlar
3. Kansere ve buna bağlı tedavi gören hastalar
4. Akut böbrek yetmezliği olan hastalar
5. Otoimmün ve romatolojik hastalığı olan hastalar

6. Akut miyokard infarktüsü ve serobrovasküler olay olan hastalar
7. Ovülasyon indüksiyonu ve infertilite için tedavi gören hastalar
8. Karaciğer yetmezliği olan hastalar
9. Madde bağımlılığı olan hastalar
10. Wagner evre 5 diyabetik ayağı olan hastalar
11. Diyabetik ayak sebebiyle herhangi bir alt ekstremitesine amputasyon uygulanan hastalar
12. Her iki alt ekstremitesinde diyabetik ayak yarası olan hastalar

3.1. Laboratuvar İncelemeleri

Hasta ve kontrol grubundan CPR, YKL-40, PTX-3 ve NGAL çalışmak üzere 3 adet düz tüpe, HgA1c çalışmak üzere 1 adet antikoagülan içeren tüpe ve eritrosit ESR çalışmak üzere 1 adet Na₃-sitrat içeren tüpe kan alındı. CRP, ESR ve HgA1c düzeyleri aynı gün İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Ardından kalan 2 düz tüpteki kan 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum kısımları ayrıldı. Serum kısımları ependorf tüpüne aktarılarak ELISA yöntemiyle toplu çalışılmak üzere -20 C°'de muhafaza edildi.

Hasta ve kontrol gruplarında hedeflenen vaka sayısına ulaşıldığında hastaların -20 C°'de saklanan serumları İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında oda ısısına getirildi. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. Örneklerin kuyucuklara ekilip 37° C'de 90 dk inkübasyonu sonrasında NGAL molekülünün NGAL antikor kaplı kuyucuklara tutunması sağlandı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar boşaltılarak tamamen kurumasına izin vermeden biotinli antihuman NGAL eklendi. 37° C'de 60 dk inkübasyon sonrasında PBS solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkama yapıldı. Avidin-biotin-peroksidaz kompleks eklenerek 37° C'de 30 dk inkübe edilip PBS solüsyonu ile 5 kez yıkama yapıldı. Kromojen solüsyon ile 37° C'de 20 dk inkübe edildi. Stop solüsyonu (H₂SO₄) eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450 nm'de absorbanlar okunup standart absorban eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi

için Biotek marka yarı otomatik elisa cihazında NGAL elisa kiti (Bosterbio, CA) kullanıldı.

YKL-40 molekülünün YKL-40 antikor kaplı kuyucuklara tutunması sağlandı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar boşaltılarak tamamen kurumasına izin vermeden biotinli antihuman YKL-40 eklendi. 37° C’de 60 dk inkübasyon sonrasında PBS solusyonu kullanılarak 3 kez yıkama yapıldı. Avidin-biotin-peroksidaz kompleks eklenerek 37° C’de 30 dk inkübe edilip PBS solusyonu ile 5 kez yıkama yapıldı. Kromojen solüsyon ile 37° C’de 20 dk inkübe edildi. Stop solusyonu (H₂SO₄) eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450 nm’de absorbanlar okunup standart absorban eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELİSA yöntemi için Biotek marka yarı otomatik elisa cihazında YKL-40 elisa kiti (Bosterbio, CA) kullanıldı.

Pentraksin-3 molekülünün PTX3 antikor kaplı kuyucuklara tutunması sağlandı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar boşaltılarak tamamen kurumasına izin vermeden biotinli antihuman PTX3 eklendi. 37° C’de 60 dk inkübasyon sonrasında PBS solusyonu kullanılarak 3 kez yıkama yapıldı. Avidin-biotin-peroksidaz kompleks eklenerek 37° C’de 30 dk inkübe edilip PBS solusyonu ile 5 kez yıkama yapıldı. Kromojen solüsyon ile 37° C’de 20 dk inkübe edildi. Stop solusyonu (H₂SO₄) eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Elisa plate okuyucuda 450 nm’de absorbanlar okunup standart absorban eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELİSA yöntemi için Biotek marka yarı otomatik elisa cihazında pentraksin 3 elisa kiti (Bosterbio, CA) kullanıldı.

3.2. Doppler USG İncelemesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun alt ekstremite arteriyel ve venöz yapıları doppler USG ile değerlendirilmiştir. Hasta grubunda ülser olan taraf, kontrol grubunda ise sadece tek taraflı alt ekstremitesi incelenmiştir. İnceleme ana femoral arter düzeyinden malleolar düzeye kadar kesintisiz olarak 10 MHz’ lik yüksek rezolüsyonlu lineer prob ile önce gri skala ardından renkli doppler ve spektral dalga formu analizi yapılarak gerçekleştirilmiştir. Ana femoral arter, derin ve

yüzeyel femoral arter, popliteal arter, krural arterler, tibialis posterior ve dorsalis pedis arter incelenerek gri skalada darlık yaratacak oklüzyon ve plak oluşumu, renkli doppler incelemede monofazik veya bifazik akım varlığı arteriyel yetmezlik olarak değerlendirilmiştir. Venöz yapılar ise yatar pozisyonda iken valsalva manevrası eşliğinde değerlendirilmiştir. Safenofemoral bileşke, vena safena magna, parva, krural venler ve derin femoral venlerde çap artışı, valsalva ile reflü akım varlığı (2-3 sn ve üzeri), derin ven trombozu, cilt altı tortiyoz variköz yapılar, eşlik eden cilt altı ödem bulgularının bir ya da daha fazlasının varlığı venöz yetmezlik olarak değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Metod

Tüm istatistiksel analizler SPSS20 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma kullanılarak betimlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare Testi, sayısal değişkenler arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi. İki den fazla grup ortalamalarının karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi, iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. İncelenen markırların hastalığı ve hastalık evresini belirleme yeteneği ROC analizi ile incelendi. Eşik değeri araştırmasında Youden İndeks metodu kullanıldı. Çalışma % 95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi).

4. BULGULAR

Çalışmaya 65 (%83.3) hasta ve 13 (%16.7) kontrol dahil edildi. Wagner Evre 0-4 olarak 5 farklı gruba 13'er hasta eşit olarak alındı. Çalışmaya dahil edilen 78 deneğin ortalama yaşı 58.3 ± 14.3 olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 78 deneğin 43 (%55.1)'ü erkek ve 35 (%44.9)'i kadındı (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen deneklerin demografik verileri.

	HASTA		KONTROL		p
YAŞ (Ortalama, SS)	62.4	11.4	37.6	8.5	<0.001
CİNSİYET	n	%	n	%	
ERKEK	39	60.0	4	30.8	0.053
KADIN	26	40.0	9	69.2	

Çalışmaya dahil edilen 78 deneğin serum değerleri; ortalama CRP 3.6 ± 5.8 mg/L, ortalama ESR 46.2 ± 33.6 mm/h, ortalama HgA1c % 7.8 ± 2.2 , ortalama YKL-40 121.3 ± 122.0 ng/mL, ortalama PTX-3 1262.1 ± 437.7 ng/mL ve ortalama NGAL 280.4 ± 119.2 ng/mL olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın 39 (% 60)'unda arteriyel yetmezlik bulgusu mevcutken, 26 (% 40)'sında arteriyel yetmezlik yoktu. Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın 19 (% 29.2)'unda venöz yetmezlik bulgusu mevcutken, 46 (% 70.8)'sında venöz yetmezlik yoktu (Tablo 5).

Tablo 5: İncelenen parametrelere ve hastalara ait özellikler.

GRUP	n	%
HASTA	65	83.3
KONTROL	13	16.7
TOPLAM	78	100
WAGNER GRADE	n	%
EVRE 0	13	20
EVRE 1	13	20
EVRE 2	13	20
EVRE 3	13	20
EVRE 4	13	20
TOPLAM	65	100

YAŞ (n, Ortalama±SS)	78	58.3±14.3
CİNSİYET	n	%
ERKEK	43	55.1
KADIN	35	44.9
TOPLAM	78	100
CRP mg/L (n, Ortalama±SS)	78	3.6±5.8
ESR mm/h (n, Ortalama±SS)	78	46.2±33.6
HgA1c % (n, Ortalama±SS)	78	7.8±2.2
YKL-40 ng/mL (n, Ortalama±SS)	78	121.3±122.0
PTX-3 ng/mL (n, Ortalama±SS)	78	1262.1±437.7
NGAL ng/mL (n, Ortalama±SS)	78	280.4±119.2
ARTERİYEL YETMEZLİK	n	%
YOK	26	40.0
VAR	39	60.0
TOPLAM	65	100
VENÖZ YETMEZLİK	n	%
YOK	46	70.8
VAR	19	29.2
TOPLAM	65	100

Tablo 5 (devam): İncelenen parametrelere ve hastalara ait özellikler.

CRP, hasta grubunda ortalama 4.2 ± 6.2 mg/L ve kontrol grubunda 0.3 ± 0.6 mg/L olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). ESR, hasta grubunda ortalama 53.3 ± 32.4 mm/h ve kontrol grubunda 11 ± 8 mm/h olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). HgA1c, hasta grubunda ortalama $\% 8.3 \pm 2.2$ ve kontrol grubunda $\% 5.7 \pm 8.8$ olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). YKL-40, hasta grubunda ortalama 140.2 ± 125.3 ng/mL ve kontrol grubunda 26.9 ± 13.9 ng/mL olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). PTX-3, hasta grubunda ortalama 1310.1 ± 458.2 ng/mL ve kontrol grubunda 1021.9 ± 186.2 ng/mL olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.027$). NGAL, hasta grubunda ortalama 294.9 ± 120.4 ng/mL ve kontrol grubunda 207.9 ± 83.4 ng/mL olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.004$) (Tablo 6).

Tablo 6: Grup bazında incelenen markırlara ait özellikler.

	HASTA (n=65)		KONTROL (n=13)		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP mg/L	4.2	6.2	0.3	0.6	<0.001
ESR mm/h	53.3	32.4	11.0	8.0	<0.001
HgA1c %	8.3	2.2	5.7	0.8	<0.001
YKL-40 ng/mL	140.2	125.3	26.9	13.9	<0.001
PTX-3 ng/mL	1310.1	458.2	1021.9	186.2	0.027
NGAL ng/mL	294.9	120.4	207.9	83.4	0.004

Evre 0 olguların 2 (% 15.4)'sinde arteriyel yetmezlik varken, 11 (% 84.6)'inde arteriyel yetmezlik yoktu. Evre 1 olguların 8 (% 61.5)'inde arteriyel yetmezlik varken, 5 (% 38.5)'inde arteriyel yetmezlik yoktu. Evre 2 olguların 8 (% 61.5)'inde arteriyel yetmezlik varken, 5 (% 38.5)'inde arteriyel yetmezlik yoktu. Evre 3 olguların 9 (% 69.2)'unda arteriyel yetmezlik varken, 4 (% 30.8)'ünde arteriyel yetmezlik yoktu. Evre 4 olguların 12 (% 92.3)'sinde arteriyel yetmezlik varken, 1 (% 7.7)'inde arteriyel yetmezlik yoktu. Wagner evre ile arteriyel yetmezlik arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p=0.002). Evre 0 olguların 1 (% 7.7)'inde venöz yetmezlik varken, 12 (% 92.3)'sinde venöz yetmezlik yoktu. Evre 1 olguların 2 (% 15.4)'sinde venöz yetmezlik varken, 11 (% 84.6)'inde venöz yetmezlik yoktu. Evre 2 olguların 3 (% 23.1)'ünde venöz yetmezlik varken, 10 (% 76.9)'unda venöz yetmezlik yoktu. Evre 3 olguların 8 (% 61.5)'inde venöz yetmezlik varken, 5 (% 38.5)'inde venöz yetmezlik yoktu. Evre 4 olguların 5 (% 38.5)'inde venöz yetmezlik varken, 8 (% 61.5)'inde venöz yetmezlik yoktu. Wagner evre ile venöz yetmezlik arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p=0.024). Kontrol grubunda arteriyel ve venöz yetmezlik saptanmadığı için istatistiksel incelemeye alınmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Wagner evre bazında arteriyel ve venöz yetmezlik bulguları.

	WAGNER EVRE					p
	EVRE 0	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4	
ARTERİYEL YETMEZLİK						
VAR	2 (%15.4)	8 (%61.5)	8 (%61.5)	9 (%69.2)	12 (%92.3)	0.002
YOK	11 (%84.6)	5 (%38.5)	5 (%38.5)	4 (%30.8)	1 (%7.7)	

VENÖZ YETMEZLİK						
VAR	1 (%7.7)	2 (%15.4)	3 (%23.1)	8 (%61.5)	5 (%38.5)	0.02 4
YOK	12 (%92.3)	11 (%84.6)	10 (%76.9)	5 (%38.5)	8 (%61.5)	

Tablo 7 (devam): Wagner evre bazında arteriyel ve venöz yetmezlik bulguları.

CRP ortalaması, Evre 0 hastalarda 0.4 ± 0.4 mg/L, Evre 1 hastalarda 1.3 ± 1.6 mg/L, Evre 2 hastalarda 8.2 ± 9.5 mg / L, Evre 3 hastalarda 5.3 ± 5.2 mg/L, Evre 4 hastalarda 6.0 ± 6.0 mg/L ve kontrol grubunda 0.3 ± 0.6 mg/L olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Evre 1; Kontrol - Evre 2; Kontrol - Evre 3; Kontrol - Evre 4; Evre 0 - Evre 1; Evre 0 - Evre 2; Evre 0 - Evre 3; Evre 0 - Evre 4; Evre 1 - Evre 2; Evre 1 - Evre 3; Evre 1 - Evre 4 CRP ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$).

ESR ortalaması, Evre 0 hastalarda 19.7 ± 13.2 mm/h, Evre 1 hastalarda 43.9 ± 22.6 mm/h, Evre 2 hastalarda 74.4 ± 28.5 mm/h, Evre 3 hastalarda 66.6 ± 33.6 mm/h, Evre 4 hastalarda 61.9 ± 29.7 mm/h ve kontrol grubunda 11 ± 8 mm/h olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Evre 1; Kontrol - Evre 2; Kontrol - Evre 3; Kontrol - Evre 4; Evre 0 - Evre 1; Evre 0 - Evre 2 Evre 0 - Evre 3; Evre 0 - Evre 4; Evre 1 - Evre 2 ESR ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$).

HgA1c ortalaması, Evre 0 hastalarda $\% 6.9 \pm 1.7$, Evre 1 hastalarda $\% 8.4 \pm 1.6$, Evre 2 hastalarda $\% 8.3 \pm 2.7$, Evre 3 hastalarda $\% 8.9 \pm 2.3$, Evre 4 hastalarda $\% 8.8 \pm 2.2$ ve kontrol grubunda $\% 5.7 \pm 0.8$ olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Evre 1; Kontrol - Evre 2; Kontrol - Evre 3; Kontrol - Evre 4; Evre 0 - Evre 1; Evre 0 - Evre 3; Evre 0 Evre 4 HgA1c ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 8).

YKL-40 ortalaması, Evre 0 hastalarda 51.3 ± 41.4 ng/mL, Evre 1 hastalarda 81.9 ± 51.6 ng/mL Evre 2 hastalarda 152.0 ± 131.5 ng/mL, Evre 3 hastalarda 206.3 ± 136.0 ng/mL, Evre 4 hastalarda 209.3 ± 145.8 ng/mL ve kontrol grubunda 26.9 ± 13.9 ng/mL olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Evre 0; Kontrol - Evre 1;

Kontrol - Evre 2; Kontrol - Evre 3; Kontrol - Evre 4; Evre 0 - Evre 2; Evre 0 - Evre 3; Evre 0 - Evre 4; Evre 1 - Evre 2; Evre 1 - Evre 3; Evre 1 - Evre 4 YKL-40 ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 8).

PTX-3 ortalaması, Evre 0 hastalarda 1071.1 ± 180.6 ng/mL, Evre 1 hastalarda 1172.0 ± 273.4 ng/mL, Evre 2 hastalarda 1513.5 ± 620.6 ng/mL, Evre 3 hastalarda 1377.2 ± 429.3 ng/mL, Evre 4 hastalarda 1416.8 ± 546.3 ng/mL ve kontrol grubunda 1021.9 ± 186.2 ng/mL olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Evre 2; Kontrol - Evre 3; Kontrol - Evre 4; Evre 0 - Evre 2; Evre 0 - Evre 4 PTX-3 ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 8).

NGAL ortalaması, Evre 0 hastalarda 318.0 ± 92.3 ng/mL, Evre 1 hastalarda 350.4 ± 140.7 ng/mL, Evre 2 hastalarda 311.1 ± 135.3 ng/mL, Evre 3 hastalarda 258.8 ± 126.0 ng/mL, Evre 4 hastalarda 236.0 ± 73.9 ng/mL ve kontrol grubunda 207.9 ± 83.4 ng/mL olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Evre 0; Kontrol - Evre 1; Kontrol - Evre 2; Evre 0 - Evre 3; Evre 0 - Evre 4; Evre 1 - Evre 2; Evre 1 - Evre 3; Evre 1 - Evre 4 NGAL ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Wagner evre bazında incelenen markırlara ait özellikler.

	EVRE 0	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4	KONTR OL	p
	Ortalama a± SS	Ortalama a± SS	Ortalama a± SS	Ortalama a± SS	Ortalama a± SS	Ortalama a± SS	
CRP mg/L	0.4 ± 0.4	1.3 ± 1.6	8.2 ± 9.5	5.3 ± 5.2	6.0 ± 6.0	0.3 ± 0.6	<0.05 ^{b,c,d,e, f,g,h,i,j,k,l}
ESR mm/h	19.7 ± 13.2	43.9 ± 22.6	74.4 ± 28.5	66.6 ± 33.6	61.9 ± 29.7	11 ± 8	<0.05 ^{b,c,d,e, f,g,h,i,j}
HgA1c %	6.9 ± 1.7	8.4 ± 1.6	8.3 ± 2.7	8.9 ± 2.3	8.8 ± 2.2	5.7 ± 0.8	<0.05 ^{b,c,d,e, f,h,i}

YKL-40 ng/mL	51.3 ± 41.4	81.9 ± 51.6	152.0 ± 131.5	206.3 ± 136.0	209.3 ± 145.8	26.9 ± 13.9	<0.05 ^{a,b,c,d, e,g,h,i,k,l}
PTX-3 ng/mL	1071.1 ± 180.6	1172.0 ± 273.4	1513.5 ± 620.6	1377.2 ± 429.3	1416.8 ± 546.3	1021.9 ± 186.2	<0.05 ^{c,d,e,g, i}
NGAL ng/mL	318.0 ± 92.3	350.4 ± 140.7	311.1 ± 135.3	258.8 ± 126.0	236.0 ± 73.9	207.9 ± 83.4	<0.05 ^{a,b,c,h, i,k,l}

a:Kontrol - Evre 0; b:Kontrol - Evre 1; c:Kontrol - Evre 2; d:Kontrol - Evre 3; e:Kontrol - Evre 4; f: Evre 0 - Evre 1; g: Evre 0 - Evre 2; h: Evre 0 - Evre 3; i:Evre 0 - Evre 4; j: Evre 1 - Evre 2; k: Evre 1 - Evre 3; l: Evre 1 - Evre 4

Tablo 8 (devam): Wagner evre bazında incelenen markırlara ait özellikler.

CRP ortalaması, hafif hastalarda 0.9 ± 1.2 mg/L, orta hastalarda 6.8 ± 7.6 mg/L, şiddetli hastalarda 6.0 ± 6.0 mg/L ve kontrol grubunda 0.3 ± 0.6 mg/L olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Hafif; Kontrol - Orta; Kontrol - Şiddetli; Hafif - Orta; Hafif - Şiddetli CRP ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 9).

ESR ortalaması, hafif hastalarda 31.8 ± 21.9 mm/h, orta hastalarda 70.5 ± 30.8 mm/h, şiddetli hastalarda 61.9 ± 29.7 mm/h ve kontrol grubunda 11 ± 8 mm/h olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Hafif; Kontrol - Orta; Kontrol - Şiddetli; Hafif - Orta; Hafif - Şiddetli ESR ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 9).

HgA1c ortalaması, hafif hastalarda 7.7 ± 1.8 , orta hastalarda 8.6 ± 2.4 , şiddetli hastalarda 8.8 ± 2.2 ve kontrol grubunda 5.7 ± 0.8 olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Hafif; Kontrol - Orta; Kontrol - Şiddetli HgA1c ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 9).

YKL-40 ortalaması, hafif hastalarda 66.6 ± 48.4 ng/mL, orta hastalarda 179.2 ± 133.9 ng/mL, şiddetli hastalarda 209.3 ± 145.8 ng/mL ve kontrol grubunda 26.9 ± 13.9 ng/mL olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Hafif; Kontrol - Orta;

Kontrol - Şiddetli; Hafif - Orta; Hafif - Şiddetli YKL-40 ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9).

PTX-3 ortalaması, hafif hastalarda 1121.5 ± 232.8 ng/mL, orta hastalarda 1445.3 ± 527.4 ng/mL, şiddetli hastalarda 1416.8 ± 546.3 ng/mL ve kontrol grubunda 1021.9 ± 186.2 ng/mL olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Orta; Kontrol - Şiddetli; Hafif - Orta; Hafif - Şiddetli PTX-3 ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9).

NGAL ortalaması, hafif hastalarda 334.2 ± 117.8 ng/mL, orta hastalarda 285.0 ± 130.8 ng/mL, şiddetli hastalarda 236.0 ± 73.9 ng/mL ve kontrol grubunda 207.9 ± 83.4 ng/mL olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Kontrol - Hafif; Kontrol - Orta; Hafif - Orta; Hafif - Şiddetli NGAL ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hastalık derecesi bazında incelenen markırlara ait özellikler.

	HAFİF (n=26)	ORTA (n=26)	ŞİDDETLİ (n=13)	KONTROL (n=13)	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
CRP mg/L	0.9 ± 1.2	6.8 ± 7.6	6.0 ± 6.0	0.3 ± 0.6	<0.05 ^{a,b,c,d,e}
ESR mm/h	31.8 ± 21.9	70.5 ± 30.8	61.9 ± 29.7	11 ± 8	< 0.05 ^{a,b,c,d,e}
HgA1c %	7.7 ± 1.8	8.6 ± 2.4	8.8 ± 2.2	5.7 ± 0.8	< 0.05 ^{a,b,c}
YKL-40 ng/mL	66.6 ± 48.4	179.2±133.9	209.3 ± 145.8	26.9 ± 13.9	< 0.05 ^{a,b,c,d,e}
PTX-3 ng/mL	1121.5 ± 232.8	1445.3 ± 527.4	1416.8 ± 546.3	1021.9 ± 186.2	< 0.05 ^{b,c,d,e}
NGAL ng/mL	334.2 ± 117.8	285.0 ± 130.8	236.0 ± 73.9	207.9 ± 83.4	< 0.05 ^{a,b,d,e}

a:Kontrol - Hafif; b:Kontrol - Orta; c:Kontrol - Şiddetli; d:Hafif - Orta; e:Hafif - Şiddetli; f:Orta – Şiddetli

Tüm hastalarda prediktif değerler incelendiğinde YKL- 40 ve PTX-3 arasında pozitif zayıf anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0.260$, $p=0.036$). YKL-40 ve NGAL arasında negatif zayıf anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0.328$, $p=0.008$). YKL-40 ve CRP arasında pozitif orta dereceli anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0.493$, $p<0.001$).

YKL-40 ve ESR arasında pozitif zayıf anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0.380$, $p=0.002$). YKL-40 ve HgA1c arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ($r=0.176$, $p=0.161$) (Tablo 10).

PTX-3 ve NGAL arasında pozitif zayıf anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0.309$, $p=0.012$). PTX-3 ve CRP arasında pozitif orta dereceli anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0.299$, $p=0.016$). PTX-3 ve ESR arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ($r=0.131$, $p=0.297$). PTX-3 ve HgA1c arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ($r=0.065$, $p=0.605$) (Tablo 10).

NGAL ve CRP arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ($r=-0.216$, $p=0.084$). NGAL ve ESR arasında negatif zayıf anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0.261$, $p=0.036$). NGAL ve HgA1c arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ($r=-0.241$, $p=0.053$) (Tablo 10).

Tablo 10: Tüm hastalarda YKL-40, PTX-3 ve NGAL'in birbirleriyle ve diğer markırlarla ilişkisi.

	YKL-40		PTX-3		NGAL	
	r	p	r	p	r	p
YKL-40	1.000	.	0.260	0.036	-0.328	0.008
PTX-3	0.260	0.036	1.000	.	0.309	0.012
NGAL	-0.328	0.008	0.309	0.012	1.000	.
CRP	0.493	<0.001	0.299	0.016	-0.216	0.084
ESR	0.380	0.002	0.131	0.297	-0.261	0.036
HgA1c	0.176	0.161	0.065	0.605	-0.241	0.053

Arteriyel yetmezlik olan hasta grubunda YKL-40 ortalaması 175.3 ± 139.0 ng/mL, arteriyel yetmezlik olmayanlarda 87.5 ± 77.4 ng/mL olarak hesaplanmıştır. İki ortalama arasındaki fark istatistiksel anlamlıdır ($p=0.006$). PTX-3 ortalaması arteriyel yetmezlik olan hasta grubunda 1411.4 ± 508.0 ng/mL, arteriyel yetmezlik olmayanlarda 1158.1 ± 324.3 ng/mL olarak hesaplanmıştır. İki ortalama arasındaki fark istatistiksel anlamlıdır ($p=0.005$). NGAL ortalaması arteriyel yetmezlik olan hasta grubunda 297.4 ± 138.2 ng/mL, arteriyel yetmezlik olmayanlarda 291.0 ± 89.7 ng/mL olarak hesaplanmıştır. İki ortalama arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildir ($p=0.639$) (Tablo 11).

Tablo 11: Arteriyel yetmezlik olan ve olmayan hastalarda YKL-40, PTX-3 ve NGAL özellikleri.

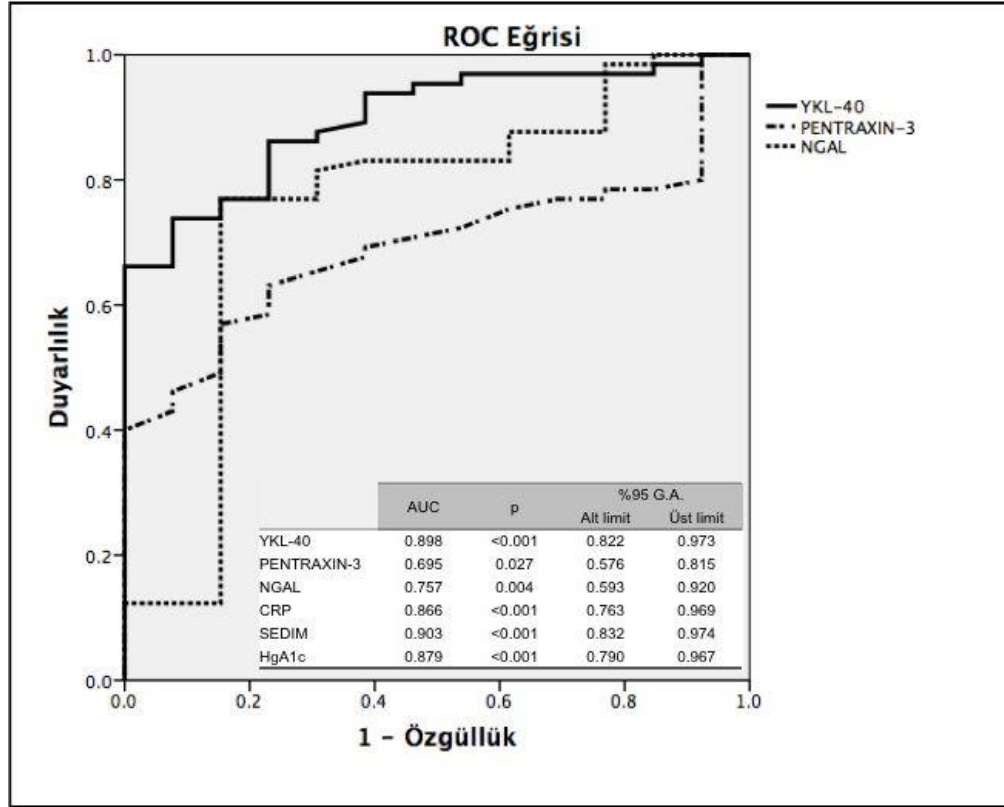
		ARTERİYEL YETMEZLİK				p
		VAR		YOK		
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	
TOPLAM	YKL-40 ng/mL	175.3	139.0	87.5	77.4	0.006
	PTX-3 ng/mL	1411.4	508.0	1158.1	324.3	0.005
	NGAL ng/mL	297.4	138.2	291.0	89.7	0.639
HAFİF	YKL-40 ng/mL	72.7	52.3	62.9	47.2	0.752
	PTX-3 ng/mL	1259.1	283.0	1035.6	147.5	0.035
	NGAL ng/mL	359.7	153.6	318.3	90.9	0.732
ORTA	YKL-40 ng/mL	201.2	146.6	137.6	100.4	0.319
	PTX-3 ng/mL	1473.9	578.8	1391.4	440.7	0.787
	NGAL ng/mL	302.4	151.8	252.0	74.4	0.609
ŞİDDETLİ	YKL-40 ng/mL	224.1	141.6	30.7	.	NA
	PTX-3 ng/mL	1449.9	556.8	1020.0	.	NA
	NGAL ng/mL	238.6	76.6	205.0	.	NA

Venöz yetmezlik olan hasta grubunda YKL-40 ortalaması 213.8 ± 116.2 ng/mL, venöz yetmezlik olmayanlarda 109.8 ± 117.0 ng/mL olarak hesaplanmıştır. İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). PTX-3 ortalaması venöz yetmezlik olan hasta grubunda 1474.4 ± 533.0 ng/mL, venöz yetmezlik olmayanlarda 1242.3 ± 410.9 ng/mL olarak hesaplanmıştır. İki ortalama arasındaki fark istatistiksel anlamlıdır ($p = 0.030$). NGAL ortalaması venöz yetmezlik olan hasta grubunda 290.7 ± 150.4 ng/mL, venöz yetmezlik olmayanlarda 296.6 ± 107.6 ng/mL olarak hesaplanmıştır. İki ortalama arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildir ($p = 0.345$) (Tablo 12).

Tablo 12: Venöz yetmezlik olan ve olmayan hastalarda YKL-40, PTX-3 ve NGAL özellikleri.

		VENOZ YETMEZLIK				p
		VAR		YOK		
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	
TOPLAM	YKL-40 ng/mL	213.8	116.2	109.8	117.0	<0.001
	PTX-3 ng/mL	1474.4	533.0	1242.3	410.9	0.030
	NGAL ng/mL	290.7	150.4	296.6	107.6	0.345
HAFİF	YKL-40 ng/mL	165.7	25.4	53.7	33.1	0.006
	PTX-3 ng/mL	1155.2	362.5	1117.1	222.4	0.904
	NGAL ng/mL	427.6	265.4	322.0	89.5	0.659
ORTA	YKL-40 ng/mL	247.5	133.4	129.0	113.8	0.014
	PTX-3 ng/mL	1496.0	395.5	1408.1	617.6	0.311
	NGAL ng/mL	280.8	131.3	288.0	135.1	0.815
ŞİDDETLİ	YKL-40 ng/mL	168.5	92.2	234.7	172.3	0.558
	PTX-3 ng/mL	1618.2	847.5	1290.9	232.6	0.884
	NGAL ng/mL	230.2	67.4	239.6	82.0	0.884

İncelenen markırlar için gerçekleştirilen ROC analizinde; eğri altında kalan alanlar YKL-40 için 0.898 ($p < 0.001$), PTX-3 için 0.695 ($p = 0.027$) ve NGAL için 0.757 ($p = 0.004$) olarak hesaplanmıştır. Karşılaştırma amaçlı incelen diğer markırlara ait eğri altında kalan alanlar CRP için 0.866 ($p < 0.001$), ESR için 0.903 ($p < 0.001$) ve HgA1c için 0.879 ($p < 0.001$) olarak hesaplanmıştır. YKL-40 için hesaplanan eşik değeri 55.7, % 66.2 duyarlılık ve % 100 özgüllüğe sahiptir. PTX-3 için hesaplanan eşik değeri 1146.5, % 56.9 duyarlılık ve % 84.6 özgüllüğe sahiptir. NGAL için hesaplanan eşik değeri 222.1, % 76.9 duyarlılık ve % 84.6 özgüllüğe sahiptir (Şekil 8, Tablo 13).

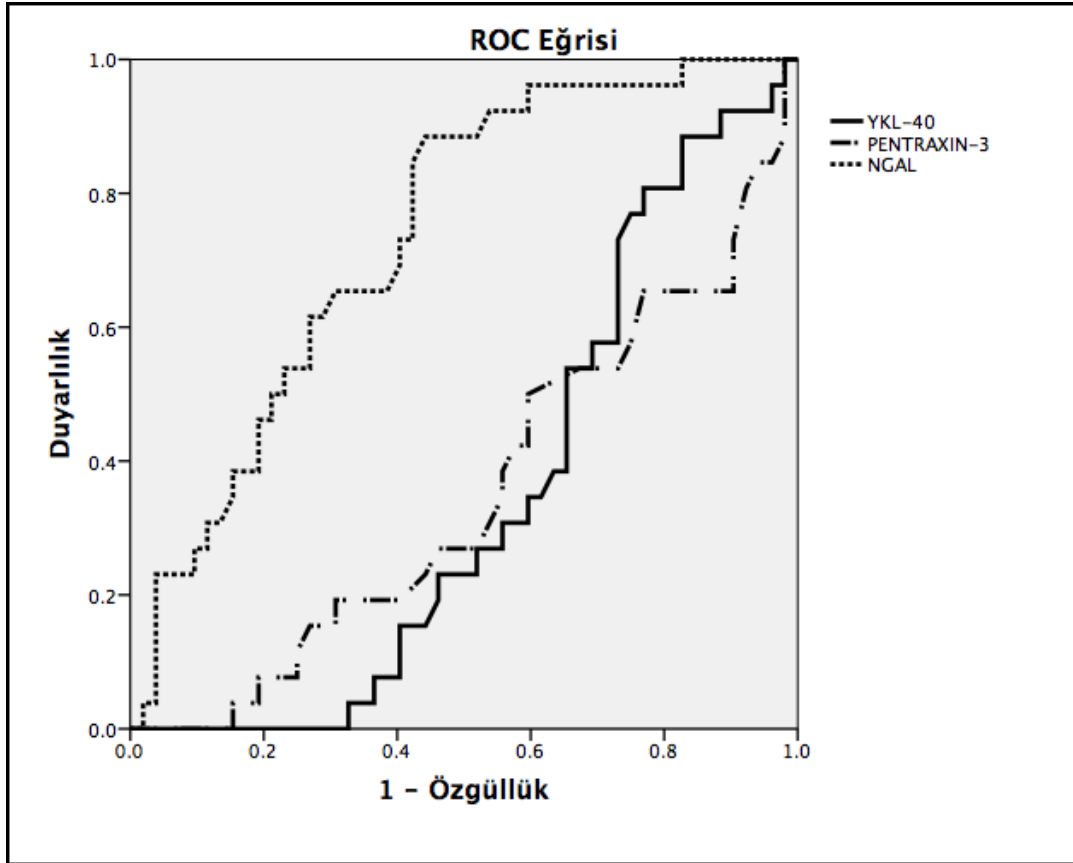


Şekil 8: Tüm hastalar için YKL-40, PTX-3 ve NGAL ROC Eğrisi ve Analizi.

Tablo 13: Tüm hastalar için YKL-40, Pentraksin-3 ve NGAL ROC Analizi

	AUC	p	%95 G.A.	
			Alt limit	Üst limit
YKL-40	0.898	<0.001	0.822	0.973
PTX-3	0.695	0.027	0.576	0.815
NGAL	0.757	0.004	0.593	0.920
CRP	0.866	<0.001	0.763	0.969
SEDİM	0.903	<0.001	0.832	0.974
HgA1c	0.879	<0.001	0.790	0.967

Hafif hastalıkta incelenen markırlar için gerçekleştirilen ROC analizinde; eğri altında kalan alanlar YKL-40 için 0.349 ($p=0.030$), PTX-3 için 0.354 ($p=0.036$) ve NGAL için 0.757 ($p=0.001$) olarak hesaplanmıştır. NGAL'in hafif hastalığı tayin etme yetkinliği söz konusudur. Karşılaştırma amaçlı incelen diğer markırlara ait eğri altında kalan alanlar CRP için 0.291 ($p=0.003$), ESR için 0.329 ($p=0.014$) ve HgA1c için 0.500 ($p=0.996$) olarak hesaplanmıştır. NGAL için hesaplanan eşik değeri 239.8, % 88.5 duyarlılık ve % 55.8 özgüllüğe sahiptir (Şekil 9, Tablo 14).



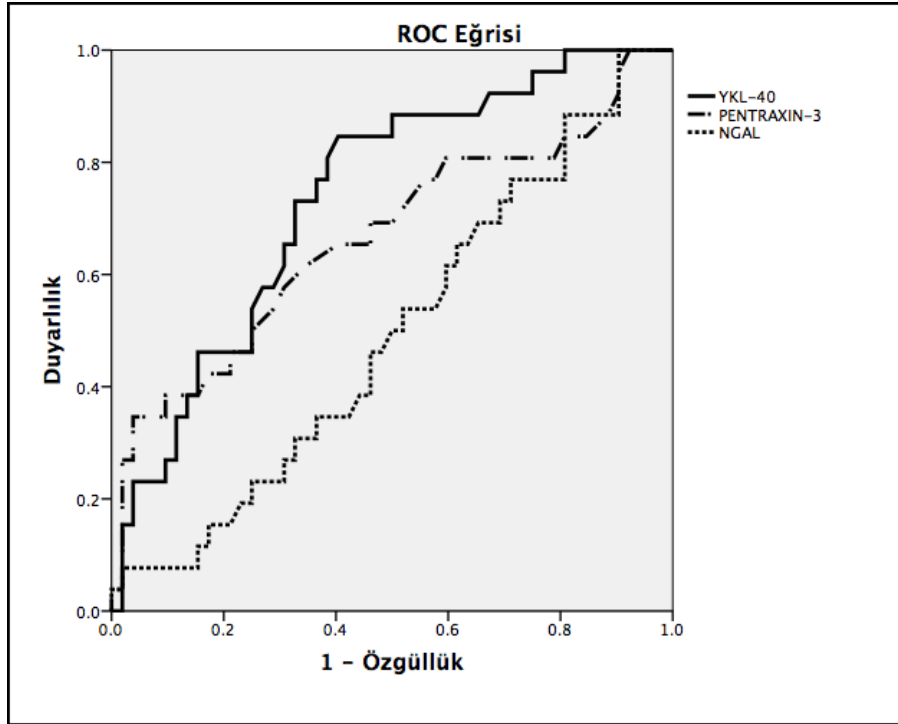
Şekil 9: Hafif hastalık için YKL-40, PTX-3 ve NGAL ROC Eğrisi.

Tablo 14: Hafif hastalık için YKL-40, Pentraksin-3 ve NGAL ROC Analizi.

	AUC	p	%95 G.A.	
			Alt limit	Üst limit
YKL-40	0.349	0.030	0.230	0.468
PTX-3	0.354	0.036	0.225	0.482
NGAL	0.737	0.001	0.626	0.848
CRP	0.291	0.003	0.178	0.404
SEDİM	0.329	0.014	0.211	0.447
HgA1c	0.500	0.996	0.368	0.631

Orta hastalıkta incelenen markırlar için gerçekleştirilen ROC analizinde; eğri altında kalan alanlar YKL-40 için 0.738 ($p=0.001$), PTX-3 için 0.667 ($p=0.017$) ve NGAL için 0.494 ($p=0.928$) olarak hesaplanmıştır. YKL-40 ve PTX-3 orta hastalığı tayin etme yetkinliği söz konusudur. Karşılaştırma amaçlı incelen diğer markırlara ait eğri altında kalan alanlar CRP için 0.798 ($p<0.001$), ESR için 0.811 ($p<0.001$) ve HgA1c için 0.643 ($p=0.040$) olarak hesaplanmıştır. YKL-40 için hesaplanan eşik değeri 55.7, % 84.6 duyarlılık ve % 59.6 özgüllüğe sahiptir. PTX-3 için hesaplanan

eşik değeri 1640.1, % 34.6 duyarlılık ve % 96.2 özgüllüğe sahiptir (Şekil 10, Tablo 15).



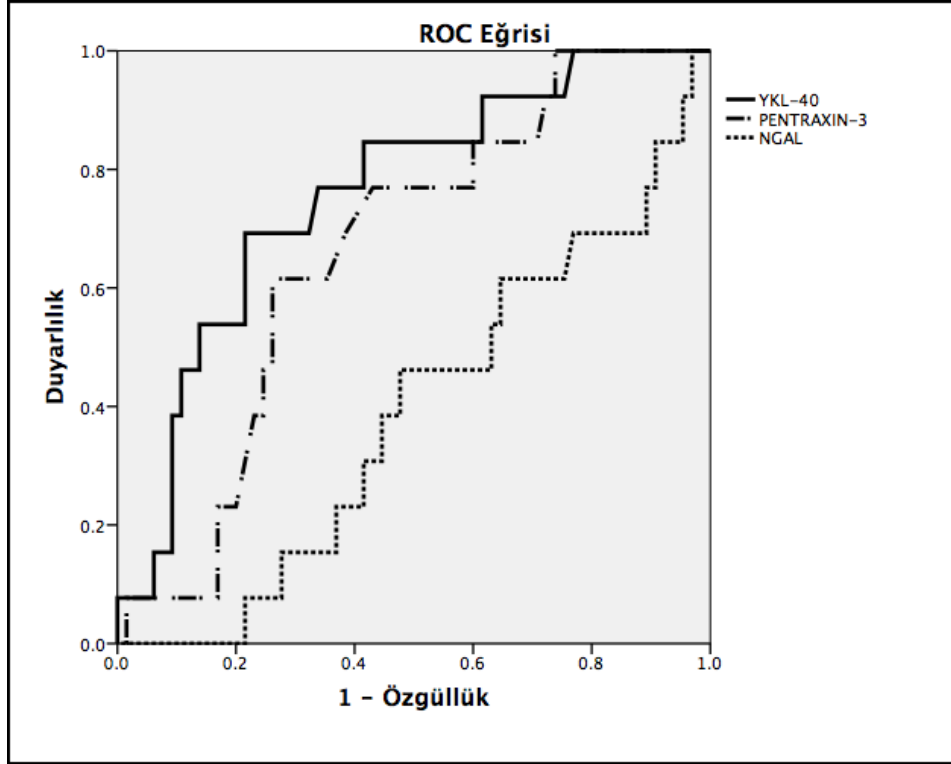
Şekil 10: Orta hastalıkta YKL-40, PTX-3 ve NGAL ROC Eğrisi.

Tablo 15: Orta hastalıkta YKL-40, PTX-3 ve NGAL ROC Analizi.

	AUC	p	%95 G.A.	
			Alt limit	Üst limit
YKL-40	0.738	0.001	0.625	0.851
PTX-3	0.667	0.017	0.530	0.803
NGAL	0.494	0.928	0.360	0.628
CRP	0.798	< 0.001	0.699	0.897
ESR	0.811	< 0.001	0.718	0.904
HgA1c	0.643	0.040	0.516	0.771

Şiddetli hastalıkta incelenen markırlar için gerçekleştirilen ROC analizinde; eğri altında kalan alanlar YKL-40 için 0.759 (p=0.003), PTX-3 için 0.663 (p=0.065) ve NGAL için 0.388 (p=0.203) olarak hesaplanmıştır. YKL-40'ın şiddetli hastalığı tayin etme yetkinliği söz konusudur. Karşılaştırma amaçlı incelen diğer markırlara ait eğri altında kalan alanlar CRP için 0.724 (p=0.011), ESR için 0.679 (p=0.043) ve

HgA1c için 0.650 ($p=0.090$) olarak hesaplanmıştır. YKL-40 için hesaplanan eşik değeri 1269.3, % 61.5 duyarlılık ve % 73.8 özgüllüğe sahiptir (Şekil 11, Tablo 16).



Şekil 11: Şiddetli hastalıkta YKL-40, PTX-3 ve NGAL ROC Eğrisi.

Tablo 16: Şiddetli hastalıkta YKL-40, PTX-3 ve NGAL ROC Analizi.

	AUC	p	%95 G.A.	
			Alt limit	Üst limit
YKL-40	0.759	0.003	0.622	0.896
PTX-3	0.663	0.065	0.521	0.805
NGAL	0.388	0.203	0.229	0.546
CRP	0.724	0.011	0.583	0.864
ESR	0.679	0.043	0.526	0.831
HgA1c	0.650	0.090	0.490	0.809

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diabetik ayak hastanın yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltan, yaşamda tehdit eden, sosyoekonomik maliyeti arttıran önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bunun dışında sosyal, kültürel ve maddi sorunlar nedeniyle özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tedavi gecikmektedir.

Diabetin periferik etkilerinin en önemli sonucundan biri ayağın kanlanmasının azalmasıdır; bu da iyileşmenin gecikmesi, enfeksiyona eğilim, ülserler ve yaralara yol açar. Diabete eşlik eden nöropati, ağrı ve ısı duyusunda bozulmaya neden olur. Buna bağlı olarak tekrarlanan minör travmalar ve küçük yaralanmalar, iskemik dokuda hızla ülser dönüşürler. Olguların çoğunda çok geç dönemlere kadar hastalar olayın farkına varamaz. İskemi, nöropati ve enfeksiyon kombinasyonu osteomyelit ve gangrene yol açarak amputasyonla sonuçlanabilir (12–14).

Yaptığımız çalışmada 65 hastanın 39'u (% 60) erkek 26'sı (% 40) kadındı. Yaş ortalaması 62.4 yıl saptandı. Jeandrot ve ark. 93 diabetik ayaklı hasta üzerinde yaptığı çalışmada yaş ortalaması 68 yıl, % 60.2 erkek % 39.8 kadın saptanmıştır (119). Rabjohn ve ark. yaptığı çalışmaya ise 44 erkek ve 51 bayandan oluşan 95 hasta dahil edilmiş olup ortalama yaş 61 (26 – 104 yıl) saptanmıştır (120). Bu veriler diyabetik ayağın genellikle ileri yaş hastalarda ortaya çıktığını göstermektedir

CRP, enflamasyon ve enfeksiyona yanıt olarak IL-6 aracılığı ile karaciğerde üretilen bir peptittir. Neredeyse bütün sağlıklı bireylerde, CRP konsantrasyonu en az 10 mg/L (ortalama 0.8 mg/L) 'dir (121). Literatürde, özellikle diyabetik ayak veya osteomyelit varlığında CRP seviyelerine odaklanılmamış olup çeşitli çalışmalarda inflamatuvar markır analizinde CRP ek parametre olarak kullanılmıştır (119,122). Jeandrot ve ark. tarafından yapılan çalışmada, CRP'nin diyabetik ayak enfeksiyonda ileri evrelerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (119). Uzun ve ark. ayak enfeksiyonu olan ve olmayan diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre CRP düzeylerini daha yüksek bulmuştur. Ancak enfeksiyonu olan diyabetiklerde daha yüksek CRP düzeyinin enfeksiyona eğilim için anlamlı olmadığı bildirilmiştir (123). Başka bir çalışmada osteomyelit olmadan ayak ülseri olan diyabetiklerde, CRP osteomyelit olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (122). Bu

çalışmada sağlıklı kontrol grubunda CRP değeri 0.3 ± 0.6 mg/L olarak saptanmış olup bütün hasta gruplarında kontrol grubuna göre CRP seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada CRP seviyesi enfeksiyon bulgularının ön planda olduğu Wagner evre 2 hasta grubunda osteomyelit (evre 2) ve periferik iskeminin (evre 4) ön planda olduğuhasta gruplarından yüksek bulunmuştur.

ESR, akut faz reaktanlarının aktivitesinin dolaylı bir ölçüsüdür. Normal aralığı en az 15 mm/h ila 30 mm/h olmakla birlikte yaş ve cinsiyete bağlıdır (124). ESR yüksekliği enfeksiyon ve özellikle osteomyelit varlığında değerli iken genellikle tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılır. Yapılan retrospektif bir derlemede 19 diyabetik osteomyelitli ve 10 diyabetik selülitli hasta incelenmiş ve yüksek ESR değerinin osteomyelit için % 89.5 duyarlı ve % 100 özgül olduğu bulunmuştur (125). Ayak ve ayak bileği osteomyelitinden şüphelenilen 95 hastada yapılan bir çalışmada, ESR seviyeleri osteomyelit olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (120). Uzun ve ark. diyabetik ayak enfeksiyonları olanlarda ESR değerlerini sağlıklı bireylere ve diyabeti olup diyabetik ayak enfeksiyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (123). Ertuğrul ve ark. ESR düzeylerini osteomyeliti olan diyabetik hastalarda osteomyeliti olmayanlara göre daha yüksek bulmuşlardır (122). Bu çalışmada ESR değeri sağlıklı kontrol grubunda 11 ± 8 mm/h olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. ESR değeri diyabetik ayak ülseri olan evre 1,2,3,4 hastalarda, kontrol ve evre 0 ayak ülseri bulunmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. En yüksek değer evre 2 hastalarda saptanmış olup, osteomyelit ile seyreden evre 3 hastalardan da yüksek saptanmıştır. ESR değeri diyabetik ayak ülserinde artmakla birlikte bu çalışmada osteomyelit ayırıcı tanısında ESR yüksekliği tek başına anlamlı bulunmamıştır.

Kan glukoz konsantrasyonunun artışıyla eritrosit içine girişi artan glukoz, non-enzimatik olarak HbA'nın beta zinciri ile birleşerek HbA1c'yi oluşturur. Glikolize hemoglobin geri dönüşümsüz olduğundan kan düzeyi eritrosit yaşam süresi ve kan glukoz düzeyine bağlıdır. Bu nedenle 8-12 haftalık glukoz düzeyi hakkında bilgi verir. Normal değerleri % 4,2 - 6,2 arasındadır (126). HbA1c'nin diyabetlilerde glisemik kontrolü göstermesi ile birlikte diyabetik komplikasyon gelişme riskini ve diyabetik bakımın kalitesini yansıttığı kabul edilmektedir (127). Resnick ve ark ve

Hennis ve ark yaptıkları çalışmada yüksek HgA1c değerlerinin alt ekstremitte amputasyonları için majör risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (128,129). Literatür taramasında diyabetik ayak evreleri ile HgA1c düzeyi arasındaki ilişkiyi gösterecek yeterli çalışma bulunmamaktadır. Akçay ve ark. yaptıkları çalışmada Wagner'e göre sınıflandırdıkları hastaların HgA1c seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen amputasyon uygulanan hastalarda HbA1c değerlerini yüksek bulmuşlardır (130). Yıldırım ve arkadaşlarının 50 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada distal simetrik polinöropatinin şiddeti ile HgA1c düzeyleri arasında pozitif kolerasyon saptanmıştır (131). Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda HgA1c düzeyi 5.7 ± 8.8 saptanmıştır. Hastalık gruplarında HgA1c seviyesi kontrol grubuna ve evre 0 hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. En yüksek değerler osteomyelit olan evre 3 ve periferik iskemi olan evre 4 hastalarda saptanmıştır.

Diyabetik hastalarda ateroskleroz daha sık gözlenmekte, daha genç yaşta ortaya çıkmakta ve daha hızlı progresyon göstermektedir. Ülser varlığında PAH; yara iyileşmesinde gecikmeye, enfeksiyonu tedavi etmeye yönelik girişimlerin başarısız olmasına ve amputasyon riskinde artışa neden olmaktadır (10). PAH taramasında altın standart test olarak ABI gösterilmektedir (132). Alavi ve ark. 2015 yılında diyabetik ve diyabet olmayan hastalarda, posterior tibial arter ve dorsalis pedis arteri doppler USG ile incelemişler ve PAH tanısında ABI ile karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Monofazik ve bifazik akımları anormal kabul ederek PAH tanısında doppler USG'nin % 97.55 spesifiteye sahip olduğunu bildirmişler ve Doppler USG'nin basit, hızlı ve PAH dışlamada uygun bir test olduğunu belirtmişlerdir (133). Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği alt eksteremite yaralarında amputasyon riskini değerlendirmek amacı ile WiFi (Wound, Ischemia, foot Infection) sınıflamasını geliştirmişlerdir. Bu sınıflamada alt ekstremitte ülserleri yaranın durumu, iskemi derecesi ve ayak enfeksiyonuna göre 4 klinik evreye ayrılmaktadır. Yara derinliği ve iskemi artışıyla klinik evre artmaktadır (134). Zhan ve ark. 201 hastadan 187'sinin diyabet oluşu çalışmada yara derinliğinin ve iskeminin en fazla olduğu WiFi evre 4 hastalarda amputasyon oranını % 64 olarak bildirmişlerdir (135). Bu çalışmada alt eksteremite vasküler durumu doppler USG ile değerlendirilmiş olup, monofazik ve bifazik akım paternleri arteriyel yetmezlik olarak

değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın % 60'ında arteriyel yetmezlik saptanmış olup Wagner evresi arttıkça arteriyel yetmezlik oranının arttığı gözlemlenmiş ve Wifl sınıflamasına korele şekilde yara şiddeti arttıkça arteriyel yetmezlik oranı artmıştır. Arteriyel yetmezlik en fazla periferel iskeminin ön planda olduğu Wagner evre 4 hastalarda gözlenmiş ve bunu Wagner evre 3 ve 2 hastalar takip etmiştir. Bu bulgular iskemik sürecin yara iyileşmesini bozmada ve enfeksiyon şiddetini arttırmada önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Sumpio diyabetik ayak risk faktörlerinde venöz hastalıklara da yer vermiştir (136). Az sayıda küçük çalışmada bozulmuş venöz hemodinaminin ve artmış venöz basıncın diyabetik ayak yaralarını kötü etkilediği vurgulanmıştır (137,138). Diyabetik hastalarda dorsal ciltte mikrodolaşımın bozulduğu ancak venöz dönüşün lokal sempatik mediatörler aracılığı ile arteriovenöz yanıtla sağlandığı bildirilmiştir (139). Literatür taramasında diyabetik ayakta venöz yetmezlik prevalansı ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada 65 hastanın % 29'unda venöz yetmezlik olduğu ve en fazla venöz yetmezlik evre 3 hasta grubunda saptanmıştır.

YKL-40 inflamasyon ve endotelial disfonksiyonun potansiyel biyomarkırı olarak kabul edilmektedir. DM, kronik obstruktif akciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı gibi farklı inflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (140). Kucur ve ark. tarafından yapılan çalışmada koroner arter hastalığında (KAH) tutulan damar sayıyısı ve dolayısıyla aterosklerotik plak progresyonu ile YKL-40 seviyesinin yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (141). Ayrıca stabil KAH'da YKL-40 seviyesi ile CRP seviyelerinin kolere olduğu bildirilmiştir (142). Batinic ve ark. tutulan vasküler yatağa bağlı olarak generalize aterosklerozun şiddetiyle YKL-40 seviyesiyle ilişkili olduğunu göstermiş ve PAH'ta YKL-40 seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir (143). Bu literatür bilgileri ışığında inflamasyonla seyreden ve çeşitli derecede aterosklerozun eşlik ettiği diyabetik ayakta serum YKL-40 seviyesinin etkilecenebileği düşünülebilir. Yapılan literatür taramasında serum YKL-40 seviyesi ile diyabetik ayak ilişkisinin inceleyen herhangi bir dataya rastlamamıştır. Bu çalışmada YKL-40, hasta grubunda ortalama 140.2 ± 125.3 ng/mL ve kontrol grubunda 26.9 ± 13.9 ng/mL olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diyabetik hastalarda serum YKL-40 seviyesinin arttığı bu çalışmada da görülmektedir. Hastalık subgrupları incelendiğinde Wagner evresi

arttıkça serum YKL-40 seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. En yüksek YKL-40 seviyesi arteriyel yetmezliğin en yüksek olduğu evre 4 (209.3 ± 145.8 ng/mL) hastalarda saptanmıştır. İstatiksel olarak YKL-40 evre 2, 3 ve 4. grubu diğer alt ve kontrol guruplarından ayırabilmiştir. Arteriyel ve venöz yetmezlik olanlarda YKL-40 seviyesi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Ayrıca YKL-40 seviyesi arteriyel yetmezliğin önplanda olduğu evre 4 hastalardan oluşan “şiddetli hastalık” grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Şiddetli hastalık için % 61.5 duyarlılık ve % 73.8 özgüllüğe sahiptir. Orta hastalıkta ise % 84.6 duyarlılık ve % 59.6 özgüllüğe sahiptir. Bunun yanında tüm guruplar incelendiğinde YKL-40 ile CRP arasında pozitif orta dereceli anlamlı ilişki ($r=0.493$, $p<0.001$), ESR arasında pozitif zayıf anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0.380$, $p=0.002$). YKL-40 düzeyi diyabet ve aterosklerozda artmaktadır. Bunun yanında diyabetinde aterosklerozu tetiklediği bilinmektedir. Diyabetik ayaklı hastalarda diyabete bağlı zaten yükselmesi beklenen YKL-40 seviyesi aterosklerozla daha da artacaktır. Wagner evrelemesine göre ateroskleroza bağlı periferik iskemi Wagner evre 4 ve 5 hastalarda gözlenmektedir. YKL-40 seviyesine prognostik açıdan bakılacak olursa yüksek seviyeleri, aterosklerotik dolaylı olarak da iskemik ayağa gidişi gösterecektir. Bu markırın diyabetli hastalarda erken tanıda kullanılması halinde, profilaktik tedaviyle aterosklerotik ve iskemik komplikasyonların önüne geçebileceği kanaatindeyiz.

PTX-3 yapı ve fonksiyonel olarak CRP’ye benzeyen yeni tanımlanmış akut faz reaktanıdır. Makrofaj, dentritik hücreler, nötrofil, fibroblast ve vasküler endotelial hücrelerden salınır. Sistemik inflamasyon ve sepsiste, vaskülitlerde, akut miyokart infarktüsünde, kalp yetmezliğinde ve psöriazis gibi hastalıklarda PTX-3 seviyesinin arttığı gösterilmiştir (144). PTX-3 ve CRP aterosklerotik plaklarda bulunumaktadır (145). PTX-3’ün inflamasyona yanıt olarak vasküler hücrelerden salındığı, aterosklerozis ve komplikasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (146). Zhou ve ark. yaptığı çalışmada PAH’ta PTX-3’ün high sensitive CRP’den daha duyarlı bir markır olduğunu göstermiştir (147). Ayrıca PTX-3’ün bir çok enfeksiyonda yükseldiği ve yükselişi ile enfeksiyonun şiddeti arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (148). Huttunen ve ark. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *b-hemolytic streptococcae* ve *Escherichia coli* bakteriyemili hastalarda

PTX-3'ün bakteriyemide prognostik bir belirteç olduğunu göstermiş ve CRP'den daha değerli olduğunu belirtmişlerdir (149). Diyabetik ayakta serum PTX-3 seviyelerini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. PTX-3, kontrol grubunda 1021.9 ± 186.2 ng/mL ve hasta grubunda ortalama 1310.1 ± 458.2 ng/mL hesaplanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Subgrup incelemesinde serum PTX-3 seviyesi enfazla enfeksiyon bulgularının ön planda olduğu Wagner evre 2 hastalarda elde edilmiş, bunu sırasıyla Wagner 4 ve 3 hastalar takip etmiştir. Bunla birlikte arteriyel ve venöz yetmezlik olan hastalarda PTX-3 düzeyleri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Hafif, orta ve şiddetli hastalık ayrımında; orta ve şiddetli hastalıkta kontrol ve hafif hastalığa göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. Yapılan ROC analizinde PTX-3'ün orta hastalığı saptamada duyarlı olduğu görülmüştür (PTX-3 için hesaplanan eşik değer 1640.1, % 34.6 duyarlılık ve % 96.2 özgüllüğe sahiptir). Bunun yanında PTX-3 ve CRP arasında pozitif orta dereceli anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0.299$, $p=0.016$). En yüksek CRP değeri Wagner evre 2 hastalarda saptanması ve diğer guruplardaki serum seviyeleri PTX-3 ile benzer değerler içermesi bu iki markırın birbirini ile kolere bir şekilde yükseldiğini göstermiştir (CRP ve PTX-3 düzeyleri sırasıyla Wagner 2, 4, 3, 1 hastalarda yüksek bulunmuştur). PTX-3 ve CRP benzerliği bu çalışmada literatürle uyumlu bulunmuştur. PTX-3'ün orta hastalığı özellikle enfeksiyon bulgularının ön planda olduğu evre 2 hastalığı göstermede etkin olması, yüksek seviyelerinde enfeksiyona gidişi gösterecek olup, bu bulgular dahilinde ampirik antibiyotik tedavisi ile olası enfektif komplikasyonların önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz.

NGAL yeni tanımlanan akut faz proteinlerinden olup, antibakteriyel immünitelerde görev almaktadır. NGAL'in en önemli fonksiyonlarından biri MMP-9 ile kompleks oluşturarak aktivitesini artırır ve yıkımını önler. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinde görevli önemli bir mediatördür. Glomerüler membrandan kolayca filtrasyona uğrar ve proksimal tübüllerden endositozla reabsorbe olur. Yüksek serum ve idrar NGAL seviyeleri akut böbrek hasarında kreatininden daha değerlidir. Ayrıca akut miyokart infarktüsünde, kalp yetmezliğinde ve inmede prognozu göstermektedir (150). Yapılan çalışmalarda matriks metalloproteinazların ve NGAL'in bacak ülseri gelişiminde önemli rol

oynadığı gösterilmiştir (151). Serra ve ark. 51 hasta üzerinde yaptığı çalışmada MMP-9 ve NGAL seviyelerinin venöz ülserli hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (152). Yapılan literatür taramasında diyabetik ayakta serum NGAL düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada serum NGAL düzeyi hasta grubunda ortalama 294.9 ± 120.4 ng/mL ve kontrol grubunda 207.9 ± 83.4 ng/mL olarak hesaplanmıştır ve hasta grubunda NGAL düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Diyabetik hastalarda NGAL seviyesinin artmıştır. En düşük NGAL seviyesi kontrol gurubunda saptanmış olup bunu Wagner sınıflamasına göre ileri evre olan Wagner 4 ve 3 hastalar izlenmiştir. Evre 0, 1 ve 2 hastalarda NGAL seviyeleri diğer guruplardan yüksek ve en yükek değer evre 1 hastalarda saptanmıştır. Diğer parametrelerden farklı olarak hastalık şiddeti arttıkça NGAL seviyesi azalmış ve hafif hastalıkta hastalığı belirleme özelliği tesbit edilmiştir. Hafif hastalıkta NGAL, % 88.5 duyarlılık ve % 55.8 özgüllüğe sahiptir (eşik değer 239.8). Arteriyel ve venöz yetmezlik olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak “hafif hastalık” gurubunda diğer guruplardan farklı olarak venöz yetmezlik olanlarda NGAL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasada yüksek saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda venöz ülser yarası bulunmamaktadır. Ancak venöz yetmeliğin NGAL düzeylerini etkilediği düşünülmektedir. Böylelikle NGAL’in hafif hastalığı yani diyabetik ayağın erken evrelerini göstermede etkin bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz.

Serum YKL-40 seviyesi şiddetli ve orta hastalık gurubunda yüksek, PTX-3 orta hastalık gurubunda yüksek ve NGAL hafif ve orta hastalık gurubunda yüksek saptanmıştır. Artmış serum YKL-40 ve PTX-3 seviyesi ileri evre hastalığa gidişin bir göstergesidir [YKL- 40 ve PTX-3 arasında pozitif zayıf anlamlı ilişki ($r=0.260$, $p=0.036$)]. Buna ek olarak yüksek YKL-40 seviyesinin yanında düşük NGAL seviyesi saptanması ileri evreye gidişi daha fazla desteklemektedir [YKL-40 ve NGAL arasında negatif zayıf anlamlı ilişki ($r=-0.328$, $p=0.008$)]. Yüksek serum NGAL seviyesi saptanması ise diyabetik ayağın başlangıç aşamasını göstermekte ve buna yüksek PTX-3 düzeyinin eklenmesi hastalığın şiddetleneceğine işaret etmektedir [PTX-3 ve NGAL arasında pozitif zayıf anlamlı ilişki ($r=0.309$, $p=0.012$)].

Sonuç olarak Wagner sınıflaması klinik bir sınıflama sistemi olup prognoz ve tedavi planlaması için ek tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek serum YKL-40 seviyesi saptanması klinisyenleri aterosklerotik sürecin ön planda olduğu ileri evre hastalığa gidişi gösterecek olup yüksek PTX-3 seviyesinin saptanması ise enfeksiyon bulgularının ön planda olduğu orta şiddette hastalığa yönlendirecektir. Yüksek NGAL düzeyleri ise diyabetik ayağın hafif evrelerini işaret etmektedir. Komplike diyabetik ayak patofizyolojisinde sadece bu üç parametrenin çalışıldığı kan tetkiki ile hem hastalığın prognozu hakkında bilgi sahibi olunacak hemde altta yatan sebebe bağlı olarak uygun tedavi planlamasının yapılabileceğini umuyoruz. Böylelikle doğru planlama ile maliyeti yükselten tetkiklerin önüne geçilecek ve amputasyona gidişin önüne geçilecektir.

ÖZET

Diyabetik ayak, hayat kalitesini bozan, yaşam süresini kısaltan, uzun tedavi süresi ve ileri evrede hospitalizasyon gerektiren, ülke ekonomisine yükü fazla olan kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Bu çalışmada farklı evrelerdeki diyabetik ayak olgularında serum YKL-40, Pentraksin-3, NGAL seviyelerinin erken tanı ve hastalık prognozunu belirlemedeki öneminin saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya diyabet tanılı 65 hasta ve kontrol grubu olarak 13 sağlıklı bireyden oluşan toplam 78 hasta dahil edildi. Çalışma grubunda hastalar Wagner sınıflamasına göre evre 0,1,2,3,4 olmak üzere 5 gruba ayrıldı ve her gruba 13 hasta dahil edildi. Bunun yanında hastalık prognozunu değerlendirmek amacı ile Wagner evre 0 - 1 hastalar hafif hastalık, Wagner evre 2 - 3 hastalar orta hastalık ve Wagner 4 hastalar şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve kontrol grubundan kan alınarak CRP, ESR, HgA1c, YKL-40, PTX-3 ve NGAL düzeyleri çalışılmıştır.

YKL-40 düzeyi Wagner evre 4 şiddetli hastalık grubunda, Pentraksin-3 Wagner evre 2 orta hastalık grubunda ve NGAL düzeyi Wagner evre 1 hafif hastalık grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır.

Sonuç olarak yüksek serum YKL-40 seviyesi saptanması klinisyenleri aterosklerotik sürecin ön planda olduğu ileri evre hastalığa, yüksek PTX-3 seviyesinin saptanması ise enfeksiyon bulgularının ön planda olduğu orta şiddette hastalığa yönlendirecektir. Yüksek NGAL düzeyleri ise diyabetik ayağın hafif evresini işaret edecektir.

Anahtar Sözcükler: Diyabetik Ayak, NGAL, Wagner, YKL-40, PTX-3.

SUMMARY

Diabetic foot is a chronic metabolic disease that impairs the quality of life, shortens life expectancy, requires long treatment period and hospitalisation in advanced stage and burdens to the national economy.

In this study, to determine the importance of serum YKL-40, pentraxin-3, NGAL levels in early diagnosis and prognosis of disease in diabetic foot with different stages is aimed.

78 patients consisting of 65 patients diagnosed with diabetes mellitus and 13 healthy individuals as a control group were included to the study. Patients in the study group were divided into 5 groups according to the Wagner classification stage 0, 1, 2, 3, 4 and 13 patients were included in each group. Besides that, with the aim of assessing the prognosis of disease, Wagner stage 0-1 patients were classified as mild disease, Wagner stage 2-3 patients were classified as moderate and Wagner stage 4 patients were classified as severe disease. CRP, ESR, HgA1c, YKL-40, PTX-3 and NGAL levels were studied by taking blood from patients and control group that included to the study.

YKL-40 level was statistically significantly high in the Wagner stage 4 severe disease group, pentraxin-3 was statistically high in the Wagner stage 2 moderate disease group and the NGAL level was statistically high in the Wagner stage 1 mild disease group.

As a result, detection of higher serum YKL-40 levels will guide clinicians to the advanced stage disease that at the forefront of the atherosclerotic process and detection of higher PTX-3 level will guide to the moderate stage disease that at the forefront of the infection findings. And higher level of NGAL will indicate the mild stage of the diabetic foot.

Key Words: Diabetic foot, NGAL, Wagner, YKL-40, PTX-3.

KAYNAKLAR

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky B. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA*. 293:217-28, 2005.
2. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 36:67-74, 2013.
3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 25:1551-6, 2002.
4. Shaw JE, Sicree R a., Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 87:4-14, 2010.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 329:977-86, 1993.
6. Rathur HM, Boulton AJM. The diabetic foot. *Clin Dermatol*. 25:109-20, 2014.
7. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 19:377-84, 2002.
8. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet*. 361:1545-51, 2003.
9. Reiber G. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet med*. 1:6-11.1996
10. Frykberg R, Armstrong D, Giurini J. Diabetic foot disorders: A clinical practice guideline. *J Foot Ankle Surg*. 45:1-66, 2006.
11. Loots M, Lamme E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol*. 111:850-7, 1998
12. Rayman G, Williams SA, Spencer PD, Smaje LH, Wise PH, Tooke JE. Impaired microvascular hyperaemic response to minor skin trauma in type I diabetes. *Br Med J*. 292:1295-8, 1986.
13. Parkhouse N, Quesne P Le. Impaired neurogenic vascular response in patients with diabetes and neuropathic foot lesions. *N Engl J Med*. 318:1306-9, 1988.
14. Piaggese A, Viacava P, Rizzo L, Naccarato G, Baccetti F, Romanelli M, et al. Semiquantitative analysis of the histopathological features of the neuropathic foot ulcer: effects of pressure relief. *Diabetes Care*. 26:3123-8, 2003.
15. LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Engl J Med*. 311:1615-9,1984.
16. Flynn M, Tooke J. Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation? *Diabet Med*. 9:320-9, 1992.
17. Cooper R, Lawrence JC. Micro-organisms and wounds. *J Wound Care*. 5:233-6, 1996.
18. Wysocki A. Evaluating and managing open skin wounds: colonization versus infection. *AACN Clin Issues*. 13:382-97, 2002.
19. Jude E, Blakytyn R, Bulmer J. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 19:440-7, 2002.
20. Blakytyn R, Jude E. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol*. 190:589-94, 2000.
21. Duraisamy Y, Slevin M, Smith N, Bailey J. Effect of glycation on basic fibroblast growth factor induced angiogenesis and activation of associated signal transduction pathways in vascular endothelial cells. *Angiogenesis*. 4:277-88, 2001.
22. Falanga V, Eaglstein WH. The "trap" hypothesis of venous ulceration. *Lancet*. 341:1006-8, 1993.
23. Higley HR, Ksander GA, Gerhardt CO, Falanga V. Extravasation of macromolecules and possible trapping of transforming growth factor-beta in venous ulceration. *Br J Dermatol*. 132:79-85, 1995.
24. Bucalo B. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen*. 1:181-6, 1993.

25. Drinkwater SL, Smith A, Sawyer BM, Burnand KG. Effect of venous ulcer exudates on angiogenesis in vitro. *Br J Surg.* 89:709-13, 2002.
26. Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson A. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of l-lactate. *Wound Repair Regen.* 6:135-41, 2015.
27. Black E, Vibe-Petersen J, Jorgensen LN, Madsen SM, Agren MS, Holstein PE, et al. Decrease of collagen deposition in wound repair in type 1 diabetes independent of glycemic control. *Arch Surg.* 138:34-40, 2003.
28. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol.* 101:64-8, 1993.
29. Trengrove N, Stacey M. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen.* 7:442-52, 1999.
30. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia.* 45:1011-6, 2002.
31. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 44:1973-88, 2001.
32. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA.* 288:2579-88, 2002.
33. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 15:595-603, 2002.
34. Charnogursky G, Lee H, Lopez N. Diabetic neuropathy. 1st ed. *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V. 2014.
35. Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 65:620-32, 1998.
36. Ross MA. Neuropathies associated with diabetes. *Med Clin North Am.* 77:111-24, 1993.
37. Perkins AT, Morgenlander JC. Endocrinologic causes of peripheral neuropathy. Pins and needles in a stocking-and-glove pattern and other symptoms. *Postgrad Med.* 102:81-2, 1997.
38. Ishii DN. Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Brain Res Brain Res Rev.* 20:47-67, 1995.
39. Younger DS, Rosoklija G, Hays AP. Diabetic peripheral neuropathy. *Semin Neurol.* 18:95-104, 1998.
40. Lipnick JA, Lee TH. Diabetic neuropathy. *Am Fam Physician.* 54:2478-84, 1996.
41. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 287:2570-81, 2002.
42. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, Koh GY, Goalstone ML, Mundhekar AN, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem.* 277:1794-9, 2002.
43. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 420:868-74, 2015.
44. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care.* 24:1433-7, 2001.
45. De Vivo S, Palmer-Kazen U, Kalin B, Wahlberg E. Risk factors for poor collateral development in claudication. *Vasc Endovascular Surg.* 39:519-24, 2015
46. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care.* 29:877-82, 2006
47. McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic Data Related to the Natural History of Intermittent Claudication. *Ann Vasc Surg.* Jul 3:273-7, 1989.

48. Kreines K, Johnson E, Albrink M, Knatterud GL, Levin ME, Lewitan A, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care.* 8:235-43, 2015
49. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 241:2035-8, 1979.
50. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Pigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol.* 50:659-68, 1997.
51. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 1:218-24, 2012.
52. LoGerfo FW, Gibbons GW. Vascular disease of the lower extremities in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 25:439-45, 1996.
53. Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg.* 22:485-90, 1995.
54. Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes.* 40:1305-13, 1991.
55. Chin J, Sumpio B. Diabetes Mellitus and Peripheral Vascular Disease: Diagnosis and Management. *Clin Podiatr Med Surg.* 31:11-26, 2014.
56. Jeffcoate W, Lima J, Nobrega L. The Charcot foot. *Diabet Med.* 17:253-8, 2000.
57. Cavanagh PR, Young MJ, Adams JE, Vickers KL, Boulton AJ. Radiographic abnormalities in the feet of patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 17:201-9, 1994.
58. Levin ME, Boisseau VC, Avioli L V. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J.* 294:241-5, 1976.
59. Myerson MS, Henderson MR, Saxby T, Short KW. Management of midfoot diabetic neuroarthropathy. *Foot ankle Int.* 15:233-41, 1994
60. Myerson MS, Bowker JH, Brodsky JW, Trevino S. Symposium: partial foot amputations. *Contemp Orthop.* 29:139-4, 1994.
61. Young MJ, Marshall A, Adams JE, Selby PL, Boulton AJ. Osteopenia, neurological dysfunction, and the development of Charcot neuroarthropathy. *Diabetes.* 18:34-8, 1995.
62. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 39:885-910, 2004.
63. Anandi C, Alaguraja D, Natarajan V, Ramanathan M, Subramaniam CS, Thulasiram M, et al. Bacteriology of diabetic foot lesions. *Indian J Med Microbiol.* 22:175-8, 2015.
64. Legat FJ, Krause R, Zenahlik P, Hoffmann C, Scholz S, Salmhofer W, et al. Penetration of Piperacillin and Tazobactam into Inflamed Soft Tissue of Patients with Diabetic Foot Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 49:4368-71, 2005.
65. Van Baal JG. Surgical Treatment of the Infected Diabetic Foot. *Clin Infect Dis.* 39:123-8, 2004
66. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 20:68-77, 2004.
67. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* 20:78-89, 2004.
68. Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* 23:348-59, 2006
69. Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect.* 13:351-3, 2007.
70. Gariani K, Uçkay I, Lipsky BA. Managing diabetic foot infections: a review of the new guidelines. *Acta Chir Belg.* 114:7-16, 2015.

71. Shea KW. Antimicrobial therapy for diabetic foot infections. A practical approach. *Postgrad Med.* 106:85–6, 1999.
72. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 54:132–73, 2012.
73. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 47:519-27, 2008.
74. Lavery LA, Peters EJG, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract.* 83:347-52, 2009.
75. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis.* 39:115-22, 2004.
76. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes.* 34:87-95, 2008.
77. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, et al. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg.* 37:307-15, 2003.
78. Wagner FW. The diabetic foot. *Orthopedics.* 10:163-72, 1987.
79. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg.* 35:528-31, 2015.
80. Jeffcoate WJ, Macfarlane RM, Fletcher EM. The description and classification of diabetic foot lesions. *Diabet Med.* 10:676-9, 2015.
81. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: A progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 20:90-5, 2004.
82. Akhtar S, Ahmad I, Khan AH. Modalities of Soft-Tissue Coverage in Diabetic Foot Ulcers. *Adv Skin Wound Care.* 28:157-62, 2015.
83. Rehli M, Krause SW, Andreesen R. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. *Genomics.* 43:221-5, 1997.
84. Rathcke CN, Johansen JS, Vestergaard H. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. *Inflamm Res.* 55:53-9, 2006.
85. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40 an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 8:61, 2009.
86. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflamm Res.* 55:221-7, 2006.
87. Persson F, Rathcke CN, Gall M-A, Parving H-H, Vestergaard H, Rossing P. High YKL-40 levels predict mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 96:84-9, 2012.
88. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine.* 21:43-7, 2003.
89. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez Y, et al. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *45:326-30, 2006.*
90. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol [Internet]. American Association of Immunologists.* 150:1804-12, 1993.
91. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, et al. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med.* 204:793–804, 2007.

92. Doni A, Michela M, Bottazzi B, Peri G, Valentino S, Polentarutti N, et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma. *J Leukoc Biol.* 79:797-802, 2006.
93. Salustri A, Garlanda C, Hirsch E, De Acetis M, Maccagno A, Bottazzi B, et al. PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in in vivo fertilization. *Development.* 131:1577-86, 2004.
94. Napoleone E, Santo A Di, Peri G, Mantovani A, Gaetano G De, Donati MB, et al. The long pentraxin PTX3 up-regulates tissue factor in activated monocytes: another link between inflammation and clotting activation. *76:203-9*, 2004.
95. Inrona BM, Alles VV, Castellano M, Picardi G, Gioia L De, Bottazzi B, et al. Cloning of Mouse ptx3, a New Member of the Pentraxin Gene Family Expressed at Extrahepatic Sites. *Blood.* 87:1862-72, 1996.
96. Rolph MS. Production of the Long Pentraxin PTX3 in Advanced Atherosclerotic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22:10-14, 2002.
97. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med.* 29:1404-7, 2001.
98. Leaver SK, Finney SJ, Burke-Gaffney A, Evans TW. Sepsis since the discovery of Toll-like receptors: disease concepts and therapeutic opportunities. *Crit Care Med.* 35:1404-10, 2007.
99. Fazzini F, Peri G, Doni A, Antonio GD, Cin ED, Bozzolo E, et al. PTX3 in Small-Vessel Vasculitides An Independent Indicator of Disease Activity Produced at Sites of Inflammation. *44:2841-50*, 2001.
100. Kjeldsen L, Johnsen H, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 268:10425-32, 1993.
101. Bu D, Hemdahl A-L, Gabrielsen A, Fuxe J, Zhu C, Eriksson P, et al. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB. *Am J Pathol.* 169:2245-53, 2006.
102. Hraba-Renevey S, Türler H, Kress M, Salomon C, Weil R. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene.* 4:601-8, 1989.
103. Triebel S, Bläser J, Reinke H, Tschesche H. A 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett.* 314:386-8, 1992.
104. Tschesche H, Zölzer V, Triebel S, Bartsch S. The human neutrophil lipocalin supports the allosteric activation of matrix metalloproteinases. *Eur J Biochem.* 268:1918-28, 2001.
105. Hemdahl A-L, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26:136-42, 2006.
106. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses M a. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem.* 276:37258-65, 2001.
107. Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, Newby AC. Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: An absolute requirement for transcription factor NF- κ B. *FEBS Lett.* 435:29-34, 1998.
108. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 18:407-13, 2007.
109. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 38:414-20, 1996.

110. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes M a, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 432:917-21, 2004.
111. Brand K, Page S, Rogler G, Bartsch a, Brandl R, Knuechel R, et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa-B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest*. 97:1715-22, 1996.
112. Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL-1 -Specific Up-Regulation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Controlled by I B- . *J Immunol*. 176:5559-66, 2006.
113. Moses M a., Wiederschain D, Loughlin KR, Zurakowski D, Lamb CC, Freeman MR. Increased incidence of matrix metalloproteinases in urine of cancer patients. *Cancer Res*. 58:1395-9, 1998.
114. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a New Acute Phase Protein. *J Biol Chem*. 270:22565-70,1995.
115. Elneihoum A, Falke P, Hedblad B. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors. *Atherosclerosis*. 131:79-84, 1997.
116. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 115:610-21, 2005.
117. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol*. 21:856-63, 2006.
118. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. 365:1231-8, 2015.
119. Jeandrot A, Richard J, Combescure C. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers : a pilot study Infectious Diseases Society of America. *Diabetologia*. 51:347-52, 2008.
120. Rabjohn L, Roberts K, Troiano M, Schoenhaus H. Diagnostic and Prognostic Value of Erythrocyte Sedimentation Rate in Contiguous Osteomyelitis of the Foot and Ankle. *J Foot Ankle Surg*. 46:230-7, 2007.
121. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 111:1805-12, 2003.
122. Ertugrul BM, Savk O, Ozturk B, Cobanoglu M, Oncu S, Sakarya S. The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Med Sci Monit*. 15:307-12, 2009.
123. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, Turhan V, Ardic N, Top C, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J Exp Med*. 213:305-12, 2007.
124. Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med*. 104:515-23, 1986.
125. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 39:206-17, 2004.
126. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA*. 295:1707-8, 2006.
127. Herman WH, Fajans SS. Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: practical considerations. *Pol Arch Med Wewn*. 120:37-40, 2010.
128. Resnick HE, Carter EA, Sosenko JM, Henly SJ, Fabsitz RR, Ness FK, et al. Incidence of lower-extremity amputation in American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes*. 27:1885-91, 2004.
129. Hennis AJM, Fraser HS, Jonnalagadda R, Fuller J, Chaturvedi N. Explanations for the high risk of diabetes-related amputation in a Caribbean population of black african descent and potential for prevention. *Diabetes Care*. 27:2636-41, 2004.

130. Akçay S, Satoğlu İS, Kurtulmuşoğlu A, Harman E, Erpala F. HbA1c'nin Diyabetik Ayak Ülseri İyileşmesindeki Prognostik Önemi. *Fırat Tıp Dergisi*. 18:48-50, 2013.
131. Yıldırım A, Avcı HK, Güngen BD, Yağız O, Saçak Ş, Polat H. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda HbA1c Seviyesi ile Distal Simetrik Polinöropati Şiddeti Arasındaki İlişki. *İstanbul Med J*. 15:175-7, 2014.
132. Armstrong DWJ, Tobin C, Matangi MF. The accuracy of the physical examination for the detection of lower extremity peripheral arterial disease. *Can J Cardiol*. 26:346-50, 2010.
133. Alavi a., Sibbald RG, Nabavizadeh R, Valaei F, Coutts P, Mayer D. Audible handheld Doppler ultrasound determines reliable and inexpensive exclusion of significant peripheral arterial disease. *Vascular*. 0:1-8, 2015.
134. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 59:220-34, 2014.
135. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 61:939-44, 2015.
136. Sumpio BE. Foot ulcers. *N Engl J Med*. 343:787-93. 2000.
137. Purewal TS, Goss DE, Watkins PJ, Edmonds ME. Lower limb venous pressure in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 18:377-81, 1995.
138. Vigilance JE, Reid HL. Venodynamic and hemorheological variables in patients with diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 36:490-5, 2015.
139. Hassan AA, Tooke JE. Mechanism of the postural vasoconstrictor response in the human foot. *Clin Sci (Lond)*. 75:379-87, 1988.
140. Michelsen AE, Rathcke CN, Skjelland M, Holm S, Ranheim T, Krohg-sørensen K, et al. Increased YKL-40 expression in patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 211:589-95, 2010.
141. Kucur M, Isman FK, Karadag B, Vural VA, Tavsanoglu S. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 18:391-6, 2007.
142. Zheng JL, Lu L, Hu J, Zhang RY, Zhang Q, Chen QJ, et al. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 210:590-5, 2010.
143. Batinic K, Höbaus C, Grujicic M, Steffan A, Jelic F, Lorant D, et al. YKL-40 is elevated in patients with peripheral arterial disease and diabetes or pre-diabetes. *Atherosclerosis*. 222:557-63, 2012
144. Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M. Serum Pentraxin 3 Levels Are Associated With the Complexity and Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Stable Angina Pectoris. *61:278-85*, 2013.
145. Matsuura Y, Hatakeyama K, Imamura T, Tsuruda T, Shibata Y. Different Distribution of Pentraxin 3 and C-Reactive Protein in Coronary Atherosclerotic Plaques. *3:837-45*, 2012.
146. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre Y, et al. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol*. 45:326-30, 2006.
147. Zhou Y, Ni Z, Zhang J, Zhang W, Wu Q, Shen G, et al. Plasma pentraxin 3 may be a better marker of peripheral artery disease in hemodialysis patients than C-reactive protein. *Vasc Med*. 18:85-91, 2013.
148. Liu S, Qu X, Liu F, Wang C. Pentraxin 3 as a Prognostic Biomarker in Patients with Systemic Inflammation or Infection. *Mediators Inflamm*. 2014:1-9, 2014.
149. Huttunen R, Hurme M, Aittoniemi J, Huhtala H, Vuento R, Laine J, et al. High plasma level of long pentraxin 3 (PTX3) is associated with fatal disease in bacteremic patients: A prospective cohort study. *PLoS One*. 6:2-7, 2011.

150. Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and Prognostic Utility of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Patients with Cardiovascular Diseases - Review. *Kidney Blood Press Res.* 39:623-9, 2014.
151. Amato B, Coretti G, Compagna R, Amato M, Buffone G, Gigliotti D, et al. Role of matrix metalloproteinases in non-healing venous ulcers. *Int Wound J.* 1-5; 2013.
152. Serra R, Buffone G, Falcone D, Molinari V. Chronic venous leg ulcers are associated with high levels of metalloproteinases-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Wound Repair Regen.* 21:395-401, 2013.