

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİABETES MELLİTUS'TA AYAK
TENDONLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANIK TEZİ
DR. BÜŞRA YÜRÜMEZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MÜJDE AKTÜRK**

**ANKARA
MART 2018**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİABETES MELLİTUS'TA AYAK
TENDONLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANIK TEZİ
DR. BÜŞRA YÜRÜMEZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MÜJDE AKTÜRK**

**ANKARA
MART 2018**



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	BÜŞRA YÜRÜMEZ
Baba Adı	Adem
Doğum Yeri/Tarihi	Terne / 16.02.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	27.06.2012 / 12.392.106
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay: 6 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Diabetes Mellitus'ta ayak tendonlarındaki
değişikliklerin değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Müjde Aktürk
M. Aktürk

ÜYE

Prof. Dr. Fusun Törner
F. Törner

ÜYE

Doç. Dr. Özgür Dönme
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahane
Doç. Dr. Özgür Dönme
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastahane Uzmanı
Dip. Uzmanlık Tes. No : 93994 / 88768

TEŞEKKÜR

Yaklaşık 4,5 yıldır asistanlık yaptığım Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimin sonuna gelirken öncelikle uzmanlık eğitimim sırasında ve özellikle tezimin tüm aşamalarında desteğini hiç esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, akademik bilgisi ile yolumu aydınlatan ve anlayışıyla motivasyonumu her daim korumama yardımcı olan çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Müjde Aktürk' e sonsuz teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmeye bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Turgay Arınsoy olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tezim hakkında değerli önerilerde bulunan Doç. Dr. Alev Altınova' ya, gerekli mali desteği sağlayan EMEK Derneği'ne ve EMEK Derneği yönetim kurulu başkanı Sayın Prof. Dr. İlhan Yetkin'e, tez hastalarımın MRG görüntülerini büyük bir özveriyle değerlendiren Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Murat Uçar'a, çalışma sonuçlarının değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sevilay Karahan'a, hastalarımın klinik değerlendirmelerini yaparken yardımlarını esirgemeyen diyabet-obeziye polikliniği personeline, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma da teşekkür etmek isterim. Hayatımın her anında, her alanında sevgi ve desteklerini bende hiç esirgemeyen, her daim varlıklarını yanımda hissettiğim çok sevgili aileme sonsuz teşekkürler...

Büşra Yürümez

Ankara, Mart 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Diabetes Mellitusa Genel Bakış.....	4
2.1.1. Küresel Bir Sorun Olarak Diabetes Mellitus.....	4
2.1.2 Türkiye’de Diabetes Mellitus	6
2.1.3. Diabetes Mellitus Semptomları ve Tanısı	7
2.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması	8
2.2. Diabetes Mellitus Komplikasyonları	10
2.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar.....	11
2.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	11
2.2.1.2 Periferik Arter Hastalığı.....	11
2.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	13
2.2.2.1 Diyabetik Retinopati	13
2.2.2.2 Diyabetik Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı)	14
2.2.2.3 Diyabetik Nöropati.....	15
2.3. Diyabetik Ayak	17
2.3.1. Diyabetik Ayak Ülseri Görülme Sıklığı ve Risk Faktörleri	18
2.3.2. Diyabetik Ayak Ülseri Patogenezi	19
2.4. Diyabet ve Tendon	23
2.4.1. Diyabette Görülen Tendinopatinin Patogenezi	24
2.4.2. Ayak Biyomekaniği ve Yürüme Fizyolojisi	25
2.4.3. Diyabet Hastalarının Ayaklarında Görülen Tendon Değişiklikleri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Örneklem Seçimi	31

3.2. Dizayn ve Prosedür	34
3.3 Veri Toplama Araçları.....	35
3.3.1 Klinik Değerlendirme ve Laboratuvar Değerleri	35
3.3.2 Görüntüleme Yöntemi (Ayak ve Ayak Bileği MRG inceleme)	35
3.3.3 Semmes-Weinstein 10-g Monofilaman Testi	38
3.3.4 Ayak Bileği-Ön Kol Basınç İndeksi (ABI) Ölçümü	39
3.3.5 Viscan ile Abdominal Yağ Yüzdesi Ölçümü	40
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	41
4. BULGULAR	42
4.1. Tanımlayıcı bulgular	42
4.2. Korelasyon analizleri	54
4.2.1. Plantar fasya yüzey alanı.....	54
4.2.2. Aşil tendon volümü	56
4.2.3. Aşil tendon kalınlığı.....	57
4.2.4. Fleksör hallucis longus tendon kalınlığı	58
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKLAR.....	77
8. ÖZET.....	96
9. SUMMARY	98
10. ÖZGEÇMİŞ	100

KISALTMALAR

3D-T1A	: Üç boyutlu T1 ağırlıklı
A.	: Arteris
ABI	: Ayak bileği-ön kol basınç indeksi
AGE	: İleri glikozillenmiş son ürünler (advanced glycation end products)
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AT	: Aşıl tendonu
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DM	: Diabetes mellitus
DN	: Diyabetik nefropati
DPN	: Diyabetik periferel nöropati
DR	: Diyabetik retinopati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMEK	: Endokrinoloji ve Metabolizma Eğitim Koordinasyon
FDL	: Fleksör digitorum longus
FHL	: Fleksör hallucis longus
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MR	: Manyetik rezonans
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme

MODY	: Maturity onset diabetes of the young (gençlerde görülen erişkin tipi diyabet)
MTF	: Metatarsofalangeal
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAH	: Periferik arter hastalığı
PF	: Plantar fasya
PL	: Peronous longus
RAGE	: İleri glikozillenmiş son ürün reseptörü
T	: Tesla
T2A	: T2 ağırlıklı
TG	: Trigliserid
TP	: Tibialis posterior
TURDEP-I	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I
TURDEP-II	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
UACR	: Urinary albümin to creatinine ratio (idrardaki albüminin kreatinine oranı)
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Diyabetik ayak yarası patofizyolojisinde rol oynayan etkenler	20
Şekil 2. Kontrol grubuna ait ayak MR görüntüsü (koronal kesit yağ baskılı T2 sekans)	46
Şekil 3. DM hastasına ait ayak MR görüntüsü (koronal kesit yağ baskılı T2 sekansı)	46
Şekil 4. Kontrol grubuna ait ayak intrinsek kaslarını gösteren yağ baskılı T2-ağırlıklı sekans MR görüntüsü	47
Şekil 5. Ayak intrinsek kaslarında sinyal artışını gösteren yağ baskılı T2-ağırlıklı sekans MR görüntüsü	47
Şekil 6. Sagittal T1-ağırlıklı sekansta görülen normal yapıda ve kalınlıkta aşil tendonu.	49
Şekil 7. Sagittal T1-ağırlıklı sekansta görülen diyabet hastasına ait aşil tendonu	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Wagner-Meggitt diyabetik ayak sınıflaması	34
Tablo 2. 3T MR cihazında kullandığımız sekans parametreler	37
Tablo 3. DM ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri.....	43
Tablo 4. DM ve kontrol grubunun eşlik eden hastalıkları ve aldıkları tedaviler ..	44
Tablo 5. DM ve kontrol grubunda AT ödemi, intrinsek kas ödemi ve PF düzensizliği.....	46
Tablo 6. Tüm çalışma grubunda PF düzensizliği olan ve olmayanlarda AT ödemi ve intrinsek kas ödemi varlığı.....	48
Tablo 7. DM ve kontrol grubunun ayak tendon ölçümleri	49
Tablo 8. DM grubunda kadın/erkek cinsiyetlerde AT volüm/kalınlık ve PF yüzey alanı ölçümleri.....	50
Tablo 9. Diyabet grubunda periferik arter hastalığı olan ve olmayanlarda AT volüm/kalınlık ve PF yüzey alanı ölçümleri.....	51
Tablo 10. Periferik arter hastalığı olmayan kontrol grubu ile periferik arter hastalığı olmayan DM hastalarının tendon ölçümleri arasındaki ilişki	52
Tablo 11. DM grubunda intrinsek kas ödemi olan ve olmayanlarda yaş, antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri	53
Tablo 12. DM grubunda aşil tendon ödemi olan ve olmayanlarda yaş, antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri	54
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda PF yüzey alanı ile yaş, antropometrik ölçüm ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon ilişkisi	55
Tablo 14. DM ve kontrol grubunda AT volümü ile yaş, antropometrik ölçüm ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon ilişkisi.....	56
Tablo 15. DM ve kontrol grubunda AT kalınlığı ile yaş, antropometrik ölçüm ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon ilişkisi.....	57

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), kan glukoz seviyesinde yükselme ve dalgalanmalarla seyreden, pek çok sistemi etkileyebilen ve dünyada sıklığı giderek artmakta olan kronik bir hastalıktır (1,2). Diyabetin giderek artan sıklığı ile birlikte, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden komplikasyonları da toplum sağlığını ciddi olarak tehdit etmektedir (2).

Diyabet büyük-küçük damarları ve sinirleri etkileyerek pek çok organda hasara yol açar (2,3,4). Diyabetik ayak ülserleri ve buna bağlı amputasyonlar, diyabete bağlı mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (5,6). Diyabetik ayağın iş gücü kaybına sebep olmasının yanı sıra, hastane yatışı gerektirmesi, tedavide gerekli süre ve olası komplikasyonları göz önüne alındığında maliyetinin oldukça fazla olduğu göze çarpmaktadır (7-10).

Pek çok çalışmada periferik nöropati, periferik vasküler hastalık, ayak deformiteleri ve ülser, amputasyon öyküsü diyabetik ayak gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (11-18). Periferik nöropati pek çok çalışmada diyabetik ayak gelişiminden sorumlu tutulmakla birlikte bu oranın bazı çalışmalarda %70-80'lere yaklaştığı gösterilmiştir (11,13,19,20). Duyusal ve otonom nöropatinin de rolü olmakla beraber; periferik motor nöropatiye bağlı parmaklarda pençeleşme ve çekiçleşme gibi deformiteler meydana geldiği gösterilmiştir. Böylece ağırlığı taşıyan merkezin değiştiği ve plantar basınçta artış meydana geldiği düşünülmektedir (18,21,22,23). Diyabetik ayak yarısı

gelişiminde önemli olduğu düşünülen plantar basınç artışı ve tekrarlayan travmalar, hali hazırda duyuşal nöropatiye bağı olarak dışardan gelecek darbelere karşı savunmasız kalan ayak derisinde ülserasyona yol açmaktadır (24,25). Periferik vasküler hastalık varlığının, hem diyabetik ayak yarası gelişiminde rol oynadığı, hem yaraların iyileşmesini geciktirdiğı hem de tekrar diyabetik ayak yarası gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir (26-28).

Diyabetik ayak yaraları hem toplum sağlığı hem de ülke ve dünya ekonomisi için çığ gibi büyüyen bir sorun olarak göze çarpmaktadır. Diyabet hastalarının hastane yatış sürelerinin %25'ine yakınının diyabetik ayak yaralarına bağı olduğu ve diğerkomplikasyonlara bağı yatışlardan çok daha uzun süre hastane yatışı gerektirdiğı bilinmektedir (29,30). Bu durumda diyabetik ayak gelişiminin önlenmesinin tedavisinden daha etkili, kolay ve ekonomik olacağı ön görülebilir.

Son yıllarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin de gelişmesiyle, bazı çalışmalarda diyabet hastalarının ayak kas ve tendonlarında bazı patolojik farklılıklar olduğu gösterilmiş olup, bu farklılıkların yapısal-fonksiyonel değişikliklere neden olarak diyabetik ayak gelişimine yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (31-39). Çalışmamızın hipotezi; diyabetik ayak gelişimine ayak tendonlarındaki değişikliklerin de katkısı olabileceğı ve bu durumun diyabetik ayak için yüksek riskli kişilerde saptanabileceğidir.

Tek ayağında diyabetik ayak ya da amputasyon öyküsü olan kişilerin diğerkayaklarında da diyabetik ayak gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu

Çalışmada diyabetik ayak gelişme riski yüksek olan kişilerin ayak tendon yapısındaki değişiklikleri tanımlanmayı amaçlanmıştır. Bu konuda edinilecek bilgiler belki de diyabetik ayak gelişiminde önceden ne gibi değişikliklerin olduğunu, bunların hangi yollarla diyabetik ayak gelişimine sebep olabileceğini ve böylece diyabetik ayak gelişiminin engellenmesi için yapılabilecekler konusunda fikir verebilecektir. Çalışmamızda; tek ayağında daha önce diyabetik ayak ülseri gelişen hastaların sağlıklı olduğu düşünölen, diğer bir deyişle diyabetik ayak henüz gelişmemiş ancak geliştirme riski çok yüksek olan ayaklarında ayak MRG (manyetik rezonans görüntöleme) ile plantar fasya, aşıl, fleksör hallucis longus, fleksör digitorum longus, tibialis posterior ve peroneal longus tendonlarındaki yapısal düzensizlik, volüm, yüzey alanı ve kalınlık artışı gibi değişikliklerin, ayak kasları ve aşıl tendonunda ödem gelişiminin ve diyabetin kronik komplikasyonlarının bu değişiklikler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitusa Genel Bakış

DM, insülin salgılanması veya insülinin etki göstermesi ya da her ikisinin birlikte bozukluğundan kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, erken ve geç dönemde morbidite ve mortaliteye sebep olan komplikasyonlarla birliktelik gösteren kronik metabolik bir hastalıktır (40,41).

Kronik hiperglisemiye bağlı olarak en sık gözler, böbrekler, kalp, kan damarları ve sinirler olmak üzere neredeyse her dokuda hasar oluşur. Tanı anında ya da hastalık seyrinde görülen komplikasyonlar çoğu zaman hayatı tehdit edici ya da sakat bırakıcı özelliktedir (42).

2.1.1. Küresel Bir Sorun Olarak Diabetes Mellitus

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün mevcut verilerine göre diyabet prevalansı %8,5 olarak bildirilmiştir (2). Diyabet hastalarının sayısı 1980 yılında 108 milyon kişiyken, bu rakam 2014 yılında 422 milyona kadar ulaşmıştır (2,43). 2017 yılında açıklanan Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) raporlarına göre; 2040 yılında dünyadaki diyabet hastası sayısının 642 milyona ulaşacağı ve her 10 yetişkinden 1'inin diyabet hastası olacağı öngörülmektedir. IDF verilerine göre erişkin diyabet hastaların (20-79 yaş)

global prevalansı 2015 yılında %8,8 olup, 2040 yılında bu rakamın %10,4' e yükselmesi beklenmektedir (44).

Gestasyonel diyabetli gebelerin ilerleyen yaşamlarında tip 2 DM riski artmış olup gestasyonel diyabet her yedi gebelikten birinde görülmektedir (45). Bu durum 'gestasyonel diyabetin önlenmesinin diyabeti yavaşlatma da etkili olacağı' şeklinde yorumlanmaktadır. Tip 2 DM için diğer bir risk faktörü olan bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olanların sayısının 2040 yılında 481 milyona yaklaşacağı öngörülmektedir. Bu durum, uygun önlemler alınmazsa, tehlikenin daha da büyüyeceğini düşündürmektedir (44).

Diyabete bağlı mortalite dünyada giderek artmakta, neredeyse her 6 saniyede bir kişi diyabet ve ilişkili komplikasyonlar sebebiyle ölmektedir. DSÖ verilerine göre HIV/AIDS enfeksiyonu ile ilişkili yılda yaklaşık 1 milyon (46) ve tüberküloz enfeksiyonu ile ilişkili yaklaşık 1,7 milyon ölüm (47) bildirilmişken, 2015 yılı IDF verilerine göre diyabete bağlı ölüm 5 milyon olarak belirtilmiştir (42).

IDF verilerine göre 2015 yılında diyabete bağlı sağlık harcamalarının 673 milyar Amerikan doları olduğu ve diyabet hastası olanların olmayanlara göre sağlık harcamalarının 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (42). Diyabet, hastalık ve komplikasyonlarının tedavisine ilişkin masraflar dışında, diğer dolaylı sebeplere bağlı masraflara da sebep olmaktadır. Bunlar, çalışma hayatında devamsızlık, azalmış üretkenlik, hastalık sonucu oluşan sakatlığa

bağlı çalışma hayatından kopma ve erken mortaliteye bağlı üretkenlik kaybı olarak sayılabilir (9,48).

Bu istatistiksel veriler diyabetin küresel bir hastalık olduğunu bir kez daha göz önüne sermekte; önlenmesi, tanı konması, tedavisi ve kronik etkilerinin yavaşlatılması için dünya genelinde acil önlemler alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2.1.2 Türkiye’de Diabetes Mellitus

Diabetes mellitusun görülme sıklığının fazla olması, uzun dönem komplikasyonları, morbiditesi ve tedavisi nedeniyle ülke ekonomisine maliyeti oldukça yüksektir (9). Diyabet tanısının erken konulmasının ve diyabet hastalarının multidisipliner olarak yakın takip edilmesinin, birey, toplum sağlığı ve de ülke ekonomisi adına ne kadar önemli olduğu bilinmektedir.

IDF verilerine göre Türkiye, Almanya ve Rusya’dan sonra, Avrupa ülkeleri arasında diyabetli insan sayısının en fazla olduğu 3. ülkedir. Yaşa göre düzeltildiğinde ise %12,8 ile en yüksek prevalansa sahiptir (42).

Ülkemize ait en kapsamlı ve en son veriler 2010 yılında 15 ilden 540 merkezde yapılan ‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)’na ait olup bu çalışmaya 20 yaş ve üzeri 26 499 kişi katılmıştır. TURDEP-II verilerine göre

Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7 (6.503.027 kişi)'ye ulaştığı görülmüştür. 1998'de yapılan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I)'e göre, TURDEP-II çalışmasında (2010) 12 yılda diyabet sıklığı %90, bozulmuş açlık glukozu (BAG) sıklığı %106 ve obezite ise %40 artmıştır (49). Diyabetli popülasyonun %54'ü önceden bilinen DM iken, yeni diyabetli oranı %45 olarak bulunmuştur. Toplumumuzdaki 7 milyona yakın diyabetliden neredeyse yarısının diyabet hastalığının farkında olmaması ve 13 milyon kişinin de prediyabet olarak değerlendirilmesi; ülkemizde diyabet gelişiminin önlenmesi, diyabet tanısı olanlardaki kronik komplikasyonların engellenmesi veya ilerlemesinin durdurulması, diyabete bağlı mortalitenin azaltılması gerekliliğini göstermektedir. Bu konuda yeni ulusal ve küresel stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir (42,49,50).

2.1.3. Diabetes Mellitus Semptomları ve Tanısı

DM, kronik ve sinsi seyri nedeniyle uzun süre semptom vermeden ilerleyebilir. Diğer yandan belirgin hiperglisemi ile beraber halsizlik, ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri, noktüri, bazen polifajiyle birlikte olan kilo kaybı, görme bozukluğu gibi semptomlarla kendini gösterebilir (41,51,52). Bazı hastalar ise diyabetik ketoasidoz ya da nonketotik hiperozmolar durum gibi hayatı tehdit eden durumlarla diyabet tanısı almaktadır (41). Özellikle bazı

enfeksiyonlara yatkınlık ve erken yaşlarda ortaya çıktığında hiperglisemiye bağlı büyüme-gelişme geriliği görülebilir (52).

DM tanısı için aşağıdaki dört kriterden en az birinin olması yeterlidir (53,54):

- 1- Açlık kan glukozunun 126 mg/dl ve üzerinde olması (en az 8 saat açlık sonrası ölçülen değer esas alınmalıdır) veya
- 2- 75 gr oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatinde alınan plazma örneğinde glukozun 200 mg/dl ve üzerinde olması veya
- 3- Standardize methodlarla ölçülen HbA1c (glikozile hemoglobin) değerinin %6,5 ve üzerinde olması veya
- 4- Diyabetik semptomları olan bireylerde, rastgele bakılan plazma kan glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması

2.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diabetes mellitus, genel olarak 4 kategoride sınıflandırılmaktadır (41,55,56).

1. Tip 1 DM: İnsülinin mutlak yokluğuna yol açan beta hücre hasarı ile karakterizedir. %90 hastada beta hücre hasarı otoimmün mekanizmalarla oluşurken, kalan %10'unda otoimmün dışı sebeplere bağlıdır.
2. Tip 2 DM: Tüm diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturur (41). Değişen derecelerde olan insülin direnci ve insülin sekresyon eksikliğinin

kombinasyonu ile karakterizedir (57). İnsülin direnci diyabet tanısı almadan yıllar önce başlar ve süregelir, ilerleyen dönemlerde ise hastalık patogeneğinde insülin sekresyonunda azalma daha belirgin hale gelmektedir (56). Diğer yandan hipergliseminin kendisinin de insülin duyarlılığında azalma ve beta hücre disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir (58).

3. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM): Önceden aşikar diyabeti olmayan gebede, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konulan diyabettir (53). Patofizyolojisinde gebelikte plasentadan salınan hormonların etkileri ve insülin duyarlılığında azalma rol oynamaktadır (59).
4. Diğer sebeplere bağlı spesifik diyabet tipleri: Monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve MODY (maturity onset diabetes of the young-gençlerde görülen erişkin tipi diyabet), ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç veya kimyasal ajanlarla tetiklenen diyabet, insülin etkisinin genetik defektleri, insülin etkisini antagonize eden ya da salgılanmasını engelleyen hormonların fazlalığı ile seyreden endokrinopatiler ve bazı enfeksiyonlarla tetiklenen diyabet tipleri vb. (60, 61).

2.2. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetin artan sıklığının yanı sıra diyabete bağlı organ hasarlarının sık görülmesi diyabetle mücadeleyi gittikçe daha zor hale getirmektedir. Diyabet hastalarında sakat bırakan ya da hayatı tehdit eden sağlık problemleriyle karşılaşma riski diyabeti olmayanlara göre belirgin olarak artmıştır (42). Özellikle tip 2 DM hastalarının izleminde komplikasyonların sık görülmesinin yanı sıra, azımsanamayacak kadar hastada tanı anında komplikasyonların da gelişmiş olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (62-65).

Sürekli yüksek kan glukoz seviyeleri ve kötü glisemik kontrol damarlar başta olmak üzere pek çok dokuda ilerleyici hasara yol açmaktadır (66). Diyabetik hastalarda hiperglisemiye bağlı olarak miyokardiyal enfarktüs, inme, mikrovasküler, makrovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış olduğu gösterilmiştir (67,68).

Diyabetin yüksek mortalite ile seyreden akut komplikasyonları; hipoglisemi, laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durumdur (56).

Hipergliseminin kan damarlarına hasar vererek sebep olduğu vasküler komplikasyonların; diyabet sıklığının dünyada artışı ile beraber giderek daha önemli bir sorun haline geleceği düşünülmektedir (69). Bunlar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir.

2.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonların gelişiminin altında yatan en önemli sebebin ateroskleroz ve buna bağlı damar duvarlarında daralma olduğu düşünülmektedir (70). DM ilişkili makrovasküler komplikasyonlar başlıca; kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olay ve periferik arter hastalığı (PAH) olarak sayılabilir (71).

2.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kronik hipergliseminin daha yüksek oranda kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (72-74). Diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve morbidite 2-4 kat artmıştır ve diyabet hastalarında kardiyovasküler olaylar en önemli ve en sık ölüm sebebidir (75-77).

2.2.1.2. Periferik Arter Hastalığı

PAH; ateroskleroza bağlı abdominal aorta ve distalindeki arterlerde duvar kalınlaşması ve tıkanıklık sonucu periferik dokuların perfüzyonunun azalması ile seyreden bir hastalıktır. PAH risk faktörleri; sigara, DM, yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol seviyeleri ve ileri yaştır (78). Sıklığı giderek artan global bir sorun olmasının yanı sıra, PAH hastalarında miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve ölüm riski artmıştır (79).

Diyabetik olmayanlara göre diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı 2-8 kat daha sık görülmektedir (80,81). Diyabet hastalarında HbA1c'deki her %1 artışın, PAH riskinde %26 oranında artışa neden olduğu bilinmektedir (82). PAH varlığının sonucu olarak, diz eklemine distaline giden kan akımı da azalmaktadır. Diyabet hastalarında gelişen küçük ayak yaralarının enfekte olması ile o bölgenin kan akımı ihtiyacı artar. PAH'a bağlı yeterli kan akımı sağlanamaması sonucu ayakta ülserasyon gelişimi kolaylaşır (81). Aynı zamanda PAH olan diyabet hastalarında ayak ve bacak amputasyon oranları belirgin olarak artmıştır (79).

PAH şüphesi durumunda yapılacak ilk ve en etkili test ayak bileği-ön kol basınç indeksi (ABI) ölçümüdür. ABI ölçülmesi; PAH tanısının konmasında kullanılan, yatak başında uygulanabilecek, girişimsel olmayan ve ucuz bir tarama yöntemidir (83). Amerikan Diyabet Birliği tarafından diyabetik hastalarda rutin muayenede uygulanması önerilmektedir (84).

ABI'daki azalma, PAH'ın şiddeti ile orantılıdır. ABI değeri 0,91-1,30 arasında normal olarak kabul edilir. 0,70-0,90 arası hafif, 0,40-0,69 arası orta ve 0,4' ün altında olması ağır seviyede arteriyel tıkanıklık olduğunu göstermektedir (84,85). Diyabet hastalarında medial kalsinozis yaygın olarak görülmektedir. Arterlerdeki kalsifikasyona bağlı olarak arterlerin esnekliği ve sıkıştırılabilirliği azalır. Bunun sonucu olarak diyabet hastalarında anormal yüksek ABI değerleri bulunabilir, benzer durum kronik böbrek hastaları ve ileri yaştaki hastalar için de geçerli olabilmektedir. ABI değerinin 1,30' un üzerinde olması arterlerdeki medial kalsinozise bağlı sıkıştırılabilirlikteki azalma ile ilişkili bulunmuştur (79).

Sigaranın bırakılması, egzersiz yapılması, kan şekeri ve kan basıncı regülasyonu, lipid düzeylerinin düşürülmesi PAH ile mücadelede oldukça önemlidir (78).

2.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Tip 2 DM'li hastaların %25'inde tanı anında mikrovasküler komplikasyonlar görülmektedir (64). Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropatidir (71).

2.2.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlardaki orta yaşlı ve çalışan erişkinlerde görülen görme kaybının en sık sebebidir (86-88). Gerekli önlemler alınmadığı takdirde 2010 yılında 37 milyon olarak belirtilen görmeyi tehdit eden diyabetik retinopatili hasta sayısının 2030 yılında 56 milyonun üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir (89).

Diyabetik retinopatinin patofizyolojisinde kronik hiperglisemiye bağlı gelişen bazı biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklerin ve kan basıncı yüksekliğinin vasküler endotel disfonksiyonu ve vasküler geçirgenlikte artışa sebep olarak retinal iskemi ve ilerleyen dönemde retinal neovaskülarizasyona yol açtığı bilinmektedir (86). Diyabette hiperglisemi ve diğer streslere bağlı bazı inflamatuvar maddelerin salınımı artmakta ve bu inflamasyonu tetikleyen maddeler

lökosit ile damar duvarı arasındaki normal iletişimin bozulmasına yol açarak muhtemelen lokal olarak retinal mikrovasküler hasara yol açabileceği düşünülmektedir (90).

DR'nin en iyi bilinen risk faktörleri; hiperglisemi veya yüksek HbA1c, yüksek kan basıncı, uzun diyabet süresi, dislipidemi, etnik köken, puberte, gebelik ve katarakt cerrahisi öyküsünün varlığıdır (86,87,91,92). DR varlığının, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, diyabetik hastalarda inme, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (93-95). Bu çalışmalar DR tedavisinin sadece görme kaybının engellenmesi açısından değil diğer organların sağlığı açısından da önemli olduğunu işaret etmektedir.

2.2.2.2. Diyabetik Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı)

Diyabetik nefropati (DN) dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebeplerinden biridir ve neredeyse üç diyabet hastasından birinde görüldüğü bilinmektedir (96-100).

DN, böbrek hasarının diğer sebepleri olmaksızın idrarda devam eden anormal düzeyde albümin atılımı ve/veya glomerüler filtrasyon hızında (GFR) giderek düşme ile tanı konulan klinik bir durumdur (53). Albüminüri miktarı, idrarda atılan albümin miktarının (mg/dL) idrardaki kreatinin miktarına (g/dL) oranlanması (urinary albumin to creatinine ratio (UACR)) ile hesaplanır ve 30 mg/g'e kadar normal olarak kabul edilir. Diyabetlilerde albuminüri;

mikroalbuminüri (UACR: 30-299 mg/g) ve makroalbuminüri (UACR: 300 mg/g ve üstü) olarak değerlendirilmektedir (101).

2006'da dünya genelinde 33 ülkeden albuminürisi olup olmadığı bilinmeyen 32.208 tip 2 diyabetli hasta ile yapılan DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışmasında yaklaşık %50 hastada mikroalbuminüri (%39) ya da makroalbuminüri (%10) saptandığı ve hastaların %20'sinde böbrek yetmezliği görüldüğü belirtilmiştir (102).

Diyabetik böbrek hastalığının son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmesinin yanında, düşük GFR ve albuminürideki artış ile kardiyovasküler hastalık sıklığı ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski arasında ilişki olduğu bilinmektedir (103-105).

Bu sebeplerle diyabetik böbrek hastalığına uygun yaklaşım mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Hastalığın önlenmesi ve tedavisinde temel yaklaşım; glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncının kontrol altına alınması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin blokajıdır (96,106-109).

2.2.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati terimi, fokal ya da yaygın bir şekilde sinir sisteminin farklı bölgelerini etkileyebilen ve değişik semptomlarla ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubunu kapsamaktadır (14). Sık görülen diyabetik nöropati tipleri;

distal simetrik polinöropati, otonomik nöropati, radikülopatiler ve mononöropati multipleks olarak sayılabilir.

Diyabete bağlı en sık görülen sensorimotor distal simetrik polinöropati olup (14,110,111) diyabetik nöropatinin bazı çalışmalarda neredeyse her iki diyabet hastasından birini etkilediği gösterilmiştir (110,112,113). Ortalama glikozile hemoglobin düzeyi ya da glisemik kontrol (14,114-118), yaş (14,114,116), mikrovasküler hastalık varlığı (retinopati ve mikroalbuminüri varlığı) (114,116,117), kardiyovasküler hastalık varlığı (117) ve diyabet süresinin (114,116,117) diyabetik polinöropati gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Retinopati ve nefropati için mevcut tarama yöntemleriyle erken tanı konulabilse de nöropati için duyarlı standart bir yöntemin olmaması diyabetik nöropati tanısının gecikmesine sebep olmaktadır. Diğer komplikasyonlara benzer şekilde diyabetik nöropati de artmış morbidite (kronik ağrı, ülserasyon ve ekstremitte kaybı) ve mortalite ile ilişkilidir (119). Özellikle kardiyovasküler otonomik nöropatinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (14,120). Diyabetik nöropati, periferik arter hastalığına bağlı iskemi ve diyabet hastalarında sık olan enfeksiyona yatkınlık ile birlikte diyabetik ayak gelişiminde rol oynamaktadır. Erken fark edilmesi ve uygun önlemler alınmasının ülser gelişimi ve amputasyon riskini azaltabileceği düşünülmektedir (14,110).

Diyabetik nöropatinin başlangıcı ve seyri sessiz olup çalışmalarda hastaların neredeyse %50'sinin asemptomatik olduğu ve detaylı nörolojik muayene sırasında tanı konduğu bilinmektedir (14,111,112). Diyabetik periferik nöropatide (DPN) genel olarak önce uzun sinir uçları etkilendiği için uyuşma, yanma, batma, elektriklenme, duyu kaybı ve gece ağrıları simetrik olarak ayaklardan başlayıp yukarı doğru yayılır, bu durum klasik olarak "eldiven-çorap tarzı dağılım" isimlendirilir. DPN zamanla ilerleyerek kısa sinir liflerini, üst ekstremiteleri ve motor sinirleri de tutabilir (66,121). Alt ekstremitedeki duyu ve mekansal farkındalık hissinin kaybına bağlı olarak ayak hafif şiddetteki tekrarlayan darbelere (kallus yapısına, ayakkabıya ya da ayak deformitelerine bağlı) maruz kalabilir ve önlem alınmadığı takdirde zamanla bu durum ayak-bacak ülserlerine yol açıp amputasyon ile sonlanabilir (81).

Diyabetik nöropati tedavisinde hastalığı tamamen iyileştiren bir tedavi olmamakla birlikte genel yaklaşım nöropatinin erken tanısı için düzenli muayene yapılması, glisemik kontrolün sağlanması, risk faktörlerinin kontrolü ve ağrının giderilmesi olarak özetlenebilir (107,122).

2.3. Diyabetik Ayak

Diyabete bağlı ayak komplikasyonları temel olarak; diyabetik ayak ülseri, diyabetik ayak enfeksiyonu ve Charcot nöroartropatisidir (56,123). Bu komplikasyonlar hastaların yaşam kalitelerinin bozulmasına, iş gücü kaybına, tekrarlayan hastane yatışlarına ve yatış sürelerinin uzamasına neden olmaktadır.

Ayrıca bu komplikasyonlar alt ekstremitte amputasyonları gibi ciddi morbiditelere ve mortaliteye yol açmaktadır (11,15,124-125).

Tedavi edilmeyen veya iyileşmeyen ayak ülserlerinin yüksek oranda amputasyona ilerlediği bilinmektedir. Diyabet tüm dünyada travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının en sık sebebi olup yaklaşık her 20 saniyede bir diyabet ilişkili alt ekstremitte amputasyonu gerçekleştiği tahmin edilmektedir (19,81,126). İleri yaş, erkek cinsiyet ve diyabet süresinin uzunluğunun amputasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (127).

2.3.1. Diyabetik Ayak Ülseri Görülme Sıklığı ve Risk Faktörleri

Diyabetik ayak ülserlerinin yıllık görülme insidansı gelişmiş ülkelerde %2-4 (128-130), prevalansı ise %4-10 arasındadır (11,16,131,132). Önceden diyabetik ayak yarası olup iyileşen hastaların yaklaşık %40'ında ilk bir yıl içinde tekrar diyabetik ayak sorunları görüldüğü saptanmıştır (18,133). Ayrıca bir ekstremitede diyabetik ayak yarası geliştikten, özellikle amputasyon olduktan sonra ilk 5 yılda, karşı ekstremitede ayak yarası gelişme riskinin %50'den fazla olduğu bilinmektedir (134,135). Bu nedenlerden dolayı altta yatan patolojik değişikliklerin ve risk faktörlerinin belirlenerek bu komplikasyonların gelişmesinin önlenmesi oldukça önemlidir.

Periferik duyuşal nöropati varlığı ülser gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörlerinden olup diğer başlıca risk faktörleri; periferik vasküler hastalık, ayak deformitesi, ülserasyon ya da amputasyon öyküsünün varlığıdır

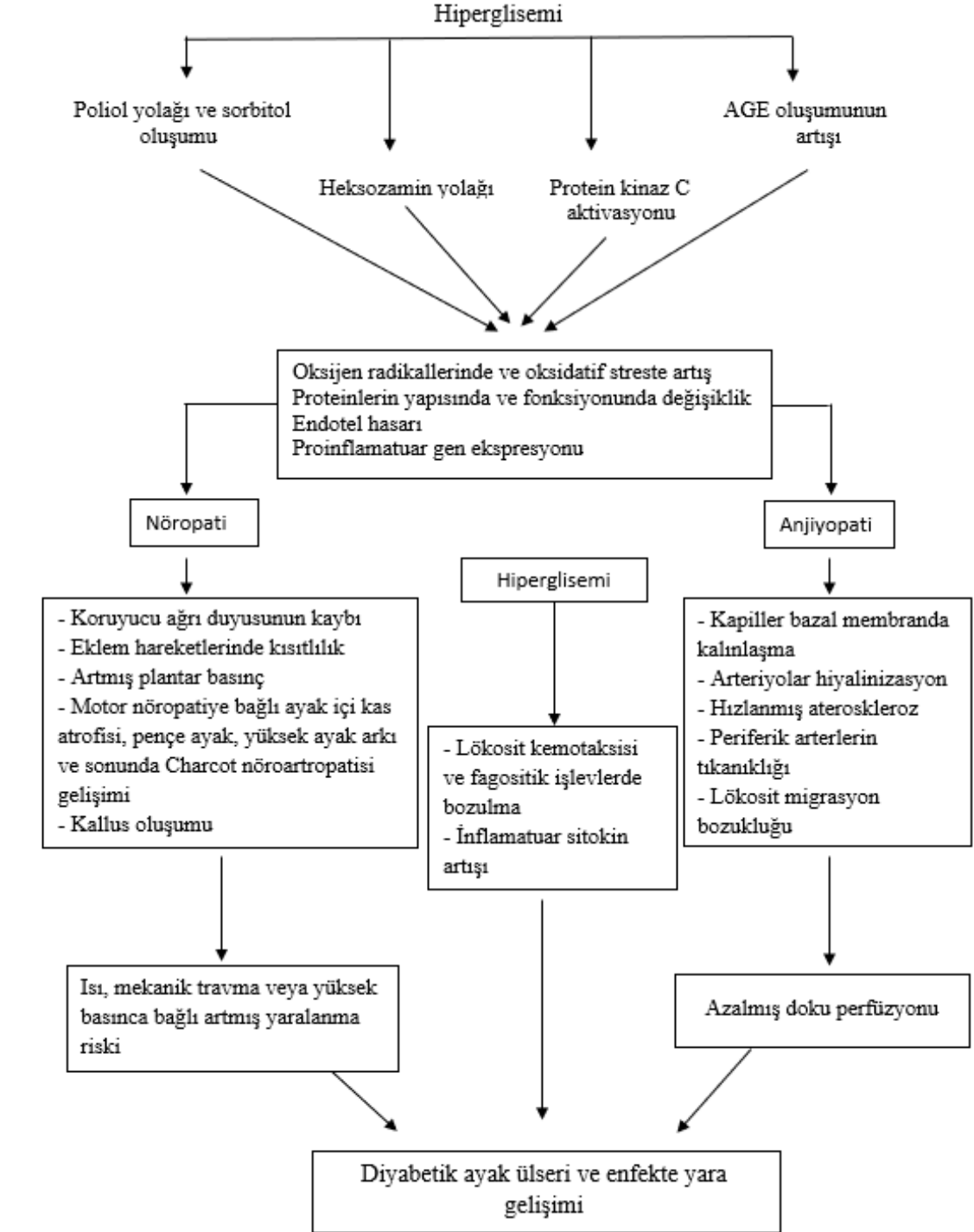
(11,19,20,136). Erkek cinsiyet, ileri yaş, 10 yıldan uzun süren diyabet öyküsü ve kötü glisemik kontrolün diyabetik ayak ülseri gelişimi ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (19,20,137-140).

2.3.2. Diyabetik Ayak Ülseri Patogenezi

Diyabetik ayak ülseri gelişiminde rol oynayan en önemli faktörler; nöropati ve vasküler hastalıktır (11,141). Travmalar, ayakta deformite varlığı, immün yanıtın bozulması ve enfeksiyonlara yatkınlığın da ülser patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (20,142).

Periferik nöropati, Reiber ve arkadaşlarının (20) yaptığı çalışmada ayak ülserlerinin %78'inden sorumlu olarak bulunmuş, Lavery ve arkadaşlarının (19), 225 diyabetik hastada yaptığı çalışmada diyabetik ayak ülseri olan hastaların %84'ünde periferik nöropati saptanmıştır. Aynı çalışmada sadece periferik nöropati varlığı ülser gelişme riskini 1,7 kat arttırırken, nöropatinin ayak deformitesi ve amputasyon öyküsü ile beraber olması durumunda riskin 36 kat arttığı görülmüştür (19). Bu durum diyabetik ayak gelişiminde multifaktöriyel etkenlerin sorumlu olduğu ve diyabetik hasta değerlendirmesinde nörolojik ve vasküler muayene dışında öykünün ve detaylı ayak incelemesinin de önemini vurgulamaktadır.

Diyabetik ayak ülseri patofizyolojisi Şekil 1’ de özetlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Diyabetik ayak yarası patofizyolojisinde rol oynayan etkenler (141,143,144)

Nöropati diyabetin sık görülen komplikasyonlarından olup hiperglisemiye bağlı sinir hasarı yapan metabolik anormallikler Şekil 1’ de görülmektedir (143). Diyabetik ayak ülseri patogeneğinde hem duysal hem motor hem de otonomik sinirlerin tutulumu rol oynamaktadır. Nöropati, motor sinirleri etkilediğinde ayak intrensek kaslarının inervasyonu bozulur, zamanla atrofi ve fibrosis gelişir. Motor hasara çeşitli ayak deformitelerine (çekikç parmak, pençe parmak, halluks valgus, yüksek ayak arkı deformiteleri ile charcot nöroartropatisi gibi) ve eklemlerde hareket kısıtlılığına yol açar (21,23). Bunların sonucunda ayak plantar basıncında artış ve yüksek basınç bölgelerinde kallus oluşumu görülür. Kallusun kendisinin de yabancı cisim gibi davranarak plantar basıncı arttırdığı gösterilmiştir (144). Duyusal periferik nöropatiye bağlı koruyucu ağrı duyusu ve sıcaklık duyusunun kaybı sebebiyle hastalar; yabancı madde batması, sıcak maruziyeti, böcek sokması, kallus ya da uygunsuz ayakkabının sebep olduğu minör darbeleri farkedemeyip travmaya yatkın hale gelirler. Otonomik nöropati ise cilt kuruluğu yaparak ciltte çatlak, hiperkeratoz, kallus oluşumuna zemin hazırlamakta ve bu yolla hem ülser hem de enfeksiyon gelişimine neden olmaktadır (17,21,81,141,144-146).

Diyabetik ayak ülserlerinin %35-50’sinin gelişiminde periferik arter hastalığının rolü olduğu gösterilmiştir (15). Avrupa’da 10 ülkede, 1232 ayak ülseri olan diyabetik hasta ile yapılan Eurodiale çalışmasında periferik arter hastalığı ve enfeksiyon varlığının yara iyileşmesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (27). Diyabetik hastalarda vasküler inflamasyon artışı, kapiller bazal membran kalınlaşması, arteriyol duvarlarında hiyalinizasyon ve endotel

proliferasyonu aterosklerozun hızlanmasına neden olmaktadır. Ateroskleroz, orta ve büyük damarlarda tıkanıklığa yol açarak iskemi ile sonuçlanabilmektedir. Bu durum hızla ülser ve gangrene ilerleyebilir. Diyabetik ülser mekanizmasında mikrovasküler hastalığın da katkısı olduğu bilinmektedir. Uzamış inflamatuvar cevap nedeniyle kapiller bazal membranlarında kalınlaşma olmaktadır. İnterstisyum ile kapiller arasında besin maddeleri değişimi ve lökosit göçü yeteri kadar sağlanamadığından bu durum yara alanında yeterli immün cevap oluşamamasına ve yeterli vazodilatasyon olmadığından lokal iskemiye sebep olmaktadır (141,144).

Yukarıda belirtilen mekanizmalar dışında, hiperglisemi nedeniyle oluşan ileri glikozillenmiş son ürünlerin (AGE) birikiminin de diyabetik ayak gelişiminde rolü olabilir. Hiperglisemi etkisiyle kollajen dokuda anormal glikozilasyon başlar ve AGE'lerin birikimi sonucu kollajenin yapısı bozulur. Kollajenden zengin tüm dokular bu durumda etkilenirken, eklem kapsülü ve tendon gibi yumuşak dokularda sertleşme olur. Böylece eklem hareketleri kısıtlanır, sonuçta plantar basınçta artış olarak diyabetik ayak yarası gelişimine zemin hazırlar (144).

Patofizyolojisinde pek çok faktör rol oynayan diyabetik ayak yaralarının tedavisi de multidisipliner bir şekilde yürütülmelidir. En önemli ve ilk yapılması gereken hasta eğitimidir. Diyabetik komplikasyonların önlenmesinde en önemlisi kan şekeri regülasyonunun sağlanmasıdır. Diyabetik ayak yaralarına yaklaşım; enfeksiyon ve perfüzyon değerlendirmesinin yapılması, perfüzyon

bozukluğuna yönelik gerekirse işlem planlanması, varsa enfeksiyonun kontrol altına alınması, yara debridmanı ve basıncın azaltılması olarak özetlenebilir (67,147).

2.4. Diyabet ve Tendon

DM'nin tendon yapısı üzerine etkileri, daha çok son 20 yıl ve sonrasında yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Diyabet hastalarında (özellikle tip 2 DM'de) tendon değışiklikleri ve tendinopatinin sık görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (37,148-155). Bu durumun; obeziteye bağı yük artışı, hiperlipidemi gibi değışikliklere bağı olduğu düşünölmekle birlikte altta yatan hiperglisemiye bağı tendonlarda değışiklikler gelişebileceğı tahmin edilmektedir (156).

Aktürk ve arkadaşları (148), 2002 yılında diyabet hastalarında supraspinatus ve biceps tendonlarında kalınlık artışı saptamışlar, sonrasında Abate ve arkadaşları bu bulguyu desteklemişlerdir (151). Diyabet hastalarında Duputyren kontraktürü, tetik parmak gibi tendon yapıları ile ilgili patolojilerin daha sık görölmesi, eldeki tendon yapılarında da diyabet hastalarında bazı değışikliklerin daha fazla olduğunu göstermektedir (157,158). Diyabet hastalarında bunların dışında alt ekstremitelerde tendonların etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (35,37,149,150,159).

Ayrıca diyabetik ayak yarası gelişiminde periferik nöropati, periferik vasküler hastalık, ayak travması ve ayak deformitelerinin dışında tendon değişikliklerinin de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın hipotezi, diyabetik ayak ülseri açısından yüksek riskli olan hastalarda ayak tendonlarında meydana gelen değişikliklerin gösterilmesidir.

2.4.1. Diyabette Görülen Tendinopatinin Patogenezi

Diyabette tendon yapısında olan değişikliklerin temelinde; kollajenin ortamdaki fazla glukozun etkisiyle enzimatik olmayan glikasyonu ve AGE'lerin dokularda birikmesinin yattığı düşünülmektedir. Tendon hasarı yapan diğer sebeplerin; nöropati, eklem hareket açıklığı azalması ve nöropatiye bağlı plantar basınç artışı, vasküler yetmezlik ve inflamasyonun tetiklenmesi olduğu düşünülmektedir (34,151,160,161).

AGE'lerin etkisiyle kollajen lifleri arasında kovalent çapraz bağlar oluşur, böylece kollajenin yapısı değişir (162,163). Çapraz bağ oluşumu ile kollajenin esnekliği azalır ve daha az çözünebilir hale gelir (156). AGE'ler en çok tendon, ligaman, kıkırdak, kemik, eklem kapsülü gibi yenilenme hızı düşük dokularda birikir. AGE birikiminin tendonu sertleştirip esnekliğini azalttığı ve diyabetik ayaktaki tendon değişikliklerinin AGE birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir (151). Dejenerasyonun dışında kollajen liflerinin organizasyonunun bozulması ve AGE birikimine bağlı kalınlaşma olması da tendinopatiye neden olabilir (163,164).

AGE'ler; özel reseptörleri (RAGE) aracılığıyla bazı hücre içi sinyal mekanizmalarını aktifleştirerek, reaktif oksijen radikallerinin ve inflamasyonu tetikleyen maddelerin oluşumunu artırır. AGE'lerin sitokin salınımıyla tendonlarda apoptozisi de tetikleyebileceği düşünülmektedir (37,165).

AGE-RAGE etkileşiminin, bağ dokudaki ekstraselüler matriksin yapısını bozmasının yanı sıra hipergliseminin direk etkisiyle bazı matriks metalloproteinazların artışının tendinopatiye katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (166).

2.4.2. Ayak Biyomekaniği ve Yürüme Fizyolojisi

Ayak biyomekaniği ve yürüme fizyolojisinde aşıl tendonu (AT) ve plantar fasyanın (PF) önemli rolü olduğu bilinmektedir (35). Aşıl tendonu; gastroknemius ve soleus kaslarının baldırın aşağısında birleşerek oluşturduğu, kalkaneusun arkasına yapışarak sonlanan geniş ve sert bir fibröz dokudur. Plantar fasya ise, kalkaneusun medial tüberkülünden başlayarak parmaklara doğru uzanan geniş fibröz bir yapıdır. Metatarsofalangeal (MTF) eklem hizasında beşe bölünerek metatarsal başlara, derin transverse ligamente, parmakların fleksör tendon kılıflarına ve proksimal falanksların plantar yüzüne tutunur (167).

AT ve PF şoku absorbe eder ve ayak arkını destekleyerek yürümeye yardımcı olurlar. Yere basma anında ayak bileği dorsifleksiyona gelirken ayak arkını sabitleyerek çökmesini engellerler. Plantar fleksiyonu sağlayan kasların kasılıp aşıl tendonun gerilmesi ile topuk yerden kalkar, bu durum PF'nin

kalkaneusa doğru gerilmesine katkıda bulunur. "Parmak kalkışı" aşamasında ayak parmaklarının ekstansiyonu ile plantar fasya daha gergin hale gelir. PF'nin gerilmesiyle birinci metatarsalde plantar fleksiyon ve subtalar eklemden inversiyon olur. Sonuç olarak ayak arkının yüksekliği artar ve kısalır, böylece ayağın rijit yapısı korunarak salınım fazı başlar. Hick tarafından tanımlanan bu mekanizma "Kasnak mekanizması" olarak isimlendirilmiş olup basmanın son aşamasında ayak arkının desteklenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir (168-170).

İntrensek ayak kasları, uzunlamasına ayak arkının ve MTF eklemlerin uygun pozisyonda durmasına destek olurlar. Aynı zamanda MTF ekleminde fleksiyonu sağlayarak yürüyüşün itme evresi ve dengede rol oynar (171). MTF'de atrofi olması durumunda karşı kaslar baskın hale gelir ve eklemden hiperekstansiyona sebep olur (171). Kas atrofisine bağlı eklem hareketleri kısıtlanır, böylece ayak plantar basınçları artar. Bu durumun ülser gelişimine zemin hazırladığı bilinmektedir (21).

Tendon yapısındaki bozulmalar ve ayak intrensek kaslarında atrofinin ayak biyomekaniğinde değişikliklere yola açabileceği, böylece diyabetik ayak yarası gelişimine yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir (150).

2.4.3. Diyabet Hastalarının Ayaklarında Görülen Tendon Değişiklikleri

Son zamanlardaki çalışmalarda diyabete bağlı mekanizmalarla oluşan tendon değişikliklerinin gösterilmesiyle, tendinopatinin diyabetik ayak yarası

gelişiminde bir sonuç değil bir sebep olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Bu çalışmada; diyabetik ayak yarası gelişme riski artmış olan hastaların ayaklarındaki tendon değişikliklerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Grant ve arkadaşlarının, 12 ayak ülseri olan diyabet hastası ve 5 kontrol vaka ile yaptığı çalışmada, aşil tendon yapısı elektron mikroskopi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada aşil tendonunun fibril yapısının kısaldığı ve yoğunluğunun arttığı, fibrillerin kıvrılıp bükülerek yapılarının düzensizleştiği gözlenmiştir (164). Benzer bir çalışmada, diyabet hastalarının aşil tendonlarının kollajen liflerinde yapısal düzensizlik saptanırken kontrol grubunda lif yapısı normal olarak görülmüştür. Bu yapısal bozukluğun sonucu olarak; aşil tendonunun sertleşip elastikliğinde azalma olduğu düşünülmektedir. Tendondaki bu sertleşmenin yere basışın son aşamasında ön ayak plantar yüzde basınç artışına sebep olup ülser gelişimine zemin hazırlayabileceği belirtilmiştir (150).

Son yıllarda deneysel olarak diyabetik hale getirilen ratların aşil tendonlarında yapılan çalışmalarda; diyabetli hayvanlarda aşil tendon kalınlığının, tendondaki bağ doku hücreleri, mast hücreleri ve vasküler yapıların sayıca arttığı gösterilmiştir. Kronik hiperglisemiye bağlı oluşan AGE'ler, reseptörleri ile etkileşerek NF-kB yolunu aktive eder. Sonuç olarak nitrik oksit (NO) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sentezi artar. Sağlıklı tendon hücresinde VEGF sentezi olmazken, tendondaki dejenerasyona bağlı VEGF sentezi ve vasküler hiperplazi olduğu düşünülmektedir (153).

Literatürde, özellikle AT ve PF kalınlıklarının, diyabetlilerde nöropati varlığında veya erken dönemde ve henüz komplikasyon gelişmemiş olsa bile, kontrol grubuna göre arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. PF'deki kalınlaşma sonucu ayak arkının biyomekanik özellikleri bozulur ve sonuç olarak metatarsal başın altındaki basıncın artmasına sebep olabileceği düşünülmektedir (34,37,130,172).

Aktürk ve arkadaşlarının 55 hasta ile yaptığı çalışmada AT kalınlığı ultrason ile ölçülmüş ve diyabet hastası kadınların AT kalınlığı kontrol grubundaki kadınlara göre belirgin olarak artmış bulunmuştur. Nöropati veya retinopati gelişmiş olanlarda, komplikasyon gelişmemiş olanlara göre AT kalınlığının daha fazla olduğu bulunmuştur (149). Diğer bir çalışmada ise nöropatisi olan/olmayan diyabet hastaları ve sağlıklı kontrollerin aşil tendonu MRG ile değerlendirilmiştir. Diyabet hastalarında kontrol grubuna göre aşil tendon hacminde anlamlı artış olduğu ama kalınlık açısından gruplar arası fark olmadığı gösterilmiştir. Kadınlarda, AT kalınlığı hasta grupta belirgin artmış bulunmakla beraber diyabet hastalarında nöropati varlığının hacim ya da kalınlık üzerine belirgin etkisi saptanmamıştır (173).

Yakın zamanda nöropatisi olmayan 50 tip 2 DM hastası ile yapılan bir diğer çalışmada hasta grupta PF kalınlığı artmış, entesofit ve kortikal düzensizlik istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. PF'de entesopati varlığının, retinopati ve böbrek fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Böylece diyabet hastalarında tendinopati varlığının

değerlendirilmesi ile komplikasyonların erken dönemde saptanabileceği öne sürülmüştür. Nöropati gelişen vakaların çalışmaya alınmamış olması; PF kalınlığının nefropati ve retinopati gelişimini öngörmede yol gösterebileceğini düşündürmektedir (39).

Bolton ve arkadaşlarının (174) nöropati gelişmiş 16 diyabet hastası üzerinde yaptığı çalışmada, bilgisayarlı tomografi (BT) ile PF ve fleksör hallucis longus (FHL) tendonları değerlendirilmiştir. PF kalınlığı istatistiksel anlamlı olarak diyabet hastalarında artmış bulunmuştur. FHL tendon kalınlığı ise, kontrol grubuna göre artmış olmasına rağmen sonuç istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Nöropati saptanan ya da ülser öyküsü bulunan diyabet hastalarında, ayak iç kaslarında belirgin atrofi ve yağ infiltrasyonu geliştiği gösterilmiştir (21,175-177). Ayak kaslarındaki atrofiye bağlı ayakta pençe ya da çekiç şeklini alma gibi yapısal anormallikler oluşur. Duyu kaybı ile birleşince ayak plantar basıncı artar ve kallus oluşumu başlar. Böylece ülser oluşumuna yatkınlık yaratırlar (21,176).

Bus ve arkadaşları, diyabetik nöropatili 8 hastanın ayak kaslarını MRG ile değerlendirmiş ve ayak kaslarında %73 oranında atrofi olduğunu göstermiştir (21). Diyabetik nöropatili olan ve olmayan hastaların MRG ile ayak kas hacimlerinin değerlendirildiği çalışmalarda; nöropatinin derecesi ile kastaki atrofi miktarı yakın ilişkili bulunmuştur (176,177). Andersen ve arkadaşlarının çalışmasında henüz nöropati gelişmemiş hastalarda kas hacminin korunduğu görülmüş, diğer çalışmalarda diyabeti olan hastalarda nöropatiye bakılmaksızın ayakta kas atrofisi geliştiği belirtilmiştir (177).

Nöropatik ülser öyküsü olan 16 DM hastasıyla yapılan bir çalışmada BT ile plantar yumuşak doku yoğunluğu, metatarsaller altındaki yumuşak doku kalınlığı, MTF eklem hareketleri incelenmiştir. Metatarsaller altındaki plantar yumuşak doku yoğunluğu diyabetik grupta belirgin düşük saptanmıştır. Bu durumun kas atrofisi, yağ infiltrasyonu ve ödem gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Gruplar arasında metatarsal başların altındaki plantar yumuşak doku kalınlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (178).

Yakın dönemde ayağın kas ve tendon yapısını inceleyen bazı çalışmalarda MRG kullanılmıştır (21,32,179-182). Anatominin anlaşılması, kas, tendon ve yumuşak dokuların değerlendirilmesi, kalınlık-hacim ölçümü ve tendinopatinin gösterilmesinde en etkili yöntemin MRG olması nedeniyle, çalışmamızda görüntüleme yöntemi olarak MRG tercih edilmiştir. Bu çalışmada tek ayağında daha önce diyabetik ayak ülseri gelişen hastaların sağlıklı olduğu düşünülen, diğer bir deyişle diyabetik ayak henüz gelişmemiş ancak geliştirme riski çok yüksek olan ayaklarında MRG ile plantar fasya ve aşıl tendonu ile beraber daha önce belirtilen bazı tendonlarındaki yapısal düzensizlik, volüm, yüzey alanı ve kalınlık artışı gibi değişikliklerin, ayak kasları ve aşıl tendonunda ödem gelişiminin araştırılması amaçlanmıştır. Bu konuda edinilecek bilgiler belki de diyabetik ayak gelişiminde önceden ne gibi değişikliklerin olduğunu, bunların hangi yollarla diyabetik ayak gelişimine sebep olabileceğini ve böylece diyabetik ayak gelişiminin engellenmesi için yapılabilecekler konusunda fikir verebilecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem Seçimi

Çalışmanın örneklemini, Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/Endokrinoloji Bilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören ya da ayaktan İç Hastalıkları/Endokrinoloji polikliniklerinde takip edilen, Tip 2 DM tanısı ve diyabetik ayak öyküsü olan, belirlenen dahil edilme kriterlerini karşılayan 22 hasta ve 22 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Sağlıklı gönüllü grubu; DM dışı sebeplerle endokrinoloji polikliniğine başvuran, yapılan değerlendirme sonucunda DM veya bozulmuş açlık kan şekeri saptanmamış olan gönüllülerden seçilmiştir.

Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak,
2. Tip 2 DM tanısı almış olmak,
3. Daha önce tek taraflı diyabetik ayak yarası gelişip iyileşmiş veya aktif tek taraflı ayak yarasına sahip olmak,
4. Kendi rızasıyla araştırmaya katılmayı kabul etmiş ve aydınlatılmış onam formunu imzalamış olmak.

Sağlıklı gönüllü grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak,
2. Hasta grubu ile yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ (vücut kitle indeksi) ve ayakkabı numarası bakımından eşleşmiş olmak.

3. Kendi rızasıyla araştırmaya katılmayı kabul etmiş ve aydınlatılmış onam formunu imzalamış olmak.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Sağlam olduğu düşünülen ve görüntülemesi yapılan ayakta herhangi bir kızarıklık, şişlik, ısı artışı gibi inflamasyon bulgusu, açık yara ya da Charcot eklemi varlığı,
2. Ayak/bacak travma veya cerrahi öyküsü,
3. Herhangi bir nedenle ayak/bacak amputasyonu öyküsü,
4. Tendon yapısını etkileyebilecek kronik hastalık öyküsü (inflamatuvar barsak hastalığı vb kilo kaybı yaratabilen hastalıklar, hipotiroidi, hipertiroidi, cushing, akromegali vb endokrin hastalıklar, kortikosteroid kullanımı),
5. Diz, ayak bileği ve ayak eklemlerinde artrit öyküsü,
6. Kollajen bağ doku hastalığı öyküsü,
7. Diyabet dışı nedenlere bağlı nörolojik hastalık öyküsü varlığı,
8. Pes planus varlığı,
9. Malignite öyküsü,
10. Ailesel hiperkolesterolemi öyküsü,
11. Kronik böbrek yetmezliği varlığı,
12. MRG cihazıyla uyumlu olmayan platin, protez vb.lerinin varlığı,
13. Gebelik,
14. Sağlıklı gönüllülerde bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya DM öyküsünün varlığı olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil olan tüm katılımcıların sosyodemografik ve klinik bilgileri bu amaçla hazırlanan forma kayıt edildi. Bu forma diyabet tipi, cinsiyet, yaş, boy, kilo, ayakkabı numarası, eşlik eden hastalıklar, diyabet yaşı, retinopati ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişip gelişmediği belirtildi. Retinopati varlığı ve evresi için takipli oldukları göz kliniklerinde son 1 yıl içinde en son yapılan kontrollerindeki değerlendirme esas alındı. Hasta ve kontrol grubunun açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c (sadece diyabet hastası grupta), LDL (düşük dansiteli lipoprotein), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), TG (trigliserid) ve total kolesterol düzeyleri kaydedildi. Diyabetik nefropati taraması amacıyla 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyleri not edildi. Hastaların ayak yaralarının WAGNER sınıflamasına göre derecelendirmesi yapıldı (Tablo 1) (183). Hasta grubunun periferik arter hastalığı varlığını değerlendirmek için el doppler cihazı ile ayak bileği- ön kol basınç indeksi (ABI) ölçüldü. Periferik nöropati varlığını değerlendirmek için Semmes-Weinstein 5,07 monofilaman ile nöropati muayenesi yapıldı. Tüm katılımcıların ayak/ayak bileği MRG'si radyoloji bölümü tarafından yapıldı. MRG bulguları daha sonra hastaların kliniği, tanısı hakkında bilgisi olmayan tek tecrübeli radyolog tarafından tendon, kas gibi anatomik yapılardaki değişiklikler incelendi. VISCAN cihazı ile visseral yağ ölçümü yapıldı.

Tablo 1. Wagner-Meggitt diyabetik ayak sınıflaması (183)

	Diyabetik ayak yarası kliniği
Evre 0	- Ülser yok; ama diyabetik ayak ülseri için risk var - Deformite ya da kallus varlığı olabilir
Evre 1	- Yüzeysel ülser - Cilt altı yağ dokusuna penetrasyon yok
Evre 2	- Cilt altı yağ dokusu, tendon ve eklem kapsülünü etkileyen derin ülser - Osteomiyelit ya da abse oluşumu yok
Evre 3	Nekrotizan fasiit, abse, osteomiyelit ya da eklem enfeksiyonu ile birlikte olan derin ülser
Evre 4	Ayakta lokal gangren bulgusu (ön ayak ya da topuk)
Evre 5	Ayakta yaygın gangren bulgusu

3.2. Dizayn ve Prosedür

Bu tez, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan 25.01.2017 tarih ve E. Kurul-E-17-1202 sayılı etik onay alınarak yapılmıştır (başvuru tarihinde Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kapalı olduğundan). Tüm veriler 30.01.2017 ile 25.08.2017 tarihleri arasında toplanmıştır. Kesitsel bir çalışmadır. Katılımcılara uygulanan MRG işleminin ücreti Endokrinoloji ve Metabolizma Eğitim Koordinasyon (EMEK) Derneği tarafından finanse edilmiştir.

3.3 Veri Toplama Araçları

3.3.1 Klinik Değerlendirme ve Laboratuvar Değerleri

Hasta grubunun öyküsü alındı, sistem sorgulaması ve komplikasyon taraması yapıldı. Hastaların her iki ayağı, deformite varlığı ve yara tespiti açısından muayene edildi. Görüşme sırasında ayakkabı numaraları kaydedildi. Ayak numarasına bağlı tendon boyutu farklarını ortadan kaldırmak için hasta ve kontrol grubunun ayak numaraları eşleştirildi. Hastaların ayak ülserlerinin gelişme zamanı sorgulanıp ve Wagner sınıflamasına göre derecelendirildi (Tablo 1).

Çalışmamızda değerlendirilen laboratuvar tetkiklerinden AKŞ, Beckman Coulter AU5800 cihazı ile heksokinaz yöntemi kullanılarak analiz edildi. HDL, LDL, TG ve total kolesterol miktarları, Beckman Coulter AU5800 cihazı kullanılarak enzimatik reaksiyonlar ile belirlendi. HbA1c düzeyinin tayini için Biorad Variant 2 Turbo cihazı ile HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi uygulandı. 24 saatlik idrarda mikroalbumin miktarı ise Beckman Coulter AU 480 cihazı ile anti- insan albümin antikorları ile çöktürme yapılarak ölçüldü.

3.3.2 Görüntüleme Yöntemi (Ayak ve Ayak Bileği MR inceleme)

Çalışmaya dahil olan 44 vakaya ait 44 ayak bileği MR incelemesinin tamamı 3 Tesla (T) MR cihazı (Siemens Magnetom Verio Syngo MR B17,

Erlangen, Germany) ile 12 kanallı kafa sargısı kullanılarak gerçekleştirildi. MRG işlemi yaklaşık 20-25 dakikada tamamlandı. İşlem sırasında hiçbir vakaya kontrast madde verilmedi. DM hastalarının daha önce diyabetik ayak yarası gelişmemiş ve sağlam görünen ayakları değerlendirmeye alınırken, eşleştirilmiş kontrol grubunda hasta grubu ile eş ayaklarının görüntüsü alındı.

Hastalar MRG masasına sırtüstü pozisyonda yatırıldı. Hastanın ayağı bacak ile 90° açı yapacak şekilde ayak bilek sargısına yerleştirildi ve inceleme süresince bu pozisyonun korunması için yastıkçıklarla desteklendi. Hastalar inceleme süresince mümkün olduğunca hareketsiz olmaları konusunda uyarıldı. MRG’de kullanılan sekans parametreleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Tüm görüntüler Radyoloji Anabilim Dalı iş istasyonunda değerlendirildi. MRG kesitleri olguların hasta ve kontrol gruplarından hangisine ait olduğu ve klinik bulguları bilinmeksizin bir radyolog tarafından değerlendirildi.

MRG’de plantar fasya ile aşıl, fleksör hallucis longus, fleksör digitorum longus, tibialis posterior ve peroneal longus tendonları değerlendirildi. PF yüzey alanı, 3D-T1A (3 boyutlu T1 ağırlıklı) görüntülerde, toplam PF uzunluğunun kalkaneus insersiyosuna yakın 1/5 proksimalinden ve PF aksına tam dik olacak şekilde yapılan kesitteki en geniş yüzey alanı ölçümü olarak hesaplandı (34,174). PF yüzey alanı ölçümleri mm² olarak belirtildi. Çalışmalarda sağlıklı PF’nin düşük sinyal intensitesinde bant şeklinde bir yapı olduğu gösterilmiştir (184,185). PF kenar düzensizliği ve T2A (T2 ağırlıklı) görüntülerde sinyal artışı olup olmadığı radyolog tarafından değerlendirildi. Kenar düzensizliği ve sinyal artışından en az birinin varlığı durumunda PF düzensizliği “var” olarak belirtildi.

Tablo 2. 3T MRG cihazında kullandığımız sekans parametreler

	3D T1 SPACE sagital	STIR sagital	T2 yağ baskılı koronal	T2A-PD yağ baskılı aksiyal
Kesit kalınlığı (mm)	0,7	3	4	4
Kesit sayısı	144	20	20	20
FOV	180	180	180	180
Matriks	256x256	269x384	358x448	198x320
TR (ms)	400	3700	3200	4650
TE (ms)	21	52	92	32/89
Avarage (NEX)	1,4	3	3	2
Süre	5'36''	3'47''	2'42''	2'30''

AT volümü hesaplanmasında (mm^3), vakaların farklı boylarda olması, tendon başlangıç yerinde kas-tendon ayrımının zorluğu ve olası anatomik farklılıklar düşünülerek ölçümün en sağlıklı şekilde yapılması amaçlandı. Hacim ölçümünün standardizasyonu amacıyla şu yöntem uygulandı: MRG ile 3D-T1A görüntülerde, aşil tendonunun kalkaneusa yapıştığı yer (kalkaneusun üst köşesi) hizasından geçen düzlemden 5 cm proksimale kadar olan segment semikantitatif volümetrik olarak hesaplandı. AT ve diğer tendonların kalınlık ölçümleri de 3D-T1A görüntülerde yapıldı ve mm olarak belirtildi. AT kalınlığı, transvers kesitlerde tendonun orta kısmındaki (medial malleol civarında) en geniş kısa aks olarak ölçüldü (37,149,186,187). Diğer fleksör hallucis longus, fleksör digitorum

longus, tibialis posterior ve peroneal longus tendon kalınlığı, medial malleolus hizasından geçen aksiyel kesitteki en geniş kısa aks olarak ölçüldü. Eşlik eden intrinsek kas ödemi ve aşıl tendon ödemi, yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal intensite artışı olarak çalışmaya katılan radyolog tarafından değerlendirildi ve var/yok şeklinde belirtildi.

3.3.3 Semmes-Weinstein 10-g Monofilaman Testi

Semmes-Weinstein monofilaman testi, distal polinöropatinin değerlendirilmesi için kullanılan basit ve güvenilir bir yöntem olarak bilinmektedir. Diyabetik ayak gelişme riski yüksek olan hastalarda basınç karşısında oluşan koruyucu duyuyu değerlendiren, kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olarak klinik değerlendirmede kullanılmaktadır (188-190).

Test sırasında hasta ayakları çıplak ve gözleri kapalı bir şekilde sırtüstü yatırıldı. Monofilaman deriye dik tutularak bükülene kadar 1-1,5 saniye basınç uygulandı, bu sırada hastaya hissedip hissetmediği soruldu. Hissettiği noktada “evet”; hissetmediği noktada ise “hayır” yanıtı vermesi istendi.

Birçok farklı boyutu olmakla birlikte bu çalışmada kullanılan 10-g monofilaman (5,07 monofilaman) basınç duyusunu değerlendirmede en yaygın kullanılanıdır. Birke ve Sims’in yaptığı çalışmada (191), 5,07 monofilamanının oluşturduğu kuvvetin koruyucu duyu açısından eşik değer olduğu gösterilmiştir. Pek çok çalışmacı, 5,07 monofilamanının ayak ülseri gelişimini öngörmekte

başarılı, ucuz ve kolay uygulanabilir yöntemlerden birisi olduğunu belirtmiştir (188,189,192).

10-g monofilaman testinin uygulanış yeri, sayısı ve eşik değerine ilişkin fikir birliği bulunmamakla birlikte bu çalışmada, daha önce çalışmalarda sensitivitesi yüksek olarak belirtilen plantar alanda baş parmak ile 1, 3 ve 5. metatarsal başlara monofilamanla basınç uygulandı. Bir ya da daha fazla “hayır” cevabının alınması periferik nöropati varlığı lehine değerlendirildi (190,193-198). Bunun sonucuna göre periferik nöropati var veya yok şeklinde sınıflandırıldı.

3.3.4 Ayak Bileği-Ön Kol Basınç İndeksi (ABI) Ölçümü

ABI, istirahat halinde arteris (a.) dorsalis pedis veya a. tibialis posteriordan ölçülen sistolik basıncın, brakiyal arterden ölçülen sistolik basınca oranlanmasıyla hesaplanmaktadır. Normal değeri 0,91-1,30 aralığındadır (79). ABI değerinin 0.9 ve altında olması PAH açısından tanı koydurucu özelliktedir. Semptomatik hastalarda bulunan düşük ABI, kalp ile bilek arasında hemodinamik olarak anlamlı farklılık yaratan tıkalı bir hastalık varlığına işaret etmektedir. Anjiyografik olarak tanı konmuş periferik arter hastalıklarında ABI’nin duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %99 olarak bilinmektedir (82).

ABI ölçümünde SonoTrax marka taşınabilir el doppler cihazı ve uygun sfingomanometre kullanıldı. 5 dakika dinlenme sonrası hastalar sırtüstü yatırıldı ve tansiyon manşonu medial malleolun beş santimetre üzerine yerleştirildi. Manşon şişirilmeden önce doppler cihazı ile değerlendirilecek arter pulsasyonu

net bir şekilde duyuldu ve manşon doppler ile arter vurusu duyulmayana kadar şişirildi. Manşondaki hava boşaltılırken arter vurusunun tekrar duyulduğu basınç, sistolik kan basıncı olarak kaydedildi. Brakial arter basıncı için antekübital fossanın 2,5 cm yukarısına bağlanarak aynı işlem tekrarlandı ve arter vurusunun tekrar duyulduğu basınç brakial arterin sistolik basıncı olarak kaydedildi. Bu işlemler karşı tarafın hem alt hem üst ekstremitesine de benzer şekilde uygulandı. Ayak bileği sistolik kan basınçlarından yüksek olanının, brakial arterlerden yüksek olanına oranlanması ile ABI hesaplandı ve sonuçlar kaydedildi (85).

Çalışmamızda, 0,91-1,30 arası hesaplanan ABI değerleri normal olarak değerlendirildi. $ABI \leq 0,9$ olması, alt ekstremitte doppler ile periferik nabız pulsasyonu alınamaması veya daha önce alt ekstremitedeki periferik arterlere revaskülarizasyon uygulanmış olması periferik arter hastalığı varlığı açısından anlamlı kabul edildi. Hasta ve kontrol grubunda hiçbir vakada ABI değeri 1,30'un üzerinde saptanmadı. ABI ve yukarıda belirtilen bulgulara göre PAH var veya yok şeklinde sınıflandırıldı.

3.3.5 Viscan ile Abdominal Yağ Yüzdesi Ölçümü

AB-140 ViScan (Tanita corp, Tokyo, Japonya) cihazı kullanılarak abdominal bölgedeki yağlanma derecesi (adipoz doku yüzdesi) saptandı ve kayıt edildi.

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve median (min-maks) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grup arasında farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile, sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenler bakımından ikiden fazla bağımsız grup arası farklılıklar ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arasında ilişki olup olmadığı ise Pearson veya Spearman korelasyon katsayısı ile verildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı bulgular

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji klinik ve polikliniklerine başvuran tek ayağında diyabetik ayak ülseri öyküsü olan 22 DM hastası (11 kadın (%50), 11 erkek (%50)) ve diyabeti olmayan 22 sağlıklı gönüllü birey dahil edilmiştir. Kontrol grubu; yaş, cinsiyet, VKİ ve ayakkabı numarası yönünden mümkün olduğunca hasta grubuna eşleştirilerek çalışmaya alınmıştır. Tablo 3'te gösterildiği gibi hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, VKİ, ayakkabı numarası bakımından benzerdir ($p>0,05$). DM grubunda yaş ortalaması $60,7\pm 8,3$ yıl olup, kontrol grubunda $60,6\pm 7,7$ yıldır ($p=0,97$). Hasta ve kontrol grubunda ortalama VKİ sırasıyla $28,5\pm 4,5$ kg/m² ve $28,2\pm 3,8$ kg/m² olup gruplar VKİ açısından benzerdir ($p=0,81$). Diyabet grubunda ortalama diyabet süresi 17 yıl (2-26) ve HbA1c değeri %9,8 (6,8-14,5) olarak bulunmuştur. Diyabet grubunda açlık kan şekeri ortalaması 216 ± 83 mg/dl olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). Ortalama HDL değeri diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,002$). Hasta ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri ve ölçülen laboratuvar değerleri ile hasta grubunun hastalık süresi ve HbA1c değerleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. DM ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri

	DM grubu	Kontrol grubu	p
Vaka sayısı (n)	22	22	1,00
Cinsiyet K/E	11/11	11/11	1,00
Yaş (yıl)	60,7±8,3	60,6±7,7	0,97
Diyabet süresi (yıl)	17 (2-26)	-	
Boy (cm)	164,8±9,2	166,6±9,2	0,54
Ağırlığı (kg)	77,2±11,1	78±10,2	0,81
VKİ (kg/m²)	28,5±4,5	28,2±3,8	0,81
Ayakkabı numarası	39,9±2,6	40,0±2,6	0,95
AKŞ (mg/dl)	216±83	88±8	<0,001
HbA1c (%)	9,8 (6,8-14,5)	-	
LDL (mg/dl)	109,0±38,7	126,0±32,2	0,121
TG (mg/dl)	152,8±64,8	128,3±74,9	0,251
T. Kol. (mg/dl)	174,6±50,8	199,3±36,3	0,070
HDL (mg/dl)	35,5±8,5	49,1±17,5	0,002
Abdominal yağ (%)	40,8±10,4	41,3±8,7	0,866

DM: Diabetes Mellitus, VKİ: Beden kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, HbA1c: Glikozile hemoglobin, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, T. Kol: Total Kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein. Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renk ile gösterilmiştir.

DM grubunda 10 kişi (%45,5), kontrol grubunda 3 kişi (%13,6) sigara kullanmakta olup, DM grubunda sigara kullanımı kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p=0,047).

DM grubunda hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık sıklığı kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştır (sırasıyla p=0,013; p=0,037). Diyabet grubunda hiperlipidemi için tedavi alanların sayısı kontrollere göre anlamlı olarak

yüksektir (p=0,001). Tablo 4’te hasta ve kontrol grubunda eşlik eden hastalıklar ve antihiperlipidemik tedavi alma durumu verilmiştir.

Tablo 4. DM ve kontrol grubunun eşlik eden hastalıkları ve aldıkları tedaviler

	DM grubu [n (%)]		Kontrol grubu [n (%)]		p
	var	yok	var	yok	
HT	13 (%59,1)	9 (%40,9)	4 (%18,2)	18 (%81,8)	0,013
KVH	9 (%40,9)	13 (%59,1)	2 (%9,1)	20 (%90,9)	0,037
Antihiperlipidemik tedavi	12 (%54,5)	10 (%45,5)	1 (%4,5)	21 (%95,5)	0,001

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KVH: Kardiyovasküler hastalık. İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renk ile gösterilmiştir.

DM grubunda 20 hastada (%90,9) diyabetik nöropati, 15 hastada (%68,2) diyabetik retinopati, 15 hastada (%68,2) diyabetik nefropati saptanmıştır. DM grubunda mikroalbuminüri ortanca değeri 66,9 mg/dl (6,8-1827,0) olarak bulunmuştur. Periferik arter hastalığı ise 13 hastada (%59,1) saptanmış olup, 9 hastada (%40,9) saptanmamıştır. Kontrol grubunda, PAH değerlendirilmesi açısından ölçülen ABI’nin ortanca değeri 1,1 (1-1,2) olup hiçbir hastada PAH bulgusuna rastlanmamıştır. On yedi DM hastasında (%77,3) aktif ayak ülseri mevcut olup, sadece 5’inde (%22,7) aktif yara olmayıp diyabetik ayak yarası öyküsü mevcuttur. Diyabet grubu, ayak ülserlerinin Wagner sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; 4 hastanın (%18,2) evre 1, 6 hastanın (%27,3) evre 2, 7 hastanın (%31,8) evre 3 ve 5 hastanın (%22,7) da evre 4 diyabetik ayak ülseri olduğu görülmüştür. Ancak hastaların MRG ile değerlendirilen ayaklarında

diyabetik ayak yarası öyküsü olmayıp, fizik muayenede herhangi bir diyabetik ayak yarası görülmemiş ve radyolojik görüntülemelerde Charcot nöroartropati bulgusu saptanmamıştır.

Hasta ve kontrol grubunda; tendonların volümü, yüzey alanı, kalınlık ölçümlerinin yanı sıra AT ödemi ve ayakta intrensek kas ödemi varlığı araştırılmıştır. İntrensek kas ödeminin, DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulunmuştur ($p=0,006$). Diyabetik grupta 16 hastada (%72,7), kontrol grubunda ise 10 hastada (45,5%) AT'de ödem saptanmıştır ($p=0,125$). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda MRG ile PF'deki düzensizlik değerlendirilmiş ve kontrol grubunda hiçbir hastada PF düzensizliği bulunmamıştır. DM grubunda ise sadece 3 hastada (%13,6) PF normal olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunda 19 hastada PF düzensizliği saptanmış olup, PF düzensizliği açısından hasta ve DM grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 5). Sağlıklı kontrol grubundaki PF'nin normal olarak değerlendirildiği ve hasta grubundaki PF düzensizliği olan vakaların MRG görüntüleri Şekil 2 ve 3'te görülmektedir. PF düzensizliği olan hastaların 10'u (%52,6) kadın ve 9'u (%47,4) erkek olup hastalar cinsiyet, boy, kilo ve VKİ açısından da benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

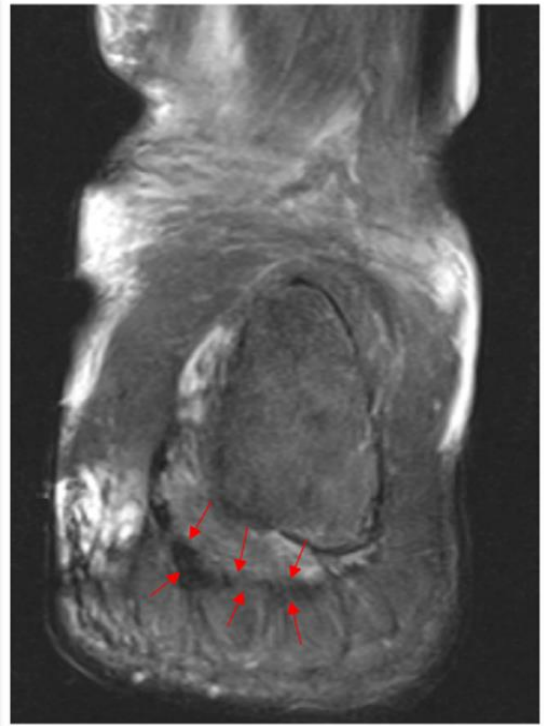
Tablo 5. DM ve kontrol grubunda AT ödemi, intrinsek kas ödemi ve PF düzensizliği

	DM grubu [n (%)]		Kontrol grubu [n (%)]		p
	var	yok	var	yok	
PF düzensizliği	19 (%86,4)	3 (%13,6)	0 (%0)	22 (%100)	<0,001
İntrensek kas ödemi	15 (%68,2)	7 (%31,8)	5 (%22,7)	17 (%77,3)	0,006
AT ödemi	16 (%72,7)	6 (%27,3)	10 (%45,5)	12 (%54,5)	0,125

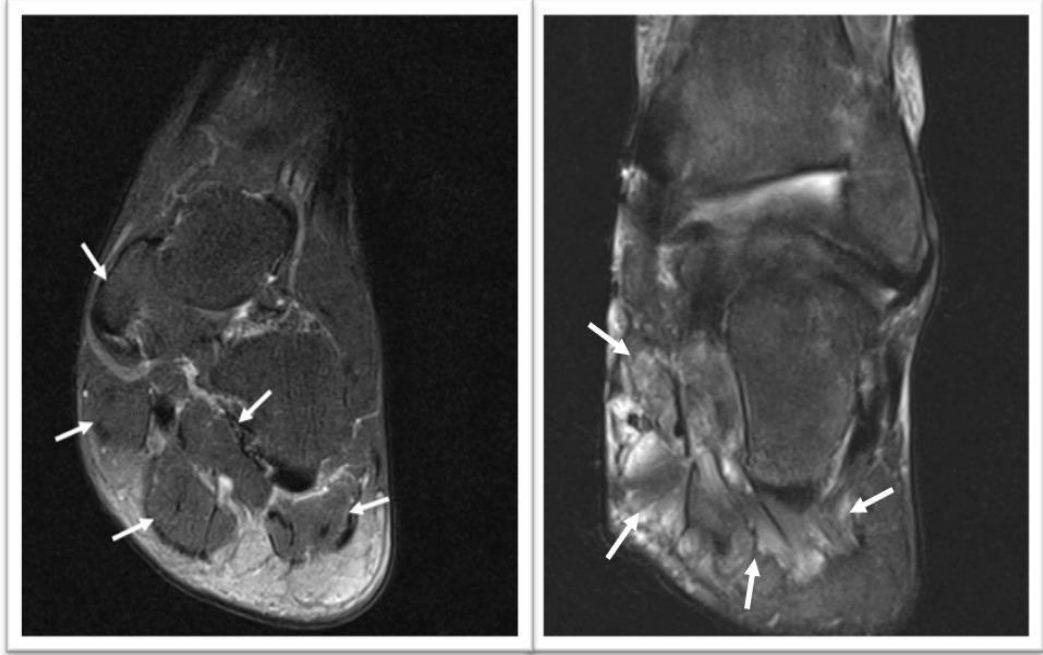
AT: Aşil tendon, PF: Plantar fasya, DM: Diabetes Mellitus. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p<0,05$) koyu renk ile gösterilmiştir.



Şekil 2. Kontrol grubuna ait ayak MR görüntüsü (koronal kesit yağ baskılı T2 sekans). Plantar fasya sınırları düzgün ve yapısı homojen olarak seçilmektedir (kırmızı oklar plantar fasya kenarlarını işaret etmektedir).



Şekil 3. DM hastasına ait ayak MR görüntüsü (koronal kesit yağ baskılı T2 sekansı). Plantar fasya (PF) sınırları düzensiz olup net seçilememektedir. PF'deki heterojenite ve sinyal artışı dikkat çekmektedir. PF çevresindeki yumuşak dokuda da ödem izlenmektedir.



Şekil 4. Kontrol grubuna ait ayak intrinsek kaslarını gösteren yağ baskılı T2-ağırlıklı sekans MR görüntüsü. Normal görünümdeki intrinsek ayak kasları oklarla gösterilmiştir.

Şekil 5. Ayak intrinsek kaslarında sinyal artışını gösteren yağ baskılı T2-ağırlıklı sekans MR görüntüsü. İntrinsek ayak kaslarındaki ödemli alanlar oklarla gösterilmiştir.

PF düzensizliği orta (kenar düzensizliği ya da sinyal değişikliğinden sadece biri mevcut) ve ileri derece (hem kenar düzensizliği hem de sinyal değişikliği mevcut) düzensiz olarak değerlendirildiğinde, DM grubunda 7 hastada (%31,8) orta ve 12 hastada (%54,5) ileri derece düzensiz olarak saptanmıştır. DM ve kontrol grubu arasında PF düzensizliği açısından anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

PF düzensizliği saptanan DM hastalarında ortalama hastalık süresi 16,6 yıl ve PF düzensizliği olmayanlarda 7,3 yıl olarak bulunmuştur ($p=0,069$). Ancak PF düzensizliği olmayan vaka sayısı sadece 3 kişidir. Tüm grupta (44 kişi) PF

düzensizliği olan hastalarda AT ödemi ve intrensek kas ödeminin, PF'nin normal olduğu gruba göre anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır (p sırasıyla 0,043 ve 0,003) (Tablo 6).

Tablo 6. Tüm çalışma grubunda PF düzensizliği olan ve olmayanlarda AT ödemi ve intrensek kas ödemi varlığı

	PF düzensizliği olmayan [n (%)]		PF düzensizliği olan [n (%)]		P
	var	yok	var	yok	
AT ödemi	11 (%44,0)	14 (%56,0)	15 (%78,9)	4 (%21,1)	0,043
İntrensek kas ödemi	6 (%24,0)	19 (%76,0)	14 (%73,7)	5 (%26,3)	0,003

AT: Aşıl tendon, PF: Plantar fasya. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p < 0,05$) koyu renk ile gösterilmiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda MRG ile AT volümü, AT kalınlığı, PF yüzey alanı, tibialis posterior, fleksör digitorum longus, fleksör hallucis longus, peroneus longus tendon kalınlıkları ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu arasında bu tendonların Tablo 7'de belirtilen volüm, yüzey alanı veya kalınlıkları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

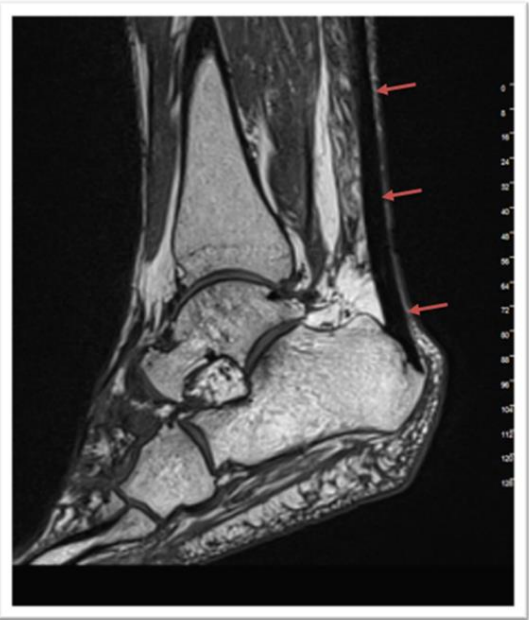
Tablo 7. DM ve kontrol grubunun ayak tendon ölçümleri

	DM grubu (n=22)	Kontrol grubu (n=22)	p
AT volümü (mm³)	4913±900	4952±661	0,872
AT kalınlığı (mm)	6,2±0,6	6,1±0,8	0,784
PF yüzey alanı (mm²)	70,2±22,8	63,8±21,4	0,345
TP tendon kalınlığı (mm)	4,2±0,5	4,3±0,5	0,393
FDL tendon kalınlığı (mm)	3,1±0,5	3,1±0,3	0,851
FHL tendon kalınlığı (mm)	2,9±0,6	2,7±0,6	0,235
PL tendon kalınlığı (mm)	5,4±0,9	5,1±0,8	0,275

DM: Diabetes Mellitus, AT: Aşil tendon, PF: Plantar fasya, TP: Tibialis posterior, FDL: Fleksör digitorum longus, FHL: Fleksör hallucis longus, PL: Peroneus longus. Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 6. Sagittal T1-ağırlıklı sekansta görülen normal yapıda ve kalınlıkta aşil tendonu (oklar ile gösterilmiştir).



Şekil 7. Sagittal T1-ağırlıklı sekansta görülen diyabet hastasına ait aşil tendonu. DM hastasının aşil tendonunda kalınlaşma olduğu dikkat çekmektedir (oklar ile gösterilmiştir).

DM grubunda, AT volümü erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,04$). AT kalınlığı ve PF yüzey alanı için ise sonuçlar benzer olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0,171$ ve $p=0,101$) (Tablo 8). DM olan kadın hasta grubu ile kadın kontrol grubu ve DM olan erkek hasta grubu ile erkek kontrol grubu tendon ölçümleri (volüm, kalınlık, yüzey alanı) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8. DM grubunda kadın/erkek cinsiyetlerde AT volüm/kalınlık ve PF yüzey alanı ölçümleri

	Kadın (n=11)	Erkek (n=11)	p
AT volümü (mm³)	4325 (4050-5000)	5425 (3675-6925)	0,040
AT kalınlığı (mm)	6,0 (4,6-7)	6,3 (5,7-7,0)	0,171
PF yüzey alanı (mm²)	60,0 (36,0-127,3)	70,5 (57,7-104,8)	0,101

DM: Diabetes mellitus, AT: Aşil tendon, PF: Plantar fasya. Normal dağılım göstermeyen değerler ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p<0,05$) koyu renk ile gösterilmiştir.

Diyabet grubunda PAH olan 13 ve olmayan 9 hasta mevcuttur. PAH olan hastaların, AT volümü ortanca değeri 4325 mm³ (3675-6925) olarak bulunmuş olup, olmayanlara göre (ortanca değer 5000 mm³ (4175-6575)) anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,043$). PAH olanlarda PF yüzey alanı 60,0 mm² (36,0-96,0) ve olmayanlarda 86,0 mm² (47,0-127,3) saptanmış olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$). Bu iki grupta AT kalınlıklarının benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Diyabet grubunda periferik arter hastalığı olan ve olmayanlarda AT volüm/kalınlık ve PF yüzey alanı ölçümleri

	PAH olan (n=13)	PAH olmayan (n=9)	p
AT volümü (mm³)	4325 (3675-6925)	5000 (4175-6575)	0,043
AT kalınlığı (mm)	6,2 (4,6-6,8)	6,3 (5,5-7,0)	0,292
PF yüzey alanı (mm²)	60,0 (36,0-96,0)	86,0 (47,0-127,3)	0,007

PAH: Periferik arter hastalığı, AT: Aşıl tendon, PF: Plantar fasya. Normal dağılım göstermeyen değerler ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p<0,05$) koyu renk ile gösterilmiştir.

PAH'ın tendon ölçümlerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla PAH olan 13 hasta dışlanarak, PAH olmayan 22 sağlıklı vaka ile PAH olmayan 9 DM hastası tendon ölçümleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu iki grubun yaş, VKİ ve cinsiyet açısından benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). PF yüzey alanının DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur ($p<0,05$). AT volüm ve kalınlık açısından değerlendirildiğinde ise hasta grupta kontrollere göre artış saptanmış olmasına rağmen, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Periferik arter hastalığı olmayan kontrol grubu ile periferik arter hastalığı olmayan DM hastalarının tendon ölçümleri arasındaki ilişki

	PAH olmayan kontrol grubu (n=22)	PAH olmayan DM grubu (n=9)	p
AT volümü (mm³)	4788 (4000-6250)	5000 (4175-6575)	0,236
AT kalınlığı (mm)	6,2 (4,7-7,9)	6,3 (5,5-7,0)	0,292
PF yüzey alanı (mm²)	57,5 (37,0-105,0)	86,0 (47,0-127,3)	0,046

PAH: Periferik arter hastalığı, AT: Aşıl tendon, PF: Plantar fasya. Normal dağılım göstermeyen değerler ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renk ile gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 22 diyabet hastasından retinopati gelişmiş olan (n=15) ve olmayanların (n=7), AT volümü, AT kalınlığı ve PF yüzey alanı ölçümleri benzer bulunmuştur (p>0,05). Benzer şekilde nefropati olan (n=15) ve olmayan (n=7) diyabet hastalarında AT volümü, AT kalınlığı ve PF yüzey alanı ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

DM grubunda beden kitle indeksi, intrinsek kas ödemi olanlarda (30,0 kg/m² (24,2-37,5)), ödem olmayanlara göre (24,5 kg/m² (17,8-30,5)) anlamlı olarak artmış bulunmuştur (p=0,021), diğer parametreler intrinsek kas ödemi olan ve olmayanlarda benzerdir (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. DM grubunda intrensek kas ödemi olan ve olmayanlarda yaş, antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri

	İntrensek kas ödemi		P
	var (n=15)	yok (n=7)	
Yaş (yıl)	61 (45-73)	62 (48-74)	0,945
Boy (cm)	163 (150-178)	167 (150-185)	0,332
Ağırlığı (kg)	80 (70-98)	75 (40-85)	0,267
VKİ (kg/m ²)	30,0 (24,2-37,5)	24,5 (17,8-30,5)	0,021
Ayakkabı numarası	38 (37-43)	41 (36-43)	0,630
Abdominal yağlanma (%)	43,6 (25,4-55,8)	36,6 (26,2-50,9)	0,490
AKŞ (mg/dl)	187 (125-386)	205 (126-414)	0,783
LDL (mg/dl)	103 (54-173)	108 (42-197)	0,407
TG (mg/dl)	143,3 (61,3-255,4)	177 (111,3-283)	0,185
T. Kol. (mg/dl)	169,3 (98,1-237,8)	183,8 (98,5-293,8)	0,298
HDL (mg/dl)	34,1 (17,3-46)	37,9 (27,2-50)	0,447
Diyabet süresi (yıl)	17 (8-26)	10 (2-24)	0,535

VKİ: Beden kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, T. Kol: Total Kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, DM: Diabetes Mellitus. Normal dağılım göstermeyen değerler ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renk ile gösterilmiştir.

DM grubu AT ödemi olanlar ve olmayanlar olarak incelendiğinde, AT ödemi olanların belirgin olarak daha ileri yaşta olduğu bulunmuştur (p=0,049). AT ödemi olan hastalarda diyabet süresi, ödem olmayanlara göre daha uzun olup bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,017). Diğer antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerlerinin gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. DM grubunda aşil tendon ödemi olan ve olmayanlarda yaş, antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri

	Aşil tendon ödemi		P
	var (n=16)	yok (n=6)	
Yaş (yıl)	64 (45-74)	54 (48-62)	0,049
Diyabet süresi (yıl)	20,00 (8-26)	9,00 (2-20)	0,017
Boy (cm)	164 (150-178)	161 (150-185)	0,802
Ağırlığı (kg)	79 (70-98)	75,5 (40-86)	0,747
VKİ (kg/m ²)	29,07 (24,2-37,5)	26,38 (17,8-34,5)	0,231
Ayakkabı numarası	41,5 (37-43)	37,5 (36-43)	0,407
Abdominal yağlanma (%)	43,4 (25,4-55,3)	37,5 (28,7-55,8)	0,858
AKŞ (mg/dl)	196 (126-386)	206,6 (125,4-414)	0,802
LDL (mg/dl)	107 (54-197)	105,5 (42-133)	0,590
TG (mg/dl)	147,9 (61,3-283)	119 (97,9-215,3)	0,858
T. Kol. (mg/dl)	180,9 (98,1-293,8)	168,2 (98,5-190,7)	0,367
HDL (mg/dl)	38,7 (24,2-50)	31,6 (17,3-36,1)	0,059

VKİ: Beden kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, T. Kol: Total Kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, DM: Diabetes Mellitus. Normal dağılım göstermeyen değerler ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renk ile gösterilmiştir.

4.2. Korelasyon analizleri

4.2.1. Plantar fasya yüzey alanı

DM grubunda PF yüzey alanı ile; boy ve LDL değeri arasında pozitif korelasyon ilişkisi saptanmıştır (sırasıyla $r=0,498$, $p=0,018$; $r=0,441$ $p=0,040$).

DM grubunda diğer parametreler ile PF yüzey alanı arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda PF yüzey alanı ile yaş, antropometrik ölçüm ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon ilişkisi

	DM		Kontrol		Tüm grup	
	korelasyon katsayısı	p	korelasyon katsayısı	p	korelasyon katsayısı	p
Yaş	-0,240	0,283	0,397	0,068	0,057	0,711
Boy (cm)	0,498	0,018	0,493	0,020	0,474	0,001
Ağırlığı (kg)	0,309	0,162	0,412	0,057	0,347	0,021
VKİ (kg/m²)	-0,020	0,930	-0,027	0,905	-0,017	0,911
Ayakkabı numarası	0,379	0,082	0,688	<0,001	0,521	<0,001
AKŞ (mg/dl)	-0,041	0,856	-0,222	0,322	0,079	0,610
LDL (mg/dl)	0,441	0,040	0,345	0,116	0,348	0,021
TG (mg/dl)	0,050	0,825	0,205	0,360	0,152	0,323
T. Kol (mg/dl)	0,362	0,098	0,170	0,449	0,228	0,136
HDL (mg/dl)	0,226	0,312	-0,350	0,111	-0,192	0,211
Abdominal yağlanma (%)	-0,217	0,333	-0,410	0,058	-0,302	0,047
HbA1c (%)	0,391	0,072	-	-	-	-
DM süresi(yıl)	-0,043*	0,849	-	-	-	-

DM: Diabetes Mellitus, PF: Plantar fasya, VKİ: Beden kitle indeksi, HbA1c: Glikozile hemoglobin, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, T. Kol: Total Kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renk ile gösterilmiştir.

Normal dağılan veriler için analiz pearson (r) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

*Normal dağılmayan veriler için analiz spearman (rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

4.2.2. Aşıl tendon volümü

DM grubunda MRG’de ölçülen AT volümü ile boy ve ayakkabı numarası arasında pozitif korelasyon ilişkisi saptanmıştır ($r=0,619$, $p=0,002$; $r=0,579$, $p=0,005$). AT volümü ile diğer parametreler arasındaki ilişki Tablo 14’te görülmektedir.

Tablo 14. DM ve kontrol grubunda AT volümü ile yaş, antropometrik ölçüm ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon ilişkisi

	DM		Kontrol		Tüm grup	
	korelasyon katsayısı	p	korelasyon katsayısı	p	korelasyon katsayısı	p
Yaş	-0,093	0,680	0,491	0,020	0,143	0,355
Boy (cm)	0,619	0,002	0,661	0,001	0,629	<0,001
Ağırlığı (kg)	0,301	0,173	0,283	0,203	0,293	0,054
VKİ (kg/m ²)	-0,140	0,534	-0,291	0,189	-0,198	0,197
Ayakkabı numarası	0,579	0,005	0,779	<0,001	0,656	<0,001
AKŞ (mg/dl)	0,360	0,099	-0,211	0,347	0,166	0,283
LDL (mg/dl)	0,243	0,276	0,127	0,524	0,199	0,196
TG (mg/dl)	0,162	0,471	0,346	0,114	0,232	0,129
T. Kol (mg/dl)	0,217	0,332	0,029	0,897	0,153	0,320
HDL (mg/dl)	0,036	0,874	-0,299	0,176	-0,119	0,440
Abdominal yağlanma (%)	-0,327	0,138	-0,540	0,10	-0,406	0,006
HbA1c (%)	0,027	0,904	-	-	-	-
DM süresi(yıl)	-0,007*	0,975	-	-	-	-

DM: Diabetes Mellitus, AT: Aşıl tendonu, VKİ: Beden kitle indeksi, HbA1c: Glikozile hemoglobin, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, T. Kol: Total Kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p<0,05$) koyu renk ile gösterilmiştir. Normal dağılan veriler için analiz pearson (r) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

*Normal dağılmayan veriler için analiz spearman (rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

4.2.3. Aşıl tendon kalınlığı

DM grubunda, diğer ölçümlere benzer şekilde AT kalınlığı ile boy arasında pozitif korelasyon ilişkisi saptanmıştır ($r=0,467$, $p=0,028$). Diğer parametreler ile AT kalınlığı arasında korelasyon ilişkisi bulunmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. DM ve kontrol grubunda AT kalınlığı ile yaş, antropometrik ölçüm ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon ilişkisi

	DM grubu		Kontrol grubu		Tüm grup	
	korelasyon katsayısı	p	korelasyon katsayısı	p	korelasyon katsayısı	p
Yaş	-0,247	0,267	0,305	0,168	0,058	0,710
Boy (cm)	0,467	0,028	0,124	0,581	0,263	0,084
Ağırlığı (kg)	0,156	0,487	-0,047	0,834	0,042	0,788
VKİ (kg/m ²)	-0,183	0,416	-0,159	0,479	-0,164	0,287
Ayakkabı numarası	0,379	0,082	0,485	0,022	0,434	0,003
AKŞ (mg/dl)	0,279	0,209	0,061	0,787	0,146	0,346
LDL (mg/dl)	0,421	0,051	0,298	0,178	0,326	0,031
TG (mg/dl)	0,219	0,327	-0,110	0,626	0,027	0,864
T. Kol (mg/dl)	0,396	0,068	0,271	0,222	0,295	0,052
HDL (mg/dl)	0,028	0,903	0,004	0,987	-0,010	0,946
Abdominal yağlanma (%)	-0,364	0,096	-0,373	0,087	-0,360	0,016
HbA1c (%)	0,410	0,058	-	-	-	-
DM süresi (yıl)	-0,221*	0,323	-	-	-	-

DM: Diabetes mellitus, AT: Aşıl tendonu, VKİ: Beden kitle indeksi, HbA1c: Glikozile hemoglobin, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, T. Kol: Total Kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p<0,05$) koyu renk ile gösterilmiştir. Normal dağılan veriler için analiz pearson (r) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

*Normal dağılmayan veriler için analiz spearman (rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

4.2.4. Fleksör hallucis longus tendon kalınlığı

DM grubunda FHL tendon kalınlığı ile boy ve kiloda pozitif korelasyon ilişkisi saptanırken (sırasıyla $r=0,432$, $p=0,045$; $r=0,509$, $p=0,015$); TG düzeyi ile negatif korelasyon ilişkisi bulunmuştur ($r=-0,479$, $p=0,024$).

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus sıklığı gün geçtikçe artan küresel bir sorun olup, diyabet hastalarının yaşam boyu diyabet ayak ülseri geliştirme ihtimali %15-25 arasındadır. Diyabet hastalarında periferik nöropati, vaskülopati, artmış plantar basınç ve ayak deformiteleri ülser gelişimine zemin hazırlamaktadır (27,199-202). Diyabetik ayak ülseri ilişkili artmış mortalite, tedavi masrafları, iş gücü kaybı nedeniyle, diyabetik ayak ülser gelişiminin önlenmesi büyük önem taşımaktadır (27,81,201). Diyabetik ayak gelişiminde pek çok risk faktörü birlikte rol oynamaktadır. Bununla birlikte, geçmişte diyabetik ayak ülseri ya da amputasyon öyküsünün varlığı tek başına en önemli risk faktörlerindendir (129,203-205). Diyabetik ayak yarası ve/veya amputasyon öyküsü olan hastaların, 5 yıl içinde diğer ayaklarında da diyabetik ayak gelişme riskinin %50'den fazla olduğu bilinmektedir (135,206). Çalışmamızda diyabetik ayak ülser gelişmesi açısından yüksek riskli olan hastaların ayak tendonlarında meydana gelen değişikliklerin gösterilmesi amacıyla, 22 tip 2 DM hastası ve 22 diyabet olmayan sağlıklı kişi olmak üzere toplam 44 kişide ayak MRG'si yapılmıştır. Diyabetik ayak gelişme riski yüksek olan kişiler olarak; daha önce diğer ayağında diyabetik ayak yarası gelişmiş olan, fakat görüntülenen karşı ekstremitede yara veya bilinen hiçbir patoloji olmayan, diğer bir deyişle görüntülenen ekstremitesinin sağlıklı olduğu düşünülen kişiler seçilmiştir. Bu kişilerin diğer ayaklarında daha önce diyabetik yara gelişmiş olması sebebiyle, diyabete bağlı komplikasyonlar (özellikle nöropati ve periferik vasküler hastalık), hastalık süresi, glisemik düzensizlik ve travma

dışındaki intrensek faktörler gibi risk yaratan durumların diğer ayak içinde geçerli olması beklenir. Bu nedenle diyabetik ayak gelişme riskinin bu grup için en yüksek olduğu ön görülmüştür.

Çalışmamızda diyabet grubunun sağlıklı olduğu düşünülen (mevcut ya da geçirilmiş diyabetik yara, Charcot eklemi, ayak deformitesi ve bilinen hiçbir alt ekstremité problemi öyküsü olmayan) ayaklarının MRG'lerinde plantar fasya düzensizliği olduğu saptanmıştır. İlginç olarak yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve hatta ayakkabı numarası benzer kontrol vakalarının hiçbirinde PF düzensizliği görülmemiştir. Son yıllarda diyabet hastalarında PF kalınlığı ve yapısının ultrasonografi ile değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Çok yakın zamanda yayınlanan Ursini ve arkadaşlarının (39) çalışmalarında, daha önce ayak ülseri öyküsü, nöropatisi ve PAH olmayan DM hastalarında PF'nin kalınlık ve yapısını (hipoekojenite, entesal kalınlaşma, kalsifikasyon, entesofit, kemikte erozyon, kortikal düzensizlik, bursit ve tendon yırtığı) USG ile incelenmiştir. Bu çalışmada diyabet grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre, entesal bölgede kalınlık artışının belirgin olduğu, entesofit ve kortikal düzensizliğin de daha sık olduğu bildirilmiştir. Abate ve arkadaşları (37) da komplikasyonsuz DM hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmıştır. USG ile yapılan bu çalışmada; AT ve PF toplamı düşünüldüğünde yapısal değişikliklerin (yapısal heterojenlik, hipo-hiperekojenik kalınlaşma, kenar düzensizliği ve normal fibriler yapının kaybı gibi) kontrol grubuna göre fazla olduğu bildirilmiş; ancak AT ve PF için ayrı ayrı hangi yapısal değişikliklerin olduğu tanımlanmamıştır. Bunun yanı sıra aynı çalışmada, hasta grubunda AT ve PF kalınlıkları artmış bulunmuştur (37). Bizim

çalışmamızda saptanan PF'deki sinyal intensite artışı ile USG ile yapılan bu çalışmalarda saptanan PF'deki hipoekojenitenin benzer olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla bu sonuçlar, diyabet hastalarında belirgin PF düzensizliği ve sinyal değişikliğinin görüldüğü bizim çalışmamızdaki sonuçları desteklemektedir. Ancak çalışmamızda, bu çalışmalardan farklı olarak PAH ve/veya nöropatinin sık olduğu yüksek riskli hasta grubunda araştırma yapılmış ve MRG gibi uzamsal çözünürlüğü yüksek bir görüntüleme yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, tip 2 DM hastalarında PF yapısının ve yüzey alanının MRG ile değerlendirildiği ilk çalışmadır. MRG ile diyabet hastalarında PF'de kenar düzensizliği ve sinyal intensite artışı olduğu ilk defa çalışmamızda gösterilmiştir. Bu bulgular, saptanan değişikliklerin ayak arkının yapısında bozulmaya ve plantar basınç artışına neden olarak ayak biyomekaniğinde değişikliğe yol açabileceğini düşündürmektedir. PF'nin AT ve MTF eklemlerle beraber, ayak ve yürüme biyomekaniğinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (164). PF, yürüme esnasında farklı fazlarda ayak arkını stabilize edip desteklemektedir. Aşıl tendonu gerilip topuğun yerden kalkmasını sağlarken ve parmakların yerden kalkış aşamasında ayak parmak ekstansiyonu ile PF üzerindeki gerilim artar. PF ayak arkının yüksekliğini arttırarak bu durumu dengede tutar (168). Ayak propulsiyonu sırasında, metatarsaller üzerinde bükülme stresi oluştuğunda ayak arkını stabilize ederken, ayağın iniş ve duruş fazlarında kiriş görevi görerek basınca uğrayan metatarsallere destek olur (35). PF'nin bu farklı iki görevi yerine getirebilmesi için yapısal elastikliğinin korunmuş olması

gereklidir. Çalışmamızda gösterilen PF'deki yapısal değişikliklerin, özellikle PF'nin elastikiyetini bozarak, fonksiyonunu da etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Giacomozzi ve arkadaşlarının (35) USG ile, PF kalınlık artışının diyabetik ayak gelişiminde rolünü araştırdıkları çalışmalarında; nöropatisi veya nöropatik ülser öyküsü olan gruplarda sağlıklı kontrollere göre PF kalınlığında anlamlı artış saptanırken, nöropatisi olmayan DM hastaları ile kontrol grubu arasında PF kalınlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Farklı olarak, Cheing ve arkadaşları (207) ise plantar yumuşak dokunun ayak tabanı boyunca farklı yerlerde kalınlığını ölçmüş, nöropati olan/olmayan diyabet hastalarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada nöropati gelişmiş diyabet hastalarında plantar yumuşak dokunun elastikiyetinde azalma (daha sert) olduğu belirtilmiştir. Craig ve arkadaşları (36) ise, ortalama 12 yıl diyabet süresi olan tip 1 DM hastalarında görülen PF kalınlık artışının, mikrovasküler komplikasyonların gelişimini ön görmede rolü olabileceğini iddia etmişlerdir. Bu kalınlık artışının hiperglisemiye bağlı AGE birikimi ve doku glikozilasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (36). Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak; Kumar ve arkadaşları (38), diyabet hastalarında PF kalınlığının kontrol grubuna göre daha az olduğunu göstermişlerdir.

Yukarıda da belirtildiği gibi, diyabet hastalarında PF'nin USG ile değerlendirildiği literatürdeki çalışmaların çoğunda DM hastalarında kalınlık artışı olduğu gösterilmiş (33-37,39), bir çalışmada ise fasya kalınlığında azalma (38) olduğu bulunmuştur. Literatürde tamamen sağlıklı hastalarda dahi PF kalınlığının 4 mm civarında olduğu gösterilmiştir (185,208-210). Çalışmamız

sırasında diyabet hastalarında MRG’de belirgin PF kenar düzensizliği ve sinyal intensitesinde değişiklik fark edilmiştir. Bu yapısal düzensizlik sebebiyle PF değerlendirilmesinin uzamsal çözünürlüğü yüksek olduğu bilinen MRG ile daha doğru olacağını; USG ile zaten düzensiz olan bir yapının kalınlık ölçümü sırasında uygulayıcı, cihaz çözünürlüğü vb ile ilişkili yanlışlıklar olabileceğini düşünmekteyiz. Benzer olarak, bu çalışmada açık bir şekilde gösterilen diyabet hastalarının PF kenarlarında görülen düzensizlik nedeniyle, PF kalınlığı yerine iki boyutlu ölçüm yapılarak PF yüzey alanı değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada PF yüzey alanı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Fakat hasta grubu PAH varlığına göre değerlendirildiğinde; PAH olan DM hastalarında, olmayanlara göre PF yüzey alanı belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Bulgularımız, PAH varlığının PF boyutlarında azalmaya sebep olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürdeki çalışmalarda diyabet hastalarında nöropati varlığının tendon yapısına etkisi daha sık araştırılmış olmakla birlikte (35,173,174,207), PAH’ın tendon yapısına olan etkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Diyabet hastalarında sık görülen dolaşım bozukluğunun tendon yapısı üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki hastaların çoğunda (%90’dan fazlası) nöropati olması nedeniyle, nöropatinin PF üzerindeki değişikliklerini nöropatisi olmayan ayrı bir DM hasta grubu olmadığı için değerlendirememekteyiz. Ancak periferik motor nöropatinin kas atrofisine sebep olup ayak deformitelerine yol açarak (17),

otonom nöropatinin ise ayakta yüksek basınca maruz kalan yerlerde kallus oluşumu ile plantar basınçta artışa yol açtığı bilinmektedir (145,203). Duyusal nöropatiye bağlı duyu azalması ve travmalara karşı olan hissizlik de plantar basınç artışının olduğu bu ayaklarda diyabetik ayak gelişimini kolaylaştırmaktadır (142). Bu hastalarda, çalışmamızda gösterdiğimiz PF düzensizleşmesinin de diyabetik ayak ülseri gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda, alt ekstremitte tendonlarından aşil, fleksör hallucis longus, fleksör digitorum longus, tibialis posterior, peroneal longus tendonları MRG ile değerlendirildiğinde ölçümler diyabetik hasta grubunda sağlıklı bireyler ile benzer bulunmuştur. AT volümü ve kalınlığı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak ilginç olarak, yukarıda bahsedilen PF yüzey alanına benzer şekilde, PAH olmayan DM hastalarında AT volümünün, PAH olanlara göre belirgin olarak fazla olduğu saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, DM hastalarında diyabet olmayanlara göre tendon kalınlıklarının arttığı ve bunun belki de diyabetin yeni tanımlanmış komplikasyonu olduğu düşünülmüştür (148). Diyabet hastalarında özellikle AT kalınlık artışı -ayak ve yürüme biyomekaniğinde rol oynayan önemli yapılardan biri olduğu için- değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (35,37,149,150,173,207, 211). Çalışmaların çoğu USG ile yapılmış (33,35,37,149,150,207,211), sadece Papanas ve arkadaşlarının (173) çalışmasında görüntüleme yöntemi olarak MRG kullanılmıştır. Özellikle nöropati gelişmiş olan diyabet hastalarında AT kalınlığında artış olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (34,35,149,207,212). Evranos ve arkadaşlarının (212) önceden diyabetik ayak ülseri gelişmiş ve

gelişmemiş olan DM hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığı çalışmalarında, ayak ülseri olan grupta diğer iki gruba göre AT kalınlığı anlamlı olarak artmış bulunmuştur; fakat ayak ülseri gelişmemiş DM hastalarında kontrol grubuna göre AT kalınlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yukarıda da belirtilen, MRG ile AT volüm ve kalınlığının araştırıldığı çalışmada, AT kalınlığının sadece kadın diyabet grubunda kontrollere göre arttığı, ancak erkek grubunda farklılık olmadığı saptanmıştır. AT volümünün tüm diyabetik grupta artmış olduğu gösterilmiştir (173). Ancak, bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada PAH olan DM hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunlardan farklı olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışmada; PAH ve nöropatisi olmayan DM hastalarında AT'nin kemiğe yapıştığı bölge ultrason ile değerlendirilmiş, entesal yapışma bölgesinde AT'de belirgin hipoekojenite ile yine aynı bölgede ölçülen AT kalınlığında ve entesofit sıklığında kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada ortalama AT kalınlığı gruplar arasında benzer bulunmuştur (211). Farklı olarak Batista ve arkadaşlarının (150) USG ile AT yapısı ve kalınlığını incelediği çalışmalarında; DM hastalarında AT'de yapısal bozukluk saptanırken kontrol grubunda kalınlığın DM grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda, yukarıda özetlenen çalışmaların çoğundan farklı olarak, PF yüzey alanı, AT kalınlık ve AT volümlerinde artış saptanmamasının sebebinin hastalarda yüksek oranda PAH varlığının olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, PAH olan DM grubunda, PAH olmayan gruba göre AT volümü ve PF yüzey alanının daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca, PAH olan DM hastaları dışlandığında, AT kalınlık ve volüm ölçümlerinin sağlıklı kontrol

grubuna göre benzer olduğu; sadece PF yüzey alanının hasta grubunda -yukarıda da belirtildiği gibi- daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, PAH olan DM hastalarının dahil edilmediği ve DM grubunda kalınlık artışı saptanan literatürdeki diğer çalışmalarla, DM’de tendon boyutlarında artış olduğunu göstermesi açısından benzer olarak düşünölebilir. Bu sebeple önceki çalışmalarda gösterilmiş olan tendon boyutlarındaki artışa rağmen; PAH varlığının, belki de beslenme bozukluğuna yol açarak, tendonun boyutunda azalmaya sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürdeki çalışmaların çoğunda PAH olan vakaların dışlandığı dikkati çekmektedir (34,35,37,149,173), bir kısmında da diyabet hastalarında PAH varlığı belirtilmemiştir (33,150,174,207). Sadece Evranos ve arkadaşlarının (212) diyabetik ayak öyküsü olan ve yaklaşık %50’sinde PAH olduğunu bildirdikleri çalışmalarında, bizim çalışmamızdan farklı olarak, kontrol grubuna göre AT kalınlığı artmış olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda, hasta grubumuzda tendon kalınlık artışının saptanmamasının nedenleri; yukarıda belirttiğimiz periferik arter hastalığının varlığı ve ciddiyetine ilave olarak, farklı hasta seçim kriterleri, farklı görüntöleme yöntemleri ve vaka sayısının azlığı olabilir. Yukarıda belirtilen bazı çalışmalarda tendonlardaki farklılıkların cinsiyet ilişkili olduğu gösterilmiş (149, 173) olmasına karşın; bu çalışmada PAH olan vakalar dışlandığındaki vaka sayısı cinsiyete göre gruplama için yeterli olmadığından bu analizler yapılamamıştır. Buna ilave olarak, gruplar arasında AT ve PF hacim, kalınlık ve yüzey alanları açısından anlamlı fark saptanmamasının diğer olası bir sebebi; hasta grubunun diğer ayaklarında aktif ülser (hastaların çoğunda) veya diyabetik ayak öyküsü olması nedeniyle sedanter durumda olmaları, buna karşın

kontrol grubunun sağlıklı ve dolayısıyla bu gruba göre çok daha aktif olması olabilir. Çalışmamızda daha önce belirttiğimiz gibi hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, boy, kilo ve hatta ayakkabı numarası yönünden eşleştirilmiş olduğu halde, günlük fiziksel aktivite yönünden benzerlik sağlanması mümkün olmamıştır. İmmobilizasyonun tendon üzerindeki etkisi, vasküleritenin ve metabolik hızın tendonlarda daha az olması nedeniyle kas üzerindeki etkisi kadar belirgin değildir (213). Bazı insan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda immobilizasyon ve kullanım azlığına bağlı, tendonda küçülme, tendon ağırlığında azalma ve kollajen liflerde incelme meydana geldiği (214-216), bazılarında ise aktif spor yapanlarda tendon boyutlarında artış olduğu (217,218) gösterilmiştir. Mevcut bilgilerle; kontrol grubu sağlıklı ve aktifken, hasta grubunun diğer ayaklarında aktif ülser (hastaların çoğunda) veya diyabetik ayak öyküsü olması nedeniyle sedanter durumda olmaları tendon boyutları üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Diyabet hastalarında PF ve AT kalınlıklarında artış olduğunu gösteren daha önceki çalışmaların çoğunda, nöropati, nöropatik ayak ülseri öyküsü gibi komplikasyonları olan ya da hiç komplikasyon gelişmemiş diyabet hastaları çalışmalara dahil edilmiş olup; aktif diyabetik ayak yarası olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir (35,37,39,173,174,178,207,211).

Oliveira ve arkadaşlarının diyabetik ratlarda aşıl tendonunu incelediği çalışmalarında, damar sayısının, damar yüzey alanının, VEGF düzeyinin ve aşıl tendon kalınlığının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin inflamasyona bağlı ihtiyaç artışının sonucu olabileceği düşünülmüştür (153). Ancak DM hastalarında PAH varlığının tendonlar üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma

bildiğimiz kadarıyla yoktur. Tendonlardaki artmış ihtiyaç ve artmış vasküleritenin PAH varlığında muhtemel iskemi nedeniyle tendon yapısı üzerine etkisi olup olmadığının araştırılması gerekir.

Bu çalışmada, DM grubunda %70'e yakın oranda intrinsek kaslarda ödem saptanmıştır. Kas ödemi, intrinsek kaslarda T2 ağırlıklı MRG görüntülerde görülen sinyal artışı olarak değerlendirilmektedir (32). Kasta ödem gelişmesinin sebepleri; otoimmün hastalıklar, subakut kas denervasyonu, hafif travmalar, radyasyon tedavisi, kompartman sendromu ve egzersiz (egzersiz sonrası fizyolojik olarak görülen kas ödemi) olarak özetlenebilir. Denervasyonun erken dönemlerinde kaslarda ödem, ileri dönemde atrofi ve yağ infiltrasyonu görülmektedir (31). Literatürde denervasyon ya da sinirlerin kronik hasar durumunda MRG'de, kaslarda sinyal artışı olduğu gösterilmiştir (219,220). Denervasyonun en önemli sebeplerinden biri de diyabetik nöropatidir. Diyabet hastalarında kas ödemi kas denervasyonundan iskemiye, inflamatuvar durumlardan enfeksiyona kadar pek çok durumda görülebilmektedir; ancak bu durumlarda klinik tablolar, anatomik dağılımlar ve görüntülenme şekilleri farklı özellikler göstermektedir (221). Çalışmamızda hastaların klinik durumları ve T2'de sinyal artışı olup T1'de belirgin sinyal artışı olmaması göz önüne alındığında DM'de artmış sıklıkta saptanan kas ödemi; literatürde belirtildiği gibi, daha çok subakut kas denervasyonu ile ilişkili olarak düşünülebilir (221,222). Moore ve arkadaşları (223), diyabet hastalarının ayaklarında en sık saptanan bozukluklardan birinin plantar kompartmanlardaki ödem olduğunu belirtmiştir. Yumuşak doku ödeminin özellikle enfeksiyon varlığında görülebildiği; klinik olarak enfeksiyon bulgusu

olmayan durumlarda ise nöropati, vasküler hastalık ya da ikisinin birlikte ödem gelişimine sebep olabileceği belirtilmiştir (223-225). Hatta bu değişikliklerin atrofi ve sinir hasarına bağlı protein yapısında değişikliklere sebep olarak, kompartmanlar arası sıvı değişimini bozabileceği ve ödeme sebep olabileceği iddia edilmiştir (226). Enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda, diyabet ilişkili mikroanjiyopatiye bağlı kapiller ve arteriyollerde tıkanıklıkların oluşmasının ve venöz yetmezliğin de ödem gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (135,221). Çalışmamızdaki vakaların da büyük çoğunluğunda periferik nöropati (3 hasta dışında) ve yarısından fazlasında periferik arter hastalığı mevcut olmasının, DM'lerde yüksek oranda saptanan kas ödemi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Vaka kontrol karşılaştırması yapılan kesitsel dizayndaki çalışmamızda; yumuşak dokuyu çok iyi gösterdiği bilinen MR görüntülerinde, DM hastalarında kas ödemi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla görülmüştür. Sağlıklı görünen, diyabetik ayak enfeksiyonu olmayan; ancak diyabetik ayak açısından yüksek riskli olduğu ön görülen ayaklarda yüksek oranda intrensek kaslarda ödem saptanması nedeniyle, kas ödemi varlığının diyabetik ayak gelişimine yatkınlık yaratabileceğini düşünmekteyiz. Kas ödeminin diyabetik ayak gelişimindeki rolü için ileri araştırmalar gerekmele birlikte, Morrison ve Ledderman'ın diyabetik ayak ile ilgili yazdıkları derlemede (32), ayak kompartmanlarında ödeme bağlı basınç artışı olduğu ve buna bağlı diyabetik ayaktaki iskeminin şiddetlenebileceği iddia edilmiştir.

DM grubunda 16 hastada (%72,7), kontrol grubunda ise 10 hastada (%45,5) AT'de ödem saptanmıştır. DM grubunda önemli oranda AT ödemi

saptanmasına rağmen, kontrol grubunda da yüksek oranda ödem saptanmış olması sebebiyle sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ancak, diyabetik ayak gelişimi açısından yüksek riskli olan bu grupta artmış AT ödemi varlığı dikkat çekicidir. Benzer şekilde AT ödemi saptanan DM hastalarının hastalık süresi belirgin olarak uzun saptanmış olması da diyabet ile ilişkili değişikliklere bağlı geliştiği düşünülebilir. Literatürdeki bazı çalışmalarda tendondaki ödemin diyabet hastalarının ayaklarında sık rastlanan ama özgül olmayan bir bulgu olduğu belirtilmiştir (223,225). Çalışmamızda sağlıklı grupta da göreceli olarak yüksek oranda AT ödemi saptanmasının nedeni açıklanamamıştır.

Literatürdeki diyabetik hastaların ayak tendonlarını inceleyen çalışmalar daha önce belirtildiği gibi daha çok PF ve AT üzerinde yapılmış olup, Bolton ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer olarak ayak arkını desteklediği düşünülen fleksör hallucis longus tendonunun kalınlığı BT ile ölçülmüştür. Çalışma sonucunda çalışmamız sonuçlarıyla uyumlu olarak FHL tendon kalınlığı diyabet hastalarında kontrole göre artmış bulunmuş; ancak sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (174).

Çalışmamızda, DM hastalarında belirgin PF düzensizliği, PAH olmayan DM hastalarında AT volümü ve PF yüzey alanlarında PAH olanlara göre anlamlı artış ve PAH dışlandığında DM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre PF yüzey alanında artış saptanmıştır. Plantar fasyanın yapısındaki düzensizleşmenin non-enzimatik glikozilasyonun bir sonucu olup, ayak plantar basıncında artışa sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Pek çok çalışmada tendon değişikliklerinden sorumlu mekanizmanın AGE oluşumu olduğu düşünülmektedir

(153,163,164,227). DM hastalarında, süregelen hipergliseminin etkisiyle pek çok dokuda anormal glikozillenmiş proteinlerin biriktiği bilinmektedir. Non-enzimatik glikozilasyon sonucu oluşan AGE'lerin birikimi sonucu kollajenin yapısı bozulur (156). Bağ dokusunun diğer dokulara göre glikasyona daha yatkın olduğu ve yapıcı anormal olan kollajenin, tendon, eklem kapsülü gibi yapılarda elastikiyetin azalmasına ve sertleşmeye sebep olarak bağ dokunun işlevini bozduğu düşünülmektedir (228,229). Meydana gelen tendon elastikiyetinde azalma ve eklem hareketlerinde kısıtlanma, ayak plantar basıncında artışa neden olmaktadır (230). Plantar basınçtaki artışın, diyabetik hastalarda ülser gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (39, 202, 231-234).

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri ayak yapısının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemi olarak MRG seçilmiş olmasıdır. Çalışmamız, diyabetik ayak gelişim riski yüksek olan iyi tanımlanmış vaka ve kontrol grubunda PF düzensizliği ve intrinsek kas ödeminin MRG ile gösterildiği ilk çalışmadır. Görüntüleme yöntemi olarak MRG'nin kullanılmasının sebebi, iyonize radyasyon kullanılmayan, yüksek yumuşak doku çözünürlüğüne sahip, non-invaziv ve uygulayıcıdan bağımsız bir yöntem olmasıdır. Bunların yanı sıra uzamsal çözünürlüğü yüksek olan MR görüntülemenin çok kesitli yapılabilmesi, hasta aynı pozisyondayken farklı kesit planlarının alınabilmesi ve tekrar değerlendirmenin mümkün olması MRG'yi tendon ve yumuşak doku değerlendirmesinde ideal yöntem haline getirmektedir (235,236). Geçmişte yapılan çalışmalarda da tendonların değerlendirilmesinde ön plana çıkan görüntüleme yöntemleri USG ve daha nadir olarak MRG'dir. Ultrasonografi ayak tendonlarının

değerlendirilmesinde ucuz, kolay erişilebilir, hassas bir yöntem olarak bilinmektedir. Diğer yandan, USG ile yapılan ölçümlerin ultrason cihazı, uygulayıcı ve uygulama tekniğindeki farklılıklardan etkilenebileceği düşünülmektedir. Brushoj ve arkadaşlarının (237) yaptığı çalışmada USG'nin avantajlarına karşın tendon kalınlık ölçümü yaparken prob ile uygulanan basıncın veya prob açısının farklı olmasına bağlı olarak ölçümlerde farklılık olabileceği öne sürülmüştür. Kruse ve arkadaşlarının (238) 2017 yılında yayınlanan çalışmasında, USG ve MRG tendonların görüntülenmesi açısından karşılaştırılmış ve kalınlık/yüzey alanları farklı bulunmuştur. USG'de uygulanan basınç kuvveti farklılığının ölçümlerde değişikliğe yol açabileceği belirtilmiştir (237-239). Bushoj ve arkadaşları (237) MR görüntülemenin, çevre yağ dokusunun beyaz görünmesi, MRG'nin anatomiye daha net göstermesi ve yumuşak doku çözünürlüğünün iyi olması nedeniyle tendon sınırlarının değerlendirmesinde kolaylık sağladığını belirtmişlerdir.

Hasta grubu seçimimizin, çalışmanın diğer bir güçlü yanı olduğunu düşünmekteyiz. Daha önceki çalışmaların çoğunda, DM varlığında tendon/kas değişiklikleri olup olmadığı ya da komplikasyonlar ile diyabetik ayaktaki kas/tendon değişikliklerinin ilişkisi araştırılmıştır. Oysaki, çalışmamızda diyabetik ayak gelişimi için çok yüksek riskli olan; ancak Charcot nöroartropatisi, ülser öyküsü, aktif yara vb olmayan sağlıklı ayaklarında, kas ve tendon yapılarındaki değişiklikler değerlendirilmiş ve diyabetik ayak gelişimi için yatkınlık oluşturabilecek olan durumlar araştırılmıştır. Bunlara ilave olarak kontrol grubunun seçiminde yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve hatta ayakkabı numarası

açısından vakaların birebir eşleştirilmeye çalışılmış olmasının çalışmamızın güçlü yönlerinden biri olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın sınırlılıklarından biri hasta sayısının az olması, özellikle periferik arter hastalığı olmayan hasta sayısının azlığıdır. Hasta sayısının az olmasının en önemli sebebi, görüntüleme yönteminin ve ölçümlerin değerlendirilmesinin zahmetli olmasıdır. Hasta grubunun sadece tek ayağında yara gelişmiş; ama amputasyon olmamış olması, diğer ayakta aktif ya da geçirilmiş yara öyküsü olmaması gibi pek çok kriteri sağlaması sonucu seçilmiş olması hasta sayısının arttırılmasını güçleştirmiştir. Diğer bir sınırlılık, tek ayakta diyabetik ayak yarası öyküsü olan DM grubu ve sağlıklı DM olmayan grubun yanında diyabet hastası olup her iki ayakta da diyabetik ayak öyküsü olmayan 3. bir grubun olmayışdır. Böyle bir grubun varlığı, düşük ve yüksek riskli hastaların ayaklarındaki değişikliklerin kendi aralarında ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasını sağlayarak yol gösterici olabilirdi.

Sonuç olarak; diyabetik ayak gelişme riski yüksek olan tip 2 DM hastalarının büyük çoğunluğunun sağlıklı görünen ayaklarında, sağlıklı kontrol grubunda olmayan PF'de kenar düzensizliği ve sinyal intensite artışı olduğu saptanmıştır. İlave olarak, intrensek kaslarda ödemin, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur. PAH olan DM hastalarında, olmayanlara göre AT volümü ve PF yüzey alanının belirgin düşük olduğu dikkat çekmiştir. Ancak PAH olmayan hastalar dışlandığında, PF yüzey alanının sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bulgular PAH'ın PF boyutunda azalmaya yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçların diğer tendonlar için daha yüksek

sayıdaki hasta grubunda yapılması diğer tendonlar için de geçerli olup olmadığını gösterecektir. Tüm bu değişikliklerin diyabet hastalarında diyabetik ayak gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda saptadığımız PF kenar düzensizliği, sinyal intensite artışı ve intrinsek kaslarda ödem varlığının, diyabetik ayak gelişimi açısından yüksek riski gösterdiğini düşünmekteyiz. Bu konudaki yapısal değişiklikleri tanımlamanın literatüre katkıda bulunacaktır.

6. SONUÇLAR

- Tek ayağında daha önce diyabetik ayak ülseri gelişen hastaların sağlıklı olduğu düşünülen, diğer bir deyişle diyabetik ayak henüz gelişmemiş ancak gelişme riski çok yüksek olan ayakları MRG ile incelendiğinde; PF'deki yapısal düzensizliğin yaş, cinsiyet, VKİ, ayakkabı numarası eşleştirilmiş kontrol grubuna göre, daha fazla olduğu saptanmıştır.
- Hasta grubunun diyabetik ayak gelişimi açısından yüksek riskli olarak tanımlanan; ancak sağlıklı olduğu düşünülen ayaklarında, intrensek kas ödemi varlığının da sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür.
- Tüm vakalar arasında PF düzensizliği saptananlarda, AT ödemi ve intrensek kas ödeminin daha sık olduğu bulunmuştur.
- Diyabetik ayak gelişme riski yüksek olan hastalarda, AT kalınlığı ve volümü, fleksör hallucis longus, fleksör digitorum longus, tibialis posterior, peroneal longus tendon kalınlıkları ve PF yüzey alanı ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- AT volümü ve PF yüzey alanı DM grubunda PAH olanlarda, PAH olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
- PAH olanlar dışlandığında, DM grubunda PF yüzey alanının sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin arttığı görülmüştür.

- DM grubunda AT ödemi olanların belirgin olarak daha ileri yaşta olduğu bulunmuştur. AT ödemi olan diyabet hastalarının diyabet süreleri, ödem olmayan hastalarinkine göre daha uzun bulunmuştur.
- DM grubunda, AT volümü erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır. DM olan kadın hasta grubu ile kadın kontrol grubu ve DM olan erkek hasta grubu ile erkek kontrol grubu tendon ölçümleri açısından benzer bulunmuştur.
- DM grubunda, intrensek kas ödemi olanlarda, ödem olmayanlara göre beden kitle indeksinin daha fazla olduğu saptanmıştır.
- DM grubunda PF yüzey alanı ile boy ve LDL değeri arasında ve AT volümü ile boy ve ayakkabı numarası arasında pozitif korelasyon ilişkisi saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

- 1- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- 2- World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva: World Health Organization, 2016. Available from URL: apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf. Accessed September 5, 2017.
- 3- Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *Int. J. Noncommunicable Dis.* 2016;1(1):3
- 4- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35):prospective observational study. *Bmj.* 2000;321(7258):405-12.
- 5- Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;13(5):500-8.
- 6- Chammas NK, Hill RL, Edmonds ME. Increased mortality in diabetic foot ulcer patients: the significance of ulcer type. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2879809.
- 7- Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR et al. Diabetic foot disorders: A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg.* 2006;45:1-66.
- 8- Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg.* 2010;52:17-22.
- 9- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1033-46.
- 10- Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, Perler BA, Freischlag JA, Black JH 3rd, et al. Trends and determinants of costs associated with the inpatient care of diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* 2014;60(5):1247-54.
- 11- Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, Fernando DJ, Tsigos C, Young RJ et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabet Med.* 1994;11:480-4.
- 12- Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care.* 2000;23(5):606-11.
- 13- Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Armstrong DG, Harkless LB, Boulton AJ. 2001. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex

- and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* 2001;18:133-8.
- 14- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* Apr. 2005;28(4):956-62.
 - 15- Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007;50(1):18-25.
 - 16- Lauterbach S, Kostev K, Kohlmann T. Prevalence of diabetic foot syndrome and its risk factors in the UK. *J Wound Care.* 2010;19:333-7.
 - 17- Boulton AJM. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin North Am.* 2013;97(5):775-90.
 - 18- Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Suppl 1):16-24.
 - 19- Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med.* 1998;158(2):157-62.
 - 20- Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care.* 1999;22:157-62.
 - 21- Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care.* 2002;25(8):1444-50.
 - 22- Bus SA. Foot deformity in diabetic neuropathy: a radiological and biomechanical analysis. Doctoral dissertation, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, 2004.
 - 23- Bus SA, Maas M, de Lange A, Michels RP, Levi M. Elevated plantar pressures in neuropathic diabetic patients with claw/ hammer toe deformity. *J Biomech.* 2005;38:1918-25.
 - 24- Veves A, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJ. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia.* 1992;35:660-3.
 - 25- Fernando ME, Crowther RG, Lazzarini PA, Sangla KS, Wearing S, Buttner P, et al. Plantar pressures are higher in cases with diabetic foot ulcers compared to controls despite a longer stance phase duration. *BMC Endocrine Disorders.* 2016;16(1):1-10.

- 26- Hill SL, Holtzman GI, Buse R. The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. *Am J Surg*. 1999;177(4):282-6.
- 27- Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51:747-55.
- 28- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus S. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(24):2367-75.
- 29- Lipsky BA, Pecoraro RE, Ahron JH. Foot ulceration and infections in elderly diabetics. *Clin Geriatr Med*. 1990;6:747-69.
- 30- Reiber, G.E., Boyko, E.J., and Smith, D.G. 1995. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In *Diabetes in America*. M.I. Harris and M.P. Stern, editors. U.S. Government Printing Office. Bethesda, Maryland, USA. 409-28.
- 31- May DA, Disler DG, Jones EA, Balkissoon AA, Manaster BJ. Abnormal signal intensity in skeletal muscle at MR imaging: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics*. 2000;20:295-315.
- 32- Morrison WB, Ledermann HP. Work-up of the diabetic foot. *Radiol Clin North Am*. 2002;40:1171-92.
- 33- Duffin AC, Lam A, Kidd R, Chan AK, Donaghue KC. Ultrasonography of plantar soft tissues thickness in young people with diabetes. *Diabet Med*. 2002;19:1009-13.
- 34- D'Ambrogi E, Giurato L, D'Agostino AM, Giacomozzi C, Macellari V, Caselli A, et al. Contribution of Plantar Fascia to the Increased Forefoot Pressures in Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2003;26(5):1525-9.
- 35- Giacomozzi C, D'Ambrogi E, Uccioli L, MacEllari V. Does the thickening of Achilles tendon and plantar fascia contribute to the alteration of diabetic foot loading? *Clin Biomech*. 2005;20(5):532-9.
- 36- Craig ME, Duffin AC, Gallego PH, Lam A, Cusumano J, Hing S, et al. Plantar fascia thickness, a measure of tissue glycation, predicts the development of complications in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(6):1201-6.
- 37- Abate M, Schiavone C, Di Carlo L, Salini V. Achilles tendon and plantar fascia in recently diagnosed type II diabetes: role of body mass index. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1109-13.
- 38- Kumar CG, Rajagopal KV, Hande HM, Maiya AG, Mayya SS. Intrinsic foot muscle and plantar tissue changes in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2015;7(6):850-7.
- 39- Ursini F, Arturi F, Nicolosi K, Ammendolia A, D'Angelo S, Russo E, et al. Plantar fascia enthesopathy is highly prevalent in diabetic patients

- without peripheral neuropathy and correlates with retinopathy and impaired kidney function. *PLoS One*. 2017 (cited 2017 Aug 24);12(3):e0174529. Available from: URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174529>
- 40- Alberti K, DeFronzo R, Zimmet P. International textbook of diabetes mellitus. 2nd ed. Chichester: New York; 1997.
 - 41- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(1):81-90.
 - 42- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2015. Available from: URL: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed June 30, 2017.
 - 43- NCD risk factor collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513-30.
 - 44- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jun;128:40-50.
 - 45- HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obs*. 2002;78(1):69-77.
 - 46- World Health Organization. HIV/AIDS-WHO Fact sheet. Updated November 2017. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>. Accessed February 1, 2018.
 - 47- World Health Organization. Tuberculosis-WHO Fact sheet. Updated January 2018. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. Accessed February 1, 2018.
 - 48- Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M, Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med*. 2012;29(7):855-62.
 - 49- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B TJ. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169-80.
 - 50- Satman I, Yilmaz T, Sengul 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*. 2002;25:1551-6.
- 51- Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian Journal of Medical Research*. 2014;140(5):579-81.
 - 52- Cecile RL, Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012.
 - 53- American Diabetes Association: 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement 1):11-24.
 - 54- The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
 - 55- American Diabetes Association: 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl. 1):8-16.
 - 56- TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017.
 - 57- Robertson RP. Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. *J Lab Clin Med*. 1995 May;125(5):560-4.
 - 58- Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994;94(5):1714-21.
 - 59- Ryckman KK1, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(5):643-51.
 - 60- American Diabetes Association. clinical practice recommendations 1997. *Diabetes Care*. 1997;20(supplement 1):1-70.
 - 61- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.
 - 62- Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes*. 1989;38:1307-13.
 - 63- UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res*. 1990;13:1-11.
 - 64- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15:815-9.

- 65- Spijkerman AMW, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, et al. Microvascular Complications at Time of Diagnosis of type 2 Diabetes Are Similar Among Diabetic Patients Detected by Targeted Screening and Patients Newly Diagnosed in General Practice: The Hoorn Screening Study. *Diabetes Care* 2003;26:2604-8.
- 66- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137-88.
- 67- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
- 68- Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-68.
- 69- Gray SP, Jandeleit-Dahm K. The pathobiology of diabetic vascular complications-cardiovascular and kidney disease. *J Mol Med (Berl).* 2014;92(5):441-52.
- 70- Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes.* 2008;26(2):77-82.
- 71- Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther.* 2008;88:1322-35.
- 72- Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes.* 1994;43(8):960-7.
- 73- Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998;316:823-8.
- 74- Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1965-73.
- 75- Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 1998;21:1167-72.
- 76- Wu T, Qiao S, Shi C, Wang S, Ji G. Metabolomics window into diabetic complications. *Journal of Diabetes Investigation.* 2017 Aug 5 (cited 2017 Oct 5). Available from URL:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdi.12723/abstract;jsessionid=6950E41A9915780DCEB9041E9F4C2955.f04t04>.

- 77- Yandrapalli S, Aronow WS. Cardiovascular benefits of the newer medications for treating type 2 diabetes mellitus. *J Thorac Dis.* 2017;9(7):2124-34.
- 78- Gornik HL, Beckman JA. Peripheral Arterial Disease. *Circulation.* 2005;111:169-72.
- 79- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation.* 2006;113(11):463-654.
- 80- Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993;88(3):837-45.
- 81- Alexiadou K, Doupis J. Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Therapy.* 2012;3(1):1-15.
- 82- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45(1):S5-S67.
- 83- Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World Journal of Diabetes.* 2016;7(7):153-164.
- 84- American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:3333-41.
- 85- Potier L, Khalil CA, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(1):110-6.
- 86- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010;376:124-36.
- 87- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35:556-64.
- 88- Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44:260-77.
- 89- Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2012;60(5):428-31.
- 90- Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006;55(9):2401-11.

- 91- Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010;304(6):649-56.
- 92- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vision*. 2015;2:17.
- 93- Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke*. 2007;38:398-401.
- 94- Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Richey Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1742-6.
- 95- Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, Brancati F, Klein R, Sharrett AR, et al. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1573-8.
- 96- Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2009;1:10.
- 97- Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*. 2011;170:1-7.
- 98- Roshan B, Stanton RC. A story of microalbuminuria and diabetic nephropathy. *Journal of Nephropathology*. 2013;2(4):234-40.
- 99- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864-83.
- 100- Chan GC, Tang SC. Diabetic nephropathy: Landmark clinical trials and tribulations. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:359-68.
- 101- Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):617-22.
- 102- Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG; DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int*. 2006;69(11):2057-63.
- 103- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003;108:2154-69.

- 104- de Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2007;27(2):172-81.
- 105- Reutens A.T. Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Med Clin North Am.* 2013;97(1):1-18.
- 106- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005;28(1):164-76.
- 107- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular complications of type 2 diabetes in ACCORD: a randomized trial. *Lancet.* 2010;376:419-30.
- 108- Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *Journal of Diabetes Research.* 2015;2015:697010.
- 109- Tang SCW, Chan GCW, Lai KN. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. *F1000Research.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-1044.
- 110- Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150-4.
- 111- Tesfaye S, Boulton JMA, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-93.
- 112- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817-24.
- 113- Izenberg A, Perkins BA, Bril V. Diabetic Neuropathies. *Semin Neurol.* 2015;35(4):424-30.
- 114- Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1479-86.
- 115- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333(2):89-94.
- 116- Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its

- relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377-84.
- 117- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341-50.
 - 118- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8.
 - 119- Tavakoli M, Gogas Yavuz D, Tahrani AA, Selvarajah D, Bowling FL, Fadavi H. Diabetic Neuropathy: Current Status and Future Prospects. *J Diabetes Res*. 2017;2017:5825971.
 - 120- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
 - 121- Tracy JA, Dyck PJB. The Spectrum of Diabetic Neuropathies. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2008;19(1):1-v.
 - 122- Russell JW, Zilliox LA. Diabetic Neuropathies. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1226-40.
 - 123- Rafehi H, El-Osta A, Karagiannis TC. Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications*. 2012;26(6):554-61.
 - 124- Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg*. 1998;176:5-10.
 - 125- Gordoio A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1790-5.
 - 126- Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ, International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl 1):2-6.
 - 127- Pscherer S, Dippel FW, Lauterbach S, Kostev K. Amputation rate and risk factors in type 2 patients with diabetic foot syndrome under real-life conditions in Germany. *Prim Care Diabetes*. 2012;6:241-46.
 - 128- Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:382-7.
 - 129- 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.* 2002;19(5):377-84.
- 130- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005;366(9498):1719-24.
 - 131- Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The distribution and severity of diabetic foot disease: a community study with comparison to a non-diabetic group. *Diabet Med.* 1992;9(4):354-8.
 - 132- Abbott CA, Garrow AP, Carrington AL, Morris J, Van Ross ER, Boulton AJ, et al. Foot ulcer risk is lower in South-Asian and African-Caribbean compared with European diabetic patients in the UK: The North-West Diabetes Foot Care Study. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1869-75.
 - 133- Pound N, Chipchase S, Treece K, Game F, Jeffcoate W. Ulcer-free survival following management of foot ulcers in diabetes. *Diabet Med.* 2005;22(10):1306-09.
 - 134- Goldner MG. The fate of the second leg in the diabetic amputee. *Diabetes.* 1960;9:100-3.
 - 135- Chatha DS, Cunningham PM, Schweitzer ME. MR imaging of the diabetic foot: Diagnostic challenges. *Radiol Clin North Am.* 2005;43(4):747-59.
 - 136- Van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Suppl 1):84-98.
 - 137- Moss SE, Klein R, Klein BEK. The Prevalence and Incidence of Lower Extremity Amputation in a Diabetic Population. *Arch Intern Med.* 1992;152(3):610-6.
 - 138- Shojaiepard A, Khorgami Z, Larijani B. Independent risk factors for amputation in diabetic foot. *International Journal of Diabetes in Developing Countries.* 2008;28(2):32-7.
 - 139- Akhtar S, Schaper N, Apelqvist J, Jude E. A review of the Eurodiale studies: What lessons for diabetic foot care? *Curr Diab Rep.* 2011;11:302-9.
 - 140- Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youseef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124446.
 - 141- Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer-A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2015;9(3):192-9.
 - 142- Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vascular Health and Risk Management.* 2007;3(1):65-76.

- 143- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
- 144- Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):1.e1-1.e18.
- 145- Young MJ, Cavanagh PR, Thomas G, Johnson MM, Murray H, Boulton AJ. The effect of callus removal on dynamic plantar foot pressures in diabetic patients. *Diabet Med*. 1992;9:55-7.
- 146- Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S, Oşar-Siva Z, Aktaş Ş, Altındaş M, et al. Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaş Raporu. *Klinik Derg*. 2015; 28(Suppl. 1):2-34.
- 147- Markakis K, Bowling FL, Boulton AJM. The diabetic foot in 2015: An overview. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(suppl 1):169-78.
- 148- M, Karaahmetoglu S, Kacar M, Muftuoglu O. Thickness of the supraspinatus and biceps tendons in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25:408.
- 149- Akturk M, Ozdemir A, Maral I, Yetkin I, Arslan M. Evaluation of achilles tendon thickening in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:92-6.
- 150- Batista F, Nery C, Pinzur M, Monteiro AC, de Souza EF, Felipe FH, et al. Achilles tendinopathy in diabetes mellitus. *Foot Ankle Int*. 2008;29(5):498-501.
- 151- Abate M, Schiavone C, Salini V. Sonographic evaluation of the shoulder in asymptomatic elderly subjects with diabetes. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:278.
- 152- de Jonge S, van den Berg C, de Vos RJ, van der Heide HJ, Weir A, Verhaar JA, et al. Incidence of midportion Achilles tendinopathy in the general population. *Br J Sports Med*. 2011;45(13):1026-8.
- 153- De Oliveira R, Martins CS, Rocha YR, Braga ABR, Mattos RM, Hecht F, et al. Experimental Diabetes Induces Structural, Inflammatory and Vascular Changes of Achilles Tendons. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e74942.
- 154- de Jonge S, Rozenberg R, Vieyra B, Stam HJ, Aanstoot HJ, Weinans H, et al. Achilles tendons in people with type 2 diabetes show mildly compromised structure: An ultrasound tissue characterisation study. *Br J Sports Med*. 2015;49(15):995-9.
- 155- Ranger TA, Wong AM, Cook JL, Gaida JE. Is there an association between tendinopathy and diabetes mellitus? A systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2016;50:982-9.
- 156- Riley G. The pathogenesis of tendinopathy. A molecular perspective. *Rheumatology* 2004;43(2):131-42.

- 157- Aydeniz A, Gursoy S, Guney E. Which musculoskeletal complications are most frequently seen in type 2 diabetes mellitus? *J Int Med Res.* 2008;36(3):505-11.
- 158- Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: a forgotten complication? *J Diabetes Complications* 2010;24:154-62.
- 159- de Oliveira RR, Lemos A, de Castro Silveira P, da Silva R, de Moraes S. Alterations of tendons in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetic Medicine.* 2011;28:886-95.
- 160- Sakoma Y, Furumatsu T, Ozaki T. Pentosidine deposition affects biomechanical properties of Achilles tendon in diabetic rats. *Orthop Muscul Syst.* 2014;3:150.
- 161- Shi L, Rui YF, Li G, Wang C. Alterations of tendons in diabetes mellitus: What are the current findings? *Int Orthop.* 2015;39(8):1465-73.
- 162- Weiner RD, Hlad LM, McKenna DR. Recurrence of Diabetic Pedal Ulcerations Following Tendo-Achilles Lengthening. *Diabetic Foot Ankle.* 2011 (cited 2017 June 30);2. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3284268/pdf/DFA-2-6417.pdf>
- 163- Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I. Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. *Rheumatology.* 2013;52(4):599-608.
- 164- Grant WP, Sullivan R, Sonenshine DE, Adam M, Slusser JH, Carson KA, et al. Electron microscopic investigation of the effects of diabetes mellitus on the Achilles tendon. *J Foot Ankle Surg.* 1997;36(4):272-8.
- 165- Shoji T, Koyama H, Morioka T, Tanaka S, Kizu A, Motoyama K, et al. Receptor for advanced glycation end products is involved in impaired angiogenic response in diabetes. *Diabetes Care.* 2006;55(8):2245-55.
- 166- Tsai WC, Liang FC, Cheng JW, Lin LP, Chang SC, Chen HH, et al. High glucose concentration up-regulates the expression of matrix metalloproteinase-9 and -13 in tendon cells. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:255.
- 167- Williams PL, Warwick R. *Myology. Gray's Anatomy.* Philadelphia: WB Saunders, 1980;36:612-3.
- 168- Hicks JH. The mechanics of the foot II. The plantar aponeurosis and the arch. *J Anat.* 1954;88:25-30.
- 169- Gelber JR, Sinacore DR, Strube MJ, Mueller MJ, Johnson JE, Prior FW, et al. Windlass Mechanism in Individuals With Diabetes Mellitus, Peripheral Neuropathy and Low Medial Longitudinal Arch Height. *Foot Ankle Int.* 2014;35(8):816-24.
- 170- Şeker A, Talmaç MA, Sarıkaya İ. Yürüme biyomekaniği. *TOTBİD Dergisi.* 2014;13:314-24.

- 171- Cheuy VA, Hastings MK, Commean PK, Mueller MJ. Muscle and Joint Factors Associated With Forefoot Deformity in the Diabetic Neuropathic Foot. *Foot Ankle Int.* 2016;37(5):514-21.
- 172- de Oliveira RR, de Mattos RM, Rebelo LM, Ferreira FGM, Tovar-Moll F, Nasciutti LE, et al. Experimental Diabetes Alters the Morphology and Nano-Structure of the Achilles Tendon. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0169513.
- 173- Papanas N, Courcoutsakis N, Papatheodorou K, Daskalogiannakis G, Maltezos E, Prassopoulos P. Achilles tendon volume in type 2 diabetic patients with or without peripheral neuropathy: MRI study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(10):645-8.
- 174- Bolton NR, Smith KE, Pilgram TK, Mueller MJ, Bae KT. Computed tomography to visualize and quantify the plantar aponeurosis and flexor hallucis longus tendon in the diabetic foot. *Clin Biomech.* 2005;20(5):540-6.
- 175- Suzuki E, Kashiwagi A, Hidaka H, Maegawa H, Nishio Y, Kojima H, et al. H-1- and P-31-magnetic resonance spectroscopy and imaging as a new diagnostic tool to evaluate neuropathic foot ulcers in Type II diabetic patients. *Diabetologia.* 2000;43(2):165-72.
- 176- Andersen H, Gjerstad DM, Jakobsen J. Atrophy of Foot Muscles. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2382-5.
- 177- Andreassen CS, Jakobsen J, Ringgaard S, Ejlskjær N, Andersen H. Accelerated atrophy of lower leg and foot muscles--a follow-up study of long-term diabetic polyneuropathy using magnetic resonance imaging (MRI). *Diabetologia.* 2009;52(6):1182-91.
- 178- Robertson DD, Mueller MJ, Smith KE, Commean PK, Pilgram T, Johnson JE. Structural Changes in the Forefoot of Individuals with Diabetes and a Prior Plantar Ulcer. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(8):1395-404.
- 179- Theodorou DJ, Theodorou SJ, Resnick D. MR imaging of abnormalities of the plantar fascia. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2002;6(2):105-18.
- 180- Gil HC, Morrison WB. MR imaging of diabetic foot infection. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2004;8(3):189-98.
- 181- Russell JM, Peterson JJ, Bancroft LW. MR imaging of the diabetic foot. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2008;16(1):59-70.
- 182- Mahendra M, Singh R. Diagnostic Accuracy and Surgical Utility of MRI in Complicated Diabetic Foot. *J Clin Diagn Res.* 2017 (cited 2017 Dec 24);11(7):RC01-4. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583782/pdf/jcdr-11-RC01.pdf>
- 183- Wagner FW Jr. The diabetic foot. *Orthopedics.* 1987;10:163-72.

- 184- Theodorou DJ, Theodorou SJ, Farooki S, Kakitsubata Y, Resnick D. Disorders of the plantar aponeurosis: a spectrum of MR imaging findings. *Am J Roentgenol.* 2001;176(1):97-104.
- 185- Moraes do Carmo CC, Fonseca de Almeida Melao LI, Valle de Lemos Weber MF, Trudell D, Resnick D. Anatomical features of plantar aponeurosis: cadaveric study using ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol.* 2008;37(10):929-35.
- 186- Ying M, Yeung E, Li B, Li W, Lui M, Tsoi CW. Sonographic evaluation of the size of Achilles tendon: The effect of exercise and dominance of the ankle. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(5):637-42.
- 187- Pang BS, Ying M. Sonographic measurement of Achilles tendons in asymptomatic subjects: variation with age, body height, and dominance of ankle. *J Ultrasound Med* 2006;25(10):1291-6.
- 188- Kumar S, Fernando DJS, Veves A, Knowles EA, Young MJ, Boulton AJM. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;13(1-2):63-7.
- 189- Olmos PR, Cataland S, O'Dorisio TM, Casey CA, Smead WL, Simon SR. The Semmes-Weinstein monofilament as a potential predictor of foot ulceration in patients with noninsulin-dependent diabetes. *Am J Med Sci.* 1995;309(2):76-82.
- 190- Mueller MJ. Identifying patients with diabetes mellitus who are at risk for lower-extremity complications: use of Semmes-Weinstein monofilaments. *Phys Ther.* 1996;76(1):68-71.
- 191- Birke J, Sims D. Plantar sensory threshold in the ulcerative foot. *Lepr Rev.* 1986;57(3):261-7.
- 192- Holewski JJ, Stess RM, Graf PM, Grunfeld C. Aesthesiometry: Quantification of cutaneous pressure sensation in diabetic peripheral neuropathy. *J Rehabil Res Dev.* 1988;25(2):1-10.
- 193- Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1997;20(8):1273-8.
- 194- Smieja M, Hunt DL, Edelman D, Etchells E, Cornuz J, Simel DL. Clinical examination for the detection of protective sensation in the feet of diabetic patients. *J Gen Intern Med.* 1999;14(7):418-24.
- 195- Gin H, Rigalleau V, Baillet L, Rabemanantsoa C. Comparison between monofilament, tuning fork and vibration perception tests for screening patients at risk of foot complication. *Diabetes Metab.* 2002;28:457-61.

- 196- Miranda-Palma B, Sosenko JM, Bowker JH, Mizel MS, Boulton AJ. A comparison of the monofilament with other testing modalities for foot ulcer susceptibility. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70(1):8-12.
- 197- Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg.* 2009;50(3):675-82.
- 198- Baraz S, Zarea K, Shahbazian HB, Latifi SM. Comparison of the accuracy of monofilament testing at various points of feet in peripheral diabetic neuropathy screening. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13(1):19.
- 199- Boulton AJ. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. *Diabetologia.* 2004;47(8):1343-53.
- 200- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005;293(2):217-28.
- 201- Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. *Diabetes Care.* 2014;37(3):651-8.
- 202- Frykberg RG, Jaminelli B. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care.* 2015;4(9):560-82.
- 203- Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJ. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med.* 1996;13(11):979-82.
- 204- Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care.* 1999;22(7):1036-42.
- 205- Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabete Metab Res Rev* 2008;24(1):3-6.
- 206- Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med.* 1993;233(6):485-91.
- 207- Cheing GL, Chau RM, Kwan RL, Choi CH, Zheng YP. Do the biomechanical properties of the ankle-foot complex influence postural control for people with Type 2 diabetes? *Clin Biomech.* 2013;28(1):88-92.
- 208- Kane D, Greaney T, Shanahan M, Duffy G, Bresnihan B, Gibney R, et al. The role of ultrasonography in the diagnosis and management of idiopathic plantar fasciitis. *Rheumatology.* 2001;40(9):1002-8.
- 209- Abul K, Özer D, Sakızlıoğlu SS, Büyük AF, Kaygusuz MA. Detection of normal plantar fascia thickness in adults via the ultrasonographic method. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2015;105(1):8-13.
- 210- Draghi F, Gitto S, Bortolotto C, Draghi AG, Ori Belometti G. Imaging of plantar fascia disorders: Findings on plain radiography, ultrasound and magnetic resonance imaging. *Insights into Imaging.* 2017;8(1):69-78.

- 211- Ursini F, Arturi F, D'Angelo S, Amara L, Nicolosi K, Russo E, et al. High Prevalence of Achilles Tendon Enthesopathic Changes in Patients with Type 2 Diabetes Without Peripheral Neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(2):99-105.
- 212- Evranos B, Idilman I, Ipek A, Polat SB, Cakir B, Ersoy R. Real-time sonoelastography and ultrasound evaluation of the Achilles tendon in patients with diabetes with or without foot ulcers: A cross sectional study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1124-9.
- 213- Kannus P, Jozsa L, Renstrom P, Jarvinen M, Kvist M, Lehto M, et al. The effect of training, immobilization and remobilization on musculoskeletal tissue. Training and immobilization. *Scand J Med Sci Sports*. 1992;2:100-18.
- 214- Woo SL, Gomez MA, Woo YK, Akeson WH. Mechanical properties of tendons and ligaments. II. The relationships of immobilization and exercise on tissue remodeling. *Biorheology*. 1982;19:397-408.
- 215- Nakagawa Y, Totsuka M, Sato T, Fukuda Y, Hirota K. Effect of disuse on the ultrastructure of the Achilles tendon in rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1989;59(3):239-42.
- 216- Kannus P, Jozsa L, Natri A, Jarvinen M. Effects of training, immobilization and remobilization on tendons. *Scand J Med Sci Sports*. 1997;7(2):67-71.
- 217- Rosager S, Aagaard P, Dyhre-Poulsen P, Neergaard K, Kjaer M, Magnusson SP. Load-displacement properties of the human triceps surae aponeurosis and tendon in runners and nonrunners. *Scand J Med Sci Sports*. 2002;12(2):90-8.
- 218- Kongsgaard M, Aagaard P, Kjaer M, Magnusson SP. Structural Achilles tendon properties in athletes subjected to different exercise modes and in Achilles tendon rupture patients. *J Appl Physiol*. 2005;99(5):1965-71.
- 219- Beltran J, Rosenberg ZS. Diagnosis of compressive and entrapment neuropathies of the upper extremity: Value of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;163:525-31.
- 220- Bredella MA, Tirman PFJ, Fritz RC, Wischer TK, Stork A, Genant HK. Denervation syndromes of the shoulder girdle: MR imaging with electrophysiologic correlation. *Skeletal Radiol*. 1999;28:567-72.
- 221- Baker JC, Demertzis JL, Rhodes NG, Wessell DE, Rubin DA. Diabetic musculoskeletal complications and their imaging mimics. *Radiographics*. 2012;32(7):1959-74.
- 222- Kamath S, Venkatanarasimha N, Walsh MA, Hughes PM. MRI appearance of muscle denervation. *Skeletal Radiol*. 2008;37(5):397-404.

- 223- Moore TE, Yuh WT, Kathol MH, el-Khoury GY, Corson JD. Abnormalities of the foot in patients with diabetes mellitus: Findings on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157:813-6.
- 224- Moore TE, Yuh WT, el Khoury GY. Plantar compartments of the foot: MR appearance in cadavers and diabetic patients. *Radiology*. 1996;198(3):909.
- 225- Loredó RA, García G, Chhaya S. Medical imaging of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg*. 2007;24:397-424.
- 226- Foster JE, Damion RA, Vennart William, Summers IR, Ellis RE, Brash P, et al. Magnetic resonance imaging of peripheral vascular disease and muscle atrophy in diabetes. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 1994;2:401-3.
- 227- Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:473-83.
- 228- Bai P, Phua K, Hardt T, Cernadas M, Brodsky B. Glycation alters collagen fibril organization. *Connect Tissue Res*. 1992;28(1-2):1-12.
- 229- Reddy GK. Cross-linking in collagen by nonenzymatic glycation increases the matrix stiffness in rabbit achilles tendon. *Exp Diabetes Res*. 2004;5(2):143-53.
- 230- Birke JA, Franks BD, Foto JG. First ray joint limitation, pressure, and ulceration of the first metatarsal head in diabetes mellitus. *Foot Ankle Int*. 1995;16(5):277-84.
- 231- Boulton AJ, Franks CI, Betts RP, Duckworth T, Ward JD. Reduction of abnormal foot pressures in diabetic neuropathy using a new polymer insole material. *Diabetes Care*. 1984;7(1):42-6.
- 232- Shaw JE, van Schie CH, Carrington AL, Abbott CA, Boulton AJ. An analysis of dynamic forces transmitted through the foot in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1998;21:1955-9.
- 233- Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Predictive value of foot pressure assessment as part of a populationbased diabetes disease management program. *Diabetes Care*. 2003;26:1069-73.
- 234- Pataky Z, Assal JP, Conne P, Vuagnat H, Golay A. Plantar pressure distribution in Type 2 diabetic patients without peripheral neuropathy and peripheral vascular disease. *Diabet Med*. 2005;22(6):762-7.
- 235- el-Khoury GY, Brandser EA, Saltzman CL. MRI of tendon injuries. *The Iowa Orthopaedic Journal*. 1994;14:65-80.
- 236- Docking SI, Ooi CC, Connell D. Tendinopathy: Is Imaging Telling Us the Entire Story? *J Orthop Sports Phys Ther*. 2015;45(11):842-52.
- 237- Brushhøj C, Henriksen BM, Albrecht-Beste E, Hölmich P, Larsen K, Bachmann Nielsen M. Reproducibility of ultrasound and magnetic

resonance imaging measurements of tendon size. *Acta Radiol.* 2006;47(9):954-9.

- 238- Kruse A, Stafilidis S, Tilp M. Ultrasound and magnetic resonance imaging are not interchangeable to assess the Achilles tendon cross-sectional-area. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117(1):73-82.
- 239- Milgrom Y, Milgrom C, Altaras T, Globus O, Zeltzer E, Finestone AS. Achilles tendons hypertrophy in response to high loading training. *Foot Ankle Int.* 2014;35(12):1303-8.

8. ÖZET

Yürümez B, Diabetes Mellitusta Ayak Tendonlarındaki Değişikliklerin Değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2018. Diabetes mellitus (DM) hastalarının yaşam boyu diyabet ayak geliştirme ihtimali %15-25 arasındadır. DM hastalarının ayak tendonlarında bazı değişiklikler olabileceği ve bu değişikliklerin diyabetik ayak gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı; diyabetik ayak açısından yüksek riskli hastaların ayak tendonlarındaki değişikliklerin gösterilmesidir. Bu amaçla, daha önce tek ayağında diyabetik ayak yarası gelişmiş, fakat görüntülenene karşı ekstremitede yara veya bilinen hiçbir patoloji olmayan 22 tip 2 DM hastası ve yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, ayakkabı numarası benzer 22 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme ile aşil tendon (AT) volümü, plantar fasya (PF) yüzey alanı, aşil, fleksör hallucis longus, fleksör digitorum longus, tibialis posterior ve peroneal longus tendonlarının kalınlıkları ölçülmüş; plantar fasyada yapısal düzensizlik, AT ödemi ve intrinsek kas ödemi varlığı değerlendirilmiştir. On dokuz diyabet hastasında PF düzensizliği saptanırken kontrol grubunda hiçbir vakada PF’de düzensizlik görülmemiştir. İntrinsek kas ödemi DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık bulunmuştur ($p<0,05$). PAH olan DM hastalarında AT volümü ve PF yüzey alanının, PAH olmayan DM hastalarına göre belirgin düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). PAH

olan DM hastaları dışlandığında, DM grubunda PF yüzey alanı kontrol grubuna göre belirgin artmış bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar AT volümü, PF yüzey alanı ve ölçülen diğer tendon kalınlıkları açısından benzer bulunmuştur. Sonuç olarak, çalışmamızda saptanan plantar fasya düzensizliği ve intrensek kas ödemi diyabetik ayak gelişimi açısından yüksek riski gösterebilir. İlave olarak, PAH varlığı diyabet hastalarının ayak tendonlarında değişikliklere sebep olabilir.

Anahtar kelimeler: diyabetik ayak, tendon, plantar fasya, aşil, MRG

9. SUMMARY

Yürümez B, The Evaluation of Alterations in Tendons of Foot in Diabetes Mellitus, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara 2018. Lifetime risk of developing diabetic foot (DF) is 15-25% in diabetes mellitus (DM). Patients with DM might have some alterations in tendons in lower extremity, which may contribute to development of DF. The purpose of our study was to investigate the alterations in tendons of foot at high risk for development of diabetic foot. Twenty-two patients with type 2 DM who have developed diabetic foot on the single foot, without any known pathology on the opposite extremity and age, sex, body mass index, shoe size similar 22 healthy volunteers were included in the study. The volume of achilles tendon (AT), cross-sectional area (CSA) of plantar fascia (PF), thickness of achilles, flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, tibialis posterior and peroneus longus tendons, plantar fascia irregularity and edema of intrinsic foot muscle or AT were investigated using MRI. Nineteen patients with DM had PF irregularity, whereas none of the healthy controls had any irregularity ($p<0.001$). Intrinsic muscle edema was found to be more common in the DM group ($p<0.05$). AT volume and CSA of PF were decreased in patients with peripheral artery disease (PAD) compared to patients without PAD in DM group ($p<0.05$). DM group without PAD had higher CSA of PF compared to controls ($p<0.05$). There was no difference in AT volume, CSA of PF and other tendon thickness between

the groups ($p>0.05$). In conclusion, PF irregularity and muscle edema, may indicate high risk for development of DF. Additionally, PAD may cause alterations in tendons of foot in diabetic patients.

Key words: diabetic foot, tendon, plantar fascia, achilles, MRI

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Büşra Yürümez

Dogum Yeri ve Tarihi: Samsun/Terme – 16/02/1989

Egitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye dogru):

2013-2018: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi – İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2006-2012: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

2003-2006: Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce