

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA
ONİKOMİKOZ VE DİYABETİK AYAK GELİŞİMİ İLE
ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) GEN
POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SİNEM KORKMAZ

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. M. LEVENT TAŞLI

DENİZLİ - 2013

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA
ONİKOMİKOZ VE DİYABETİK AYAK GELİŞİMİ İLE
ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) GEN
POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SİNEM KORKMAZ

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. M. LEVENT TAŞLI

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 27.05.2011 tarih ve 2011TPF013 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2013

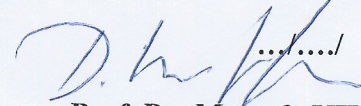
Yrd. Doç. Dr. M. Levent TAŞLI danışmanlığında Dr. Sinem KORKMAZ tarafından yapılan “Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında onikomikoz ve diyabetik ayak gelişimi ile anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) gen polimorfizmi arasındaki ilişki” başlıklı tez çalışması 30.04/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Seriz Ergin

ÜYE Doç. Dr. Nida Kaçar

ÜYE Yrd. Doç. Dr. M. Levent Taşlı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.



Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hoşgörü ve anlayış içerisinde paylaşan, bireysel gelişimim için beni destekleyip yüreklendiren, tıp sanatını benim için şekillendiren değerli hocalarım Prof. Dr. Berna ŞANLI, Prof. Dr. Şeniz ERGİN, Yrd. Doç. Dr. M. Levent TAŞLI ve Yrd. Doç. Dr. Nida KAÇAR 'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşiremize ve personelimize teşekkür ederim.

Tezimi hazırlama sürecinde desteklerini esirgemeyen ve beni yönlendiren tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. M. Levent TAŞLI 'ya teşekkürlerimi sunarım.

Gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesinde katkıda bulunan Prof. Dr. Sebahat TURGUT 'a, hastaların toplanması konusunda Prof. Dr. Fulya AKIN 'a Uzm. Dr. Şenay TOPSAKAL 'a teşekkür ederim.

Hayatımın her adımında desteklerini yanımda hissettiğim, beni bugünlere getiren sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Sinem KORKMAZ

2013

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGE VE KISALTMALAR	IV
TABLolar DİZİNİ.....	V
ÖZET	VI
SUMMARY	VIII
ASSOCIATION BETWEEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) GENE POLYMORPHISM WITH ONYCHOMYCOSIS AND DIABETIC FOOT IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS ..	VIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
DİYABETES MELLİTUS.....	2
<i>Metabolik Deri Bulguları.....</i>	3
<i>İnfeksiyöz Deri Bulguları.....</i>	4
<i>Diyabetin Komplikasyonlarına Bağlı (Vasküler ve Nöropatik) Gelişen Deri Bulguları ve Diyabetik Ayak.....</i>	6
<i>Diyabet ile İlişkili Deri Bulguları.....</i>	8
ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) GEN POLİMORFİZMİ.....	10
GEREÇ VE YÖNTEM	12
OLGULARIN SEÇİMİ.....	12
MİKOLojİK VE WOOD IŞIĞI İLE DEĞERLENDİRME	12
KAN ÖRNEKLERİ.....	13
ADE GENOTİPLEMESİ	13
DİĞER ÖLÇÜMLER	14
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	15
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR.....	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	59
EK-1: HASTA FORMU	59

SİMGE VE KISALTMALAR

DM	: Diyabetes mellitus
ADE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
AT1	: Anjiotensin 1
AT2	: Anjiotensin 2
I	: İnsersiyon
D	: Delesyon
TK	: Total Kolesterol
TG	:Trigliserid
HbA1c	: Hemoglobin A1c
VKİ	: Vücut kitle indeksi
DDP	: Diyabetik dermopati
NLD	: Nekrobiyozis lipoidika diyabetikorum
LDL	: Düşük ağırlıklı lipoprotein
VLDL	: Çok düşük ağırlıklı lipoprotein
AN	: Akantozis nigrikans
DB	: Diyabetik bül
TNP	: Tek nükleotid polimorfizmleri
KOH	: Potasyum hidroksit
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
SVH	: Serebrovasküler hastalık
GİA	: Geçici iskemik atak
Apo E	: Apolipoprotein E

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Diyabetes mellitusun vasküler komplikasyonları.....	3
Tablo 2 ADE gen polimorfizmi ile DM komplikasyonları ilişkisinde literatür sonuçları.....	11
Tablo 3 Tip 2 DM'li 318 hastanın deri bulguları.....	21
Tablo 4 Diyabet komplikasyonları ve onikomikozda ADE genotipi dağılımları.....	26
Tablo 5 Diyabet komplikasyonları ve onikomikozda ADE geni I/D allel dağılımları.....	28
Tablo 6 Diyabete spesifik deri bulguları ile ADE genotipi dağılımları	29
Tablo 7 Diyabete spesifik deri bulguları ile ADE geni I/D allel dağılımları.....	29

ÖZET

Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında onikomikoz ve diyabetik ayak gelişimi ile anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) gen polimorfizmi arasındaki ilişki

Dr. Sinem KORKMAZ

Tip 2 diyabetes mellitus (DM) sıklığı giderek artan ve yarattığı komplikasyonlar sonucunda morbite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Gen polimorfizmlerinin hastalıklara yatkınlık oluşturduğu sorusu halen araştırılmaktadır. Literatürde diyabet komplikasyonları ile anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) geni insersiyon(I)/ delesyon (D) polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma vardır.

Bu çalışmanın amacı, diyabet hastalarında görülen deri bulgularından özellikle onikomikoz varlığında diyabetik ayak gelişimine ADE I/D polimorfizminin olası etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya 180 erkek (%56,60) ve 138 kadın (%43,40) olmak üzere toplamda 318 hasta katılmıştı. Hastaların yaş ortalaması $58,73 \pm 9,67$ idi. Hastaların demografik verileri, kullandıkları ilaçlar, onikomikoz ile ilişkili risk faktörleri sorgulandı. Diyabete bağlı gelişmiş komplikasyonların tanılarına endokrinoloji uzmanı tarafından takiplerinde kullanılan hastane kayıtlarından ulaşıldı. Tüm hastaların dermatolojik muayeneleri yapıldı ve gerekli tanısal testler uygulandı. Hastaların ADE genotipleri PCR (polymerase chain reaction- polimeraz zincir reaksiyonu) yardımı ile belirlendi.

Diyabetik ayak düşük öğrenimli ($p=0.02$) ve erkek hastalarda ($p=0.05$) daha sık saptandı. Diyabetik ayak ile diyabet komplikasyonlarından nöropati ($p=0.0002$), retinopati ($p<0.0001$), nefropati ($p<0.0001$) ve impotans ($p=0.0001$) arasında anlamlı ilişki bulundu. Dermatolojik muayene sonucuna göre 313 hastada (%98,43) en az bir deri bulgusu ve en sık mantar enfeksiyonları saptandı (%50,31). Sadece onikomikozu olan hastalarda diyabetik ayak sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.03$). Diyabetik bülü olan hastalarda diyabetik ayak görülmesi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.03$).

Hastaların ADE genotip dağılımları DD 114 (%35,85), ID 148 (%46,54) ve II 56 (%17,61) olarak tespit edildi. Allel dağılımları D alleli için 376 (%59,12) ve I alleli için 260 (%40,88) şeklinde gözlemlendi. Kadın hastalarda DD genotipi ($p=0.02$) ve D alleli ($p=0.007$) anlamlı olarak daha yüksekti. Deri bulguları ile ADE gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Diyabetik retinopati ile D alleli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.03$).

Sonuç olarak çalışmamızın verileri, diyabetli hastalardaki deri bulgularının gelişmiş komplikasyonlar açısından uyarıcı olabildiğini göstermektedir. Diyabetik ayak gelişiminden önce yatkınlık yaratan durumların erken tedavisi gerekmektedir. Diyabetli hasta takibinin yapıldığı merkezlerde çalışanların, dermatolojik muayenenin önemi konusunda bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, anjiyotensin dönüştürücü enzim, polimorfizm, onikomikoz, diyabetik ayak

SUMMARY

Association between angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism with onychomycosis and diabetic foot in type 2 diabetes mellitus patients

Dr. Sinem KORKMAZ

Type 2 diabetes mellitus (DM), which has a high morbidity and mortality rates as a result of its complications, has an increasing incidence. The question if the gene polymorphisms predispose diseases is still being investigated. There are many studies in the literature searching the association between complications of diabetes and angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion (I) / deletion (D) polymorphism.

The purpose of this study is to evaluate the potential impact of ACE I/D polymorphism in diabetic foot development of diabetic patients with presence of the skin manifestations, especially onychomycosis.

180 male (56.60%) and 138 female (43.40%), totally 318 patients were included in the study. Patient's mean age was $58,73 \pm 9,67$. Demographic data, concomitant medication, risk factors associated with onychomycosis were questioned. Diagnosis of advanced complications due to diabetes, had been obtained from the follow-up endocrinology specialist hospital records. All patients underwent dermatological examination and appropriate diagnostic tests were performed. The ACE genotypes of the patients were detected with PCR (polymerase chain reaction) -based technique.

Diabetic foot were more frequent in lower educated ($p=0.02$) and male patients ($p=0.05$). Diabetic neuropathy (0.0002), retinopathy ($p<0.0001$), nephropathy ($p<0.0001$) and impotence ($p =0.0001$) were significantly correlated with diabetic foot. On dermatological examination, 313 patients (98.43%) had at least one cutaneous manifestation and the most common diseases were fungal infections (50.31%). The frequency of diabetic foot was significantly higher in patients just with onychomycosis ($p=0.03$). Frequency

of diabetic foot in patients with diabetic bullae was statistically significant ($p=0.03$).

The distribution of patients by means of ACE genotypes were as follows: DD genotype 38,85 % (n=114), ID genotype 46,54% (n=148) and II genotype 17,61% (n=56). Allel distribution was %59,12 (n=376) for allel D and 40,88% (n=260) for allel I. DD genotype ($p=0.02$) and allel D ($p=0.007$) was significantly higher among female patients. Our study failed to establish a significant relationship between skin findings fo diabetic patients and ACE gene polymorphism. However a significant relation was found between diabetic retinopathy and presence of allel D ($p=0.03$)

As a whole our study implicates that skin findings in diabetic patients can accompany severe complications of diabetes. Early treatment of predisposing factors is imperative before development of diabetic foot. Clinicians who are taking care of diabetic patients should be educated and vigil about the importance of dermatologic examination.

Key words: Diabetes mellitus, angiotensin converting enzyme, polymorphism, onychomycosis, diabetic foot

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) toplumda yüksek prevalansa sahip, mortalite ve morbiditelere yol açan, yaşam kalitesini bozan, multifaktöriyel, önemli bir metabolik hastalıktır. Diyabetli hastaların %30-71'inde hastalıkları süresince DM ile ilişkili deri bulguları ortaya çıkmaktadır (1,2).

Diyabetik hastaların %15-25'inde ayak ülserasyonları meydana gelebilmektedir (3). Ülserasyonların gelişiminde periferik vasküler hastalık, periferik nöropati, aşırı basınç yüklenmesi ve üzerine eklenen infeksiyonlar sorumludur (2-4). Diyabet varlığında ayak ülserasyonu ile ilişkili faktörler arasında; önceki ayak ülserasyonu, alt ekstremitte amputasyonu öyküsü, 10 yıldan uzun süreli diyabet varlığı, görme keskinliğinde azalma, onikomikoz varlığı ve zayıf glisemik kontrol bulunur. Diyabetik ayak ülserasyonlarına bağlı ekstremitte amputasyonları işgücü kaybı ve yüksek maliyete neden olmaktadır (3-5).

Anjitenin dönüştürücü enzim (ADE), renin-anjiotensin sisteminde bulunur ve inaktif durumdaki anjiotensin 1 (AT1)'in aktif olan anjiotensin 2 (AT2)'ye dönüşümünde katalizördür. Serum ve doku ADE miktarı ADE genindeki insersiyon (I)/ delesyon (D) polimorfizmi ile belirlenir (5). ADE I/D polimorfizminin, DM ve diyabete bağlı özellikle mikrovasküler komplikasyonla ilişkili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (6-15).

Bu çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda, daha önce literatürde araştırılmamış olan, onikomikoz ile diyabetik ayak varlığının ADE gen polimorfizmi ile olası ilişkisi ve diğer risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus (DM); pankreastan salgılanan insülin hormonunu eksikliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki değişikliklerle karakterize, multifaktöriyel, sistemik, yüksek prevalansa sahip metabolik bir hastalıktır (1,2). 2000 yılında dünyada diyabetli 171 milyon insan saptanmış olup, 2030 yılında bu sayının 366 milyona yükselmesi beklenmektedir (16). DM prevalansı gelişmekte olan ülkelerde %2,5 iken, ülkemizde %7,2 olarak bildirilmektedir (17,18).

Diyabet etiyolojik olarak; tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel DM ve DM'nin diğer spesifik tipleri olarak sınıflandırılır (19). Tip 1 DM, pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile ortaya çıkar. Etiyolojisinde genetik, otoimmünite ve çevresel faktörler bulunur ve mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanır. Daha çok çocukluk ve adolesan döneminde görülür. Tip 2 DM ise; insülinin etkisinde azalma veya bozulmuş beta hücre fonksiyonu sonucu ortaya çıkar. Diyabetli hastaların % 80'inden fazlası tip 2 DM 'dir. Genetik yatkınlık ve obezite tip 2 DM 'de belirgindir. Genellikle 40 yaşın üzerinde görülürken yaşla prevalansı artmaktadır. Her iki diyabet tipinde bulunan insülin düzensizliği ile hiperglisemi metabolik, vasküler, nöropatik ve immunolojik anormalliklere neden olur (1,3,17).

DM tanısı; açlık plazma kan şekerinin 126 mg/dl ve üzerinde olması ya da ağızdan verilen 75 gramlık glukoz yüklemesinden (oral glukoz tolerans testi) 2 saat sonra plazma şekerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması ile konulur (16).

DM'nin akut ve kronik komplikasyonları bulunmaktadır. Akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar durum iken, kronik komplikasyonları vasküler ve vasküler olmayanlar olarak ayrılabilir. Diyabette görülen kronik komplikasyonlar hipergliseminin süresi ile ilişkili olup, yaşam kalitesinde azalma, beklenen yaşam süresinde azalmaya ve belirgin morbiditelerin oluşmasına neden olurlar (16,19). Vasküler komplikasyonlar kendi içerisinde mikrovasküler ve makrovasküler olarak ayrılabilir (Tablo 1). Vasküler olmayan komplikasyonlar; gastroparezi, seksüel disfonksiyon ve deri değişiklikleri gibi

problemlerdir. Bu ayrılma çok kesin olmamakla birlikte bütün komplikasyonların gelişiminde çoklu patolojik süreçler söz konusudur (19).

Tablo 1: Diyabetes mellitusun vasküler komplikasyonları.

Mikrovasküler	Makrovasküler
Retinopati	Koroner arter hastalığı
Nöropati	Periferik vasküler hastalık
Nefropati	Serebrovasküler hastalık

Deri bulguları diyabetli hastaların %30-71'inde saptanabilmektedir. Diyabetin seyri sırasında ortaya çıkabildikleri gibi tanı koydurucu ilk bulgu da olabilirler (2,17). Tip 1 DM ile tip 2 DM deri bulgularının prevalansı arasında fark bulunmamakla birlikte (20), tip 2 DM'de kötü glisemik kontrol ve yüksek Hemogloblin A1c (HbA1c) ile ilişkili olabileceği düşünülen, infeksiyöz lezyonlar daha sık görülür (2).

Hiperglisemiye bağlı çeşitli yapısal ve düzenleyici proteinlerde gelişen enzimatik olmayan glikolizasyon sonucu oluşan ileri glikolizasyon ürünleri kutanöz kollajenin enzimatik yıkımını ve asit çözünürlüğünü azaltır. Yapılan çalışmalarda glikolizasyonun son ürünlerinin diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (3).

Diyabetli hastalarda görülen deri bulguları etiyojisine göre dört gruba ayrılır (2,21);

1. Metabolik deri bulguları,
2. İnfeksiyöz (bakteriyel ve fungal) deri bulguları,
3. Diyabetin komplikasyonlarına bağlı (vasküler ve nöropatik) gelişen deri bulguları ve diyabetik ayak,
4. Diyabet ile ilişkili deri bulguları.

Metabolik Deri Bulguları

Jeneralize pruritus, ilerlemiş DM bulgusu olabilir (21). Nefropatisi olan hastalarda kserozis sık görülebileceğinden, buna bağlı pruritus gelişebilir (22).

Erüptif ksantomlar, gluteallerde ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülen kırmızımsı-sarı renkli asemptomatik papüllerdir. Hipertrigliseridemi ile ilişkili olup, diyabetin kontrol altına alınması ile 6-8 haftada iyileşir (3).

El, ayak parmaklarında daha belirgin olarak izlenen, derinin sarımsı renk değişikliği olarak kendisini gösteren karotenemi, beta-karotenin A vitaminine dönüşüm yetersizliğine bağlı olarak serum seviyesinin bozulması ve kollajenin enzimatik olmayan glikolizasyonu sonucu ortaya çıkar (2,23).

İnfeksiyöz Deri Bulguları

Deri infeksiyonları diyabetli hastaların %20-50'sinde görülmektedir (1). DM 'li hastalar, diyabeti olmayan hastalara göre bakteriyel ve fungal infeksiyonlara daha yatkındırlar (24). Hiperglisemi ve ketoasidozun etkisi ile immün sistemdeki hücrelerin kemotaksis, adezyon, fagositoz ve bakterisidal etkinlikleri azalır (3). İnfeksiyonlara yatkınlığı arttıran diğer faktörler arasında; bozulmuş mikrosirkülasyon, hipohidro, periferik vasküler hastalık, periferik nöropati bulunmaktadır. Benzer faktörler diyabetli hastalarda zayıf yara iyileşmesine de neden olmaktadır. Diyabetli hastalarda görülen deri infeksiyon

Bakteriyel İnfeksiyonlar

Diyabetli hastalara sık görülen kutanöz bakteriyel infeksiyonlar; *Staphylococcus aureus* ve β hemolitik streptokoklar tarafından oluşturulan impetigo, follikülit, fronkülozis, karbonkül, ektima, sellülit ve erizipeli içermektedir. Diyabetli hastalarda erizipel sıklıkla büllöz lezyonlar, diyabetik gangren ve nekrotizan fasiitise yol açabilir (2,21). Nekrotizan fasiit bakteriyel infeksiyonun yumuşak dokudan fasyaya kadar ilerlemesi ile oluşur. Taşikardi, lökositoz, belirgin hiperglisemi ve asidoz gibi sistemik belirtiler gösterebilir. *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, anaerob streptokoklar ve *Bacteroides* gibi etkenlerin bir arada olmasıyla sıklıkla polimikrobiyaldir (1). Son yıllarda daha iyi diyabetik kontrol ile diyabetli hastalarda bakteriyel infeksiyonlara daha az rastlanmaktadır. DM'li obez hastalarda eritrazmanın sıklığı artmaktadır (2). *Corynebacterium minutissimum*'un yol açtığı yüzeysel deri infeksiyonu olan eritrazma, aksilla, inguinal gibi kıvrımlı bölgelerde görülen kaşıntılı kırmızı-kahverengi yamalar şeklinde başlar. Günde 4 defa oral olarak alınan 250 mg. eritromisin tedavisi ile 14 gün içinde geriler (1). *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden

olduğu, özellikle yaşlı diyabetik hastalarda, nadir görülen malign eksternal otit, dış kulak yolunda ağrı, işitme kaybı, pürülan akıntı ve yüzde tek taraflı şişlik şeklinde başlar, ilerleyerek sellülit, kemik iltihabı, sinir hasarı ve menenjitte neden olabilir (2,3,21).

Fungal İnfeksiyonlar

Diyabette görülen fungal infeksiyonlar olarak kandidiazis ve dermatofitozlar öne çıkmaktadır. Dermatofit olmayan, kflere bağlı fungal infeksiyonlar daha seyrek görülür (3,17). Diyabetlilerde, normal populasyon ile benzer sıklıkta görülen, en sık dermatofit etkeni *Tricophyton rubrum* iken ikinci sıklıkta *Tricophyton mentagrophytes*'dir (25).

Yetersiz diyabet kontrolü oral mukozada, anogenital bölgede ve tırnak ile vücut kıvrımlarında *Candida albicans* kolonizasyonunu arttırmaktadır (1,21). Buna bağlı olarak angular stomatit, kadınlarda vulvovajinit, erkeklerde balanit ve fimozis, paronişi, kandidiyal onikomikoz ve intertrigo oluşabilmektedir. Diyabetli hastalarda ayak parmak araları ve tırnaklarda dermatofitlerden sonra, %5-17 oranları arasında, ikinci sıklıkta görülen infeksiyon etkenidir. Tedavi, topikal antifungal ve oral flukonazol uygulaması ile kan şekerinin düzenlenmesini içerir (17,21).

Yzeyssel fungal infeksiyonları ve tırnakta mantar üremesini kolaylaştıran faktörler arasında; ileri yaş, immunsüpresif durumlar (diyabet, HIV, AIDS, transplant alıcıları), immunsüpresif tedaviler (rneğin kortikosteroid, antibiyotik kullanımı), periferik vasküler hastalık, ailede onikomikoz öyküsü, kapalı ayakkabı kullanımı, hareketli fiziksel aktiviteler, yüzme havuzu ve halka açık banyo kullanımı bulunur (26).

Onikomikoz, tüm kutanöz mantar infeksiyonlarının %30'unu oluştururken, tüm tırnak sorunlarının %50'sidir (27). Yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar diyabetli hastalarda onikomikozun, diyabetli olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (26). Diyabetli hastaların üçte birinde tinea pedis ve/veya ayak başparmak onikomikozu bulunur (25).

Diyabetli hastalarda onikomikoz gelişimini kolaylaştıran faktörler arasında retinopati, periferik nöropati, periferik dolaşım bozukluğu, yaş, aile hikayesi ve immunspresan ilaç kullanımı bulunur. DM'lilerde onikomikoz gelişimi erkek cinsiyet ve ileri yaşın varlığı ile de ilişkilidir. Erkek hastalarda, kadın hastalara göre

risk üç kat artmıştır (27). Diyabetin süresi arttıkça onikomikozun şiddeti de artmaktadır (26).

Diyabetli hastaların ayaklarında azalmış his kaybı, travmaların fark edilmesini güçleştirir. Tırnak ve tırnak matriksinde hasar gelişmesi ile mantar elemanlarının girişi kolaylaşır (27). Mantar infeksiyonuna bağlı olarak tırnak kalınlaşıp distrofiye uğradığında travmanın etkisiyle bakteriyel ajanların girişine ve subungual ülserasyon gelişimine neden olabilir. Onikomikozun diyabetli hastalar için önemi ise, yapılan çalışmalarda onikomikozu olan diyabetli hastalarda, olmayan hastalara göre sekonder infeksiyon, gangren ve/veya diyabetik ayak gelişimi açısından risk oluşturmasıdır (28,29). Diyabetli hastaların ayaklarında sekonder infeksiyon gelişimi %6 iken, onikomikoz varlığında %15'dir. Benzer şekilde gangren gelişim ve/veya diyabetik ayak gelişimi riskini 3 kat arttırmıştır (27). Onikomikozun erken tedavisi bu risklerin azaltılması açısından önemlidir.

Onikomikoz tedavisinde terbinafin, itrakonazol ve flukonazol etkinlikleri gösterilmiş ajanlar olmakla birlikte içlerinde terbinafin en etkilisidir. Diyabetli hastaların onikomikoz tedavisinde, bu üç ajanın *in vitro* etkinliği açısından aralarında fark saptanmamıştır (25).

Diyabetin Komplikasyonlarına Bağlı (Vasküler ve Nöropatik) Gelişen Deri Bulguları ve Diyabetik Ayak

Mikroanjiopati ve makroanjiopati diyabetteki deri bulgularına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (3).

DM'lu hastaların tümünde olan kapiller bazal membran kalınlaşmasının yanı sıra, enzimatik olmayan glikolizasyon nedeni ile esnekliği bozulmuş membrana sahip eritrosit hücrelerinin dokuya geçişleri kısıtlanır. Bunun sonucunda mikrosirkülasyon yavaşlar (2). Mikroanjiopatiye bağlı olduğu düşünülen deri bulguları arasında; diyabetik dermopati (DDP), erizipel benzeri eritem, nekrobiyozis lipoidika diyabetikorum (NLD), diyabetik rubeozis ve diyabetik ayak bulunur (2,21).

DDP; tibia ön yüzlerinde bulunan, asemptomatik, birkaç milimetre boyutlarında, hiperpigmente, atrofik maküllerdir. Diyabetli hastaların %12-55'inde görülmesi ile diyabetin en sık deri bulgusudur (24,30). Normal popülasyonda da görülebilmekle birlikte sayısının dört veya daha fazla olması diyabet için anlamlıdır (31). DDP'nin insidansı beraberindeki diyabete bağlı mikroanjiopatik komplikasyon sayısı ile

orantılı olduğu gibi, varlığı diyabetli hastalardaki koroner arter hastalığı ile ilişkilidir (30). DDP tedavi gerektirmez (2).

Erizipel benzeri eritem; yaşlı hastalarda, küçük damarların yetersizliğine bağlı gelişen bacak ve ayaklardaki keskin sınırlı kırmızı alanlardır (21).

NLD; diyabetin spesifik deri bulgusu olarak kabul edilir. Diyabetli hastalardaki insidansı %0,3-1,6 arasında bulunur. Pretibiyal bölgede eritemli papül ve plaklar şeklinde başlayıp genişledikçe ortalarında telenjiektazilerin bulunduğu deprese sarı-kahverengi renkli yamalar halini alırlar. NLD, DM'nin diğer kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, nörolojik disfonksiyon ile birlikte görülebilmektedir. En önemli komplikasyonu bacakyerleşiminde %13-35 oranında görülen ülserasyondur. Tedavisi genellikle konservatif olmakla birlikte topikal kortikosteroidler ve intralezyonel steroid enjeksiyonları uygulanabilir (2,3).

Diyabetik rubeozis; fonksiyonel mikroanjiopatinin prototipidir. Uzun süreli diyabette yüz, boyun ve üst ekstremitelerde özellikle el ve ayaklardaki süperfisyel venöz pleksusun genişlemesi sonucu ortaya çıkan kronik bir bulgudur. Retinal damarlardaki genişlemenin kanıtı olarak kabul edilebilmektedir. Kan şekeri regülasyonu ile gerileyebileceği gibi, vazodilatasyona neden olan etkenlerle artabilir (2,21).

DM'li hastalarda LDL ve VLDL kolesterol seviyelerinin artması makroanjiopati için risk faktörüdür. Alt ekstremitelere giden büyük damarların ateroskleroz nedeniyle oklüzyona uğraması sonucunda makroanjiopati gelişir. Bu damarların periferik nabız dolgunluklarında azalma, tıkanıklığın distalindeki deri bölgelerinde atrofi, soğukluk, solukluk, kıl kaybı ve tırnaklarda distrofi meydana gelir (2,21,24). Periferik nöropati ve mikroanjiopatinin varlığıyla, minör travmalar sonucu sekonder infeksiyonların lezyonlu bölgeye yerleşmesi ile diyabetik ayak ülserleri meydana gelir.

Nöropati, uzun süreli hastalığı olan diyabetli hastaların yaklaşık %50'sinde gelişir. En sık distal simetrik polinöropati şeklinde olup distal duyu kaybı şeklinde görülür (19). Duyusal nöropatinin tipik bulguları; ağrı ve ısı kaybının azalması, parestezi ve yanma hissidir. Diyabetli hastalarda daha az sıklıkla santral otonom nöropati de görülebilir. Otonom nöropatinin deri belirtiler arasında terlemede azalma, kserozis, eritem, ödem ve atrofi ile birlikte periferik hiperemi bulunur (2). Bu komplikasyonun geliştiği ekstremitelerin ısısı normal olabilir. Hasta eğitimleri sırasında periferik vasküler hastalık olmaksızın otonom nöropati gelişmiş hastaların,

ılık fakat ağrıya duyarsız ekstremitelerinin travma ve beraberindeki ülserasyonlar açısından riskli olduklarına inanmaları güç olabilir (5).

Diyabetli hastaların %15-25'inde ayak ülseri gelişir. Diyabetik ülser gelişim sürecinde pek çok faktör rol alır. Periferik nöropati etkisi ile basınca karşı duyarsızlaşan alanlarda ayak deformiteleri (Charcot artropati) ile tekrarlayan minör travmalara karşı hissizlik gelişir. Periferik propriosepsiyonda bozulma, motor ve duyuşsal nöropati nedeniyle ayakta oluşan yapısal değişiklikler kallus oluşumuna zemin hazırlar. Kallus gelişimi, alttaki dokunun ve kemik çıkıntıları üzerindeki yapıların yıkımına neden olarak ülser ile sonuçlanır. Ülser oluşuktan sonra, diyabetteki nöroinflamatuvar yolakta değişiklikler ve periferik vasküler hastalık nedenleriyle iyileşme güçleşir (3,19).

Diyabet zemininde ayak ülserasyonu gelişimi ile ilişkili faktörler arasında; önceki ayak ülserasyonu veya alt ekstremitte amputasyonu, uzun süreli diyabet (>10 yıl), görme keskinliğinin azalması, onikomikoz varlığı ve zayıf glisemik kontrol bulunur (3,15). Duyusal nöropati gelişmemiş diyabetliler ile karşılaştırıldığında, diyabetli hastalarda nöropatinin olması ülserasyon gelişimini yedi kat arttırmaktadır (5).

Diyabetik ayak ve bacak ülserleri yumuşak doku infeksiyonları, osteomyelit veya amputasyon ile sonlanabilir. Diyabetik ayak ülserasyonu gelişmiş hastaların %14-24'ünde ekstremitenin amputasyonu gerekmektedir. Travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının en sık nedeni diyabetik ülserasyondur (3,19). Dolayısı ile diyabetik ayak ülserasyonlarına neden olan etkenlerin önlenmesiyle, olası amputasyon riskinin önüne geçilebilir.

Diyabet ile İlişkili Deri Bulguları

Diyabet ile ilişkili deri bulguları arasında; akantozis nigrikans (AN), diyabetik bül (DB), dissemine granüloma annulare, diyabetik deri kalınlaşması, perforan dermatoz bulunur (2,21).

AN; daha sık aksilla ve ense olmak üzere vücut kıvrım yerlerinde görülen, hipertrofik, hiperpigmente ve kadifemsi asemptomatik plaklar ile karakterizedir (1). Plakların üzerinde akrokordonlar bulunabilir. İnsülin direncinin bir belirtisi olarak kabul edildiği gibi, iç organ maligniteleri, kortikosteroid, nikotinic asit ve östrojen

tedavisi sonrasında da gelişebilir. Tedavi genellikle etkisizdir. Bazı obez hastalarda kilo kaybı ile AN'de düzelme görülebilir (1-3).

DB; özellikle ileri yaşlarda, alt ekstremitelerde, kendiliğinden oluşan, subepidermal yerleşimli, nedeni bilinmeyen, diyabetin nadir görülen bir deri bulgusudur (3,23,24). Tedavisi yara bakımı şeklindedir ve 2- 5 hafta içerisinde, nadiren iz bırakacak şekilde, iyileşir. DB için esas önemli olan, büllöz hastalıklardan ayırımının sağlanmasıdır. Bunun için histopatolojik incelemeler ve porfirin metabolizmasına yönelik tetkikler yapılabilir (3).

Dissemine granüloma annulare; klinikte en sık, ortası soluk, anuler, papüller ve plaklar ile karakterize, lokalize formu görülür iken, diyabetli hastalarda dissemine veya perforan formları daha sık görülür. Bu hastalarda, kendiliğinden iyileşebilen lokalize formunun aksine, kronik ve tekrarlayıcı niteliktedir (2,3).

Diyabetik deri kalınlaşması; skleroderma benzeri deri lezyonları (mumsu deri), skleroderma adultorum ve ölçülebilir deri kalınlaşması olarak üç formda bulunur. Skleroderma benzeri deri lezyonları daha çok tip 1 DM'de görülür. Diyabetin süresi ve mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Palmar ve interfalangeal yüzeydeki derinin enzimatik olmayan glikozilasyondan etkilenecek skleroza uğraması, çevresinde bulunan eklem hareketlerinde kısıtlılık meydana getirir. Skleroderma adultorum ise daha sık tip 2 DM'li obez orta yaşlı kadın hastalarda, sırtta ve boyunda, ağrısız, indürasyon gösteren deri kalınlaşmaları şeklinde görülür. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkisi henüz saptanamadığı gibi, etkili bir tedavisi de yoktur (2,3,23).

Perforan dermatoz; ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, ortalarında keratin tıkaçlar bulunan papüller şeklinde görülür. Genellikle ileri dönem diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda gelişmektedir (2,3,17).

Tip 2 DM etiopatogenezine yeniden dönecek olursak, genetik faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Monozigot ikiz çalışmalarında birliktelik görülme oranının %100'e yakın olması bunu desteklemektedir (32). Bireysel olarak değerlendirildiğinde, tip 2 DM riskinin saptanması hastalığın önlenmesi ve tedavi yöntemlerinin düzenlenmesi açısından önemlidir.

ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) GEN POLİMORFİZMİ

Bireyler arasında fenotipik farklılıkların saptanmasında genomik varyasyonların en büyük kaynağı tek nükleotid polimorfizmleridir (TNP: single-nucleotide polymorphisms-SNPs). TNP'ler, hücre proteinlerinde nitelik ve nicelik değişiklikleri ile fonksiyonel farklılıklara neden olurlar (33). Bu farklılıklar ilaç yanıtlarında değişim ve hastalık fenotipi ile sonuçlanır (34).

Tip 2 DM ile ilişkisi en fazla araştırılan genlerden biri ADE kodlayan gendir (7). ADE geni 17. kromozom üzerine yerleşmiştir ve polimorfizm, 287 baz parçasından oluşan *Alu* tekrarının intron 16 içinde varlığı insersiyon veya delesyon ile belirlenir. ADE polimorfizminde delesyon (D) ve insersiyon (I) alleli olmak üzere iki allel ve DD, DI ve II olmak üzere üç genotip belirlenmiştir (35). DD genotipine sahip bireylerdeki ADE aktivitesi, ID ve II genotiplilere göre daha fazladır (6,8,11,35). ADE gen polimorfizmi ile tip 2 DM gelişimi arasında ilişkisine yönelik araştırma sonuçları etnik ve coğrafi farklılık göstermektedir (7,32).

Plazma ve doku ADE miktarı, ADE genindeki I/D polimorfizmi ile belirlenir (35). ADE, AT1'in AT2'ye dönüşümünde katalizör olarak görev alır ve kan basıncının düzenlenmesinde, elektrolit dengesinin sağlanmasında, fibrinolizde, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunda önemli bir yere sahiptir (36). AT2, AT1 reseptörünün uyarılmasını sağlayarak hem doğrudan, hem de endotelin salınması ve sempatik tonusun artışı ile dolaylı olarak vazokonstrüksiyon sağlar. ADE aynı zamanda lokal olarak sentezlenen bradikininini metabolize eder ve buna bağlı salınan nitrik oksitin azalmasına neden olarak vazokonstrüksiyonu artırır (35). Tüm bu etkilerin sonucunda iskemi ve buna bağlı komplikasyonların gelişimi hızlanır.

Tip 2 DM'de komplikasyon gelişimi ile ADE gen polimorfizmi arasında ilişki hakkında pek çok çalışma bulunmakla birlikte sonuçlar (Tablo 2) çelişkilidir. Diyabetik retinopati (6,10,36), nöropati (6,8,9,12), nefropati (6,9,37,38), periferik vasküler hastalık (12) gelişimi, hastalık şiddeti ve tedavilere yanıt (37,39) ile gen polimorfizmi arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

Bu çalışma ile tip 2 DM'li hastalarda, daha önce literatürde ilişkisi araştırılmamış olan onikomikoz ile diyabetik ayak gelişiminin ADE gen polimorfizmi ile ilişkisine bakılması ve ilgili risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Onikomikoz ile gen polimorfizmi ilişkisinin bilinmesi onikomikoza bağlı diyabetik ayak oluşumunu engellenmesi, genetik yatkınlığı olan hastaların onikomikoz ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan korunması açısından önem taşıyabilir.

Tablo 2: ADE I/D gen polimorfizmi ile DM komplikasyonları ilişkisinde literatür sonuçları

Komplikasyon	Yazar, yayın yılı	Ülke	Komplikasyonlu hasta sayısı	ADE polimorfizmi ilişkisi
Retinopati	Değirmenci ve ark. (6), 2005.	Türkiye	57	DD ve ID ile retinopati şiddeti diyabetin süresine bağlı
	Araz ve ark. (9), 2001. Matsumoto ve ark. (10), 2000.	Türkiye Japonya	120 120	(-)* DD ve D ile ilerlemiş retinopati
Nefropati	Değirmenci ve ark. (6), 2005	Türkiye	47	DD ile kreatinin klirensi diyabet süresi ile ilişkili
	Ergen ve ark. (11), 2004.	Türkiye	25	Sağlıklı kontrollere göre DM'lu hastalarda DD ile ilişkili
	Araz ve ark. (9), 2001.	Türkiye	Mikroalbuminüri (+):38 Mikroalbuminüri (+):52	(-)*
	Felehgari ve ark. (37), 2011.	İran	Mikroalbuminüri (+):68	DD ile artmış risk
	Al-Harbi ve ark. (38), 2011.	İran	110	D alleli ile sağlıklı kontrollere göre artmış risk
	Nikzamir ve ark. (14), 2009.	İran	Mikroalbuminüri (+):129 Mikroalbuminüri (+):48	D alleli ile şiddeti ilişkili
	Manea ve ark. (39), 2005. Kimura ve ark. (40), 1998.	Romanya Japonya	72 98	D alleli koruyucu (-)*
Nöropati	Değirmenci ve ark. (6), 2005.	Türkiye	65	ID risk faktörü, II koruyucu
	Stephens ve ark. (8), 2006.	İngiltere	173	D alleli kadınlarda riskli
	İto ve ark. (12), 2002.	Japonya	21	D alleli koruyucu
Periferik vasküler hastalık	Thomas ve ark. (13), 2003.	Çin	194	DD riskli
	Tseng ve ark. (41), 2002.	Çin	45	(-)*
	Kimura ve ark. (40), 1998.	Japonya	Makrovasküler: 56 Periferik arter hastalığı: 21	DD ile makrovasküler komplikasyonda artmış risk

*: Komplikasyon ile ilişki bulunmamış.

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGULARIN SEÇİMİ

"Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında onikomikoz ve diyabetik ayak gelişimi ile anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) gen polimorfizmi arasındaki ilişki" isimli tez çalışmamız için, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'na 16.09.2010 tarih ve 04 sayılı kurul kararı ile çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı.

01.12.2010-05.08.2011 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıkları ile Dahiliye Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniklerine başvuran ve /veya servislerinde yatmakta olan tip 2 DM tanısı almış hastalar dahil edildi. Katılan her hastaya, çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" dolduruldu ve imzalandı.

Çalışmaya katılan 344 hastanın demografik sorgusu ve dermatolojik muayenesi yapılarak hasta formu (Ek-1) dolduruldu ve hastaların onayı alınarak fotoğraflandı. ADE gen polimorfizmi için kan vermeyi kabul etmeyen hastaların çalışmadan çıkarıldı. Toplam 318 hastada diyabete bağlı oluşan komplikasyonlar, endokrin hastalıkları uzmanı tarafından yapılan takiplerde tutulan kayıtlar incelenerek belirlendi.

Hastaların mantar hastalığına yönelik aldıkları tedavi durumu; sistemik tedavi için son 2, topikal tedavi için son 1 yılda kullanımları ve birlikte kullanım durumunda ise sistemik tedavi süresi göz önünde olacak şekilde değerlendirildi. Bu süreleri aşan geçmiş tedavilerde hastalar tedavi almamış kabul edildi.

MİKOLOJİK VE WOOD IŞIĞI İLE DEĞERLENDİRME

Çalışmaya katılan tip 2 DM'li hastaların yapılan muayeneleri sonucunda, klinik olarak mantar düşünülen lezyonlu alanlarından ışık mikroskopunda direkt bakı yapabilmek için örnekler alındı. Hastalıklı bölge %70'lik alkol ile silinip, küretle kazınarak örnekler alındı ve 1-2 damla %10'luk potasyum hidroksite (KOH) maruz bırakılarak, oda sıcaklığında ve nemli bir ortamda yaklaşık yirmi dakika bekletildi.

Mikroskopta 10'luk ve 40'luk büyütmelemlerde incelendi. Mantar elemanlarının görülmesi durumunda 'direkt inceleme mantar testi pozitif' olarak değerlendirildi. Mantar elemanlarının görülmediği ve 'direkt inceleme mantar testi negatif' değerlendirilen hastalardan, klinik şüphenin devam etmesi durumunda birer hafta ara ile toplamda en fazla üç sefer olmak üzere, lezyonlu bölgelerinden yeni örnekler alındı ve örnekler aynı işleme tabi tutuldu.

Ayak parmak arasında (APA) maserasyonu veya kıvrım yerlerinde eritemli skuamlı yamaları olup, KOH direkt mantar incelemesi negatif saptanan hastaların lezyonlu alanlarına Wood ışığı ile bakıldı. Kiremit kırmızısı refle saptanan hastalara 'eritrazma' tanısı, yeşil-sarı refle saptanan hastalara 'pityriazis versikolor' tanıları koyuldu.

KAN ÖRNEKLERİ

Hastalardan EDTA içeren tüplere 5 cc venöz kan örnekleri alınarak analiz aşamasına kadar - 20 °C'de saklandı. Toplanan kan örnekleri, ADE I ve D allel frekanslarının saptanması için, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında analiz edildi.

ADE GENOTİPLEMESİ

DNA izolasyonu, klasik Fenol-Kloroform ekstraksiyon yöntemi ile yapılmıştır (42). DNA izolasyonu için örnekler üzerine 10 ml. soğuk lizat (NH₄Cl, KHCO₃, EDTA) ilave edilerek santrifüj edildi. Elde edilen pellete 500 µl STE (NaCl, Tris, EDTA) tamponu, 1,25 µl proteinaz K, 100 µl SDS (Sodyum dedosil sülfat) ilave edilerek, 37°C de bir gün boyunca inkübe edildi. İnkübasyondan sonra karışımın üzerine eşit miktarda fenol koyularak karıştırıldı ve santrifüj edildi. Protein oluşumu fazla olduğunda ise fenol fazı tekrar edildi. Daha sonra Kloroform-İzoamil Alkol (24:1, 500:20 µl.) karışımından geçirilip santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant 1000 µl %100'lük soğuk etil alkol ve %40'luk 100 µl Amonyum asetat ilave edilerek alkol çöktürmesi yapıldı. Çöken DNA'lar üzerine % 70'lik 1 ml Soğuk etanol ilave edilerek pellet yıkandı. Spicvacta kurutulularak alkol uzaklaştırıldı ve elde edilen DNA, 250 µl steril distile suda çözdürüldü. Elde edilen ürünler %0,7'lik jel elektroforezde görüntülendi. Daha sonra DNA konsantrasyonu; 260 nm'deki optik yoğunlukta OD₂₆₀ değeri spektrofotometrede okunarak değerlendirildi.

ADE geni 16. intronunda I ve D allellerinin varlığını saptamak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanıldı. Bunu için Rigat ve ark. (43) tarafından tanımlanan, forward 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3', reverse ise 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3' ADE spesifik primerlerinin kullanıldığı yöntem tercih edildi. PCR 10x buffer, 1,5 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP ve IU Taq DNA polimeraz içeren toplam 50µl içinde gerçekleştirildi. PCR koşulları 2 dakika 94°C'de başlangıç denatürasyonu, denatürasyon, eşleşme ve uzama sırasıyla 94°C'de 30 saniye, 60°C'de 30 saniye ve 72°C'de 30 saniye şeklinde 35 döngü gerçekleştirildi. PCR ürünleri %2 agaroz jele yüklenerek elektroforez yapıldı. UVI jel dökümantasyon sisteminde jel görüntülenerek bant analizleri yapıldı. 190 bp bantlar DD, 490 pb II, 190 bp ve 490 pb ID olarak belirlendi.

DiĞER ÖLÇÜMLER

Tüm hastaların kan lipid düzeyleri antilipidemik ilaç kullanımı öyküsünden bağımsız olarak ölçüldü. Çalışmamızda son 1 ay içerisinde yapılmış ölçümler dikkate alındı. Bu ölçümlerde total kolesterol (TK) düzeyi 200 mg/dl'nin altında olan değerler "normal", 200 ila 239 mg/dl arasındakiler "sınırdaki yüksek" ve 240 mg/dl'nin üzerindeki değerler ise "yüksek" kabul edilerek hastalar 3 gruba ayrıldı.

Trigliserid (TG) düzeyleri <150 mg/dl "normal", 150 -199 mg/dl arası "sınırdaki yüksek", 200 – 499 mg/dl arası "yüksek" ve >500 mg/dl çok yüksek olarak kabul edildi.

Benzer şekilde hastaların diyabet tedavi modalitesi dikkate alınmaksızın tamamının hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyleri ölçüldü. Bu ölçümlerde son 3 ay içerisindeki değerler dikkate alındı. HbA1c düzeyleri 4 ila 6 arasında ölçülen hastalar "normal" olarak kabul edilirken geri kalan hastalar 6,01 -7,99 aralığı, 8 – 8,99 aralığı ve >10 olacak şekilde dört grupta kategorize edildi.

Bütün hastalar için vücut kitle indeksi (VKİ) Quetelet indeksi formülü kullanılarak hesaplandı. Bu ölçümlere göre VKİ <18,49 kg / m² hastalar "düşük kilolu", 18,5 – 24,9 kg / m² arasındakiler "normal kilolu", 25 – 29,9 kg / m² arasındakiler "kilolu" ve >30 kg / m² "obez" olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel hesaplamaları SPSS (Sürüm 16.0) ile yapıldı. Pearson ki-kare, Fisher'in exact testi ile korelasyon testleri kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sayısal değerler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan 344 tip 2 DM'li hastadan, ADE gen polimorfizmi için kan vermeyi kabul eden toplam 318 hastanın sorgusu, muayenesi, dosyalarının incelenmesi ve gen polimorfizm sonuçlarının değerlendirilmesi ile bulgulara ulaşıldı.

Çalışmaya 180 erkek (%56,60), 138 kadın (%43,40) hasta katılmıştı. Hastaların yaş aralığı 31 ile 85 arasında değişir iken, yaş ortalaması $58,73 \pm 9,67$ idi. 50-59 yaş arası 129 hasta (%40,57), 60-69 yaş arası 102 hasta (%32,08), 40-49 yaş arası 47 hasta (%14,78), 70-79 yaş arası 38 hasta (%11,95), 80-85 yaş arası 7 hasta (%2,20), 32-39 yaş arası 5 hasta (%1,57) vardı. Hastaların çoğunluğunu 50-59 yaş aralığı grubu oluşturuyordu.

Hastaların; 170'i (%53,46) ilkokul mezunu iken, 40'i (%12,58) lise mezunu, 39'u (%12,26) öğrenim almamıştı. Diğer hastaların 30'u (%9,43) ortaokul, 21'i (%6,60) yüksek okul, 17'si (%5,35) üniversite, biri (%0,31) köy enstitüsü mezunu idi. Ortaokul ve üzeri öğrenim durumları 'ileri öğrenim', kalanlar ise 'düşük öğrenim' olarak gruplandırıldı. Erkek cinsiyetteki hastaların daha ileri öğrenime sahip olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$).

Hastaların 151'i (%47,48) emekli ve 114'ü (%35,85) ev hanımı iken, 12'ser hasta (%3,77) çiftçilik ve diğer meslekler ile uğraşıyordu.

Soy geçmişinde birinci derece akrabalarında tip 2 DM öyküsü olan 163 (%51,26) hasta var iken, akrabalarında hiç öykü olmayan 85 (%26,73), bir ve ikinci derece akrabalarında DM olan 38 hasta (%11,95), 2. derece akrabalarında DM olan 30 hasta (%9,43) vardı.

112 hastanın sigara (%35,22) kullanım öyküsü vardı ve süreleri 1 ile 180 paket yılı arasında değişmekteydi. Ortalama paket yılı $36,92 \pm 28,07$ idi. Hastalar sigara içiciliklerine göre; kullanmayan, 1 ile 9 paket yılı arasında ve 10 paket yılı ve üzeri kullanan olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Sigara kullanımı sıklığının erkeklerde daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$).

Toplam 13 hastada (%4,09) ek hastalıkları nedeniyle ilaç kullanımlarına bağlı immunsupresyon durumu mevcuttu. 12 hastanın (%3,77) alkol kullanım öyküsü vardı ve süreleri 1 yıl ile 30 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama olarak $17 \pm 10,39$ yıl idi.

Diyabet süreleri yeni tanı ile 40 yıllık süre arasında değişmekteydi. 21 hastanın 1 yıldan kısa süreli tanısı vardı. 1 yıl ve üzeri DM tanılı hastaların ortalama tanı süresi $9,95 \pm 7,75$ yıldır. Tüm hastaların tanı sürelerini bir yıldan kısa süreli, 1-5 yıl arasında, 6-10 yıl arasında ve 10 yıldan uzun olmak üzere 4 gruba ayırdığımızda; hasta sayıları sırası ile 34 (%10,69), 97 (%30,5), 92 (%28,93) ve 95 (%29,87) olarak bulundu.

Hastaların 150'si (%47,17) sadece oral antidiyabetik (OAD) tedavi, 104'ü (%32,70) sadece insülin, 53'ü (%16,67) hem insülin hem de OAD tedavisi alıyordu. 11 hasta (%3,46) tedavisiz, diyet ile takip ediliyordu. İnsülin alerjisi 1 hastada (%0,31) gözlenmiş iken, 183 hastada (%57,55) alerji yoktu, 134 hasta ise (%42,14) henüz insülin kullanmamıştı. İnsülini en çok erkek hastaların kullanıyor olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.02$).

Hastaların boyları 130 cm ile 185 cm arasında değişirken, ortalaması $163,61 \pm 8,59$ cm idi. Kiloları 48 kg ile 157 kg arasında değişmekteydi. Ortalaması $81,05 \pm 15,04$ kg idi. Çalışmadaki hastaların VKİ 19,53 ile 53,07 arasında idi. Ortalama VKİ $30,38 \pm 5,49$ idi ve bu değeri 30'un üzerinde olan 158 hasta (%49,69) vardı. Çalışmadaki her iki hastadan biri obez sınıftaydı.

Cinsiyete göre baktığımızda, VKİ kadınlarda erkeklere göre daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.0001$). Bununla beraber öğrenim durumunun düşük olması ile VKİ'nin yüksek olması arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p=0.0007$). Yaş grupları ile VKİ arasında ilişki saptanmadı.

Hastaların 222'si (%69,81) normal, 74'ü (%23,27) sınırda yüksek, 22'si (%6,92) yüksek kolesterol grubunda idi. Trigliserid (TG) düzeyi ise 36 ile 1001mg/dl arasındaydı. Ortalama TG değeri $155,28 \pm 87,36$ mg/dl idi. Hastaların 177'si (%55,66) normal, 75'i (%23,58) sınırda yüksek, 64'ü (%20,13) yüksek, 2'si (%0,63) çok yüksek TG düzeyine sahip grupta idi.

Son 3 ay içinde bakılan HbA1c düzeyleri dikkate alındığında, hastaların değerleri 5,06 ile 16,56 arasında değişiyordu. Ortalaması $7,69 \pm 1,80$ idi. 180 erkek hastadan 12'sinin, 138 kadın hastadan 26'sının HbA1c değerleri normal iken, 10 ve üzeri değerlere sahip 25 erkek ve 11 kadın hasta vardı. HbA1c değeri yüksekliği ile erkek cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.004$). HbA1c değeri ile yüksekliği ile hastaların öğrenim durumları, DM tanı süresi ve diyabete bağlı komplikasyonların varlığı açısından istatistiksel olarak herhangi bir ilişki bulunamadı.

Kardiyovasküler hastalıklar açısından sorgulanan hastaların, toplam 88'inde olmak üzere; 57'si (%64,77) koroner anjiyografi, 35'er kişi (%39,77) akut myokard enfarktüsü ve koroner by-pass cerrahisi geçirmişti. 13 hastada (%14,77) kalp yetmezliği var iken, 4 hastada (%4,55) koroner arter hastalığı mevcuttu. 230 hasta (%72,33) ise kardiyovasküler hastalık öyküsü vermemişti.

318 hastada gelişmiş diyabet komplikasyonları ve ilişkili durumlara bakacak olursak; hipertansiyon 183 (%57,55), impotans 90 (%50), nöropati 126 (%39,62), venöz yetmezlik 109 (%34,28), kladikasyon 96 (%30,19), retinopati 82 (%25,79), nefropati 36 (%11,32), diyabetik ayak 27 (%8,49), geçirilmiş alt ekstremitte amputasyonu 16 (%5,03) ve özgeçmişinde serebrovasküler hastalık (SVH) ya da geçici iskemik atak (GİA) öyküsü 15 (%4,72) hastada saptandı. Hiçbir hastanın sorgusunda mukormikoz ve malign otitis eksterna yoktu.

Cinsiyete göre, komplikasyonlar içinde yalnızca diyabetik ayak varlığının erkek hastalarda daha sık saptanması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.05$).

Komplikasyon varlığının yaşlara göre dağılımı incelendiğinde yalnızca, ileri yaşta hipertansiyon görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Öğrenim durumları ile onikomikoz, kladikasyon, venöz yetmezlik, nöropati, retinopati ve nefropati varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Düşük öğrenim sahibi olma ile amputasyon ($p=0.05$), hipertansiyon ($p=0.04$), diyabetik ayak ($p=0.02$) ve SVO/GİA ($p=0.02$) varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda hastaların diyabet süresinin artması ile nöropati ($p<0.0001$), hipertansiyon ($p=0.001$), retinopati ($p<0.0001$), nefropati ($p=0.002$), impotans ($p=0.003$) komplikasyonları ve diyabetik ayak ($p=0.003$) varlığı açısından anlamlı ilişki saptandı. Diyabet süresi ile amputasyon, venöz yetmezlik, kladikasyon ve SVO/GİA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

VKİ ile diyabet komplikasyonları ilişkisinde yalnızca nöropati ve hipertansiyon ile ilişki bulundu. Düşük VKİ'li hastalarda nöropatinin daha az görülmesi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Yüksek VKİ'li hastalarda hipertansiyona daha sık rastlanıyordu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.06$).

TK değerleri yükseldikçe venöz yetmezlik, TG değerleri yükseldikçe de kladikasyon sıklığının artması istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla 0.005 ve 0.009). HbA1c yüksekliği ile diyabet komplikasyonlarından yalnızca

kladikasyon varlığı arasında ilişki vardı, ancak istatistiksel olarak doğrulanamadı (p=0.07).

İnsülin kullanan hastalarda ayak ülseri (p=0.04), impotans (p=0.001), diyabetik ayak, retinopati, nefropati, nöropati (hepsinin p<0.001) ve amputasyon (p=0.0001) komplikasyonlarının daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı idi. Amputasyon öyküsü olan tüm hastalar insülin kullanmaktaydı.

İmpotans varlığı ile diyabet komplikasyonları arasından; kladikasyon (p=0.0006), nöropati (p<0.0001), retinopati (p<0.0001), nefropati (p=0.004) ile diyabetik ayak (p=0.0001) ve amputasyon (p=0.01) ile anlamlı ilişki bulundu.

Diyabetik ayağı olan hastalarda, amputasyon varlığı anlamlı olarak daha sıklıkla (p<0.0001). Amputasyon geçirmiş 16 hastadan 15'inde diyabetik ayak vardı.

Diyabetik ayak ile nöropati (p=0.0002), retinopati (p<0.0001), nefropati (p<0.0001), venöz yetmezlik (p=0.04), impotans (p=0.001) ve SVO/GİA (p=0.009) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı.

Amputasyon öyküsü olanlarda nöropati (p=0.05), retinopati (p=0.04) ve nefropati (p=0.007) komplikasyonları anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta saptandı.

Hastaların yapılan dermatolojik muayenesi sonucunda, toplam 318 hastadan 313'ünde (%98,43) en az bir deri bulgusu saptandı. Hastalarda aynı anda birden çok bulgu olduğu düşünüldüğünde (Tablo 3); en az bir mantar infeksiyonu olan 189 (%59,43), akrokordon 144 (%45,28), kserozis 118 (%37,11), plantar eritem 75 (%23,58), bakteriyel infeksiyon 73 (%24,84), DDP 35 (%11,01), pedal ödem 33 (%10,38) hastada saptandı.

Mantar infeksiyonlarından onikomikoz 116 (%38,48), tinea pedis 99 (%31,13), intertrigo 59 (%18,55), diğer tinea tipleri 7 (%2,20), diğer kandidiazisler 4 (%1,26) hastada mevcuttu.

Bakteriyel infeksiyonlardan APA'da eritrazma 37 (%11,64), follikülit 29 (%9,12), vücutta eritrazma 7 (%2,20), erizipel ile trikomikozis aksillaris 1'er (%0,31) hastada görüldü.

DB ve pigmente purpura 18'er (%5,66), AN 11 (%3,46), vitiligo 10 (%3,14) hastada görüldü.

Diğer bulgulardan diyabetik rubeozis 8 (%2,52), NLD ve viral infeksiyon 5 (%1,57), periungual telenjiektazi 4 (%1,26), sarı tırnak ve ksantalesma 3'er (%0,94), erizipel benzeri eritem, diyabetik kalın deri ve gangren 2'şer (%0,63) hastada saptandı.

Viral infeksiyonlardan verruka vulgaris 4 (%1,26) ve zona zoster 1(%0,31) hastada görüldü.

Sarı deri, lipo/hipertrofi, dissemine granuloma annulare, reaktif perforan kollajenoz, porfiria kutanea tarda ve Buschke'nin sklerödem adutorumu ise hiçbir hastada gözlenmedi.

Muayenede diyabetten bağımsız saptanan deri bulguları; lipom 6 (%1,89) hastada olmak üzere, epidermoid kist, gingivitis, çok sayıda seboreik keratoz ile jinekomasti 1'er (%0,31) hastada saptandı.

Hastaların diyabet tanısına eşlik eden deri hastalıkları; dermatit (atopik, seboreik, kontakt olmak üzere) 7 (%2,20), ürtiker 5 (%1,57), psoriasis vulgaris ve Behçet hastalığı 4'er (%1,26), vaskülit ve pemfigus vulgaris 3'er (0,94), Buerger hastalığı, skatrisyel pemfigoid, liken planus 2'şer (%0,64), alopesi areata, hidradenitis süpurativa, eritrodermik ilaç reaksiyonu, fiks ilaç erupsiyonu, malign melanom, bazoselüler kanser, Takayasu arteriti, tromboflebit 1'er (%0,31) hastada görülmüştü.

Mantar infeksiyonları içinde en sık onikomikoz (%61,38) saptandı. Onikomikoz dışındaki mantar infeksiyonları tinea pedis (%52,38), intertrigo (%31,22), diğer tinea tipleri (tinea kruris 3, tinea korporis 2, tinea manuum ve tinea versikolor 1'er hastada) (%3,70) ve diğer kandidiazis infeksiyonları (oral ve vajinal kandidiazis 2'şer) (%1,06) şeklinde sıralanmaktaydı. Tinea pedisi olan bir hastaya tinea manuum ve tinea kruris, başka bir hastaya ise tinea kruris ve tinea korporis eşlik etmekteydi.

Bakteriyel infeksiyonlar içinde en sık APA'da eritrazma (%50,68) saptandı. Diğer bakteriyel infeksiyonlarının sıklık sıralaması follikülit (%39,73), vücutta eritrazma (%9,59), akut sellülit (%5,48), trikomikozis aksillaris ve erizipel (%1,37) şeklinde idi.

Viral infeksiyonlar içinde en sık verruka vulgaris (%80) görülmüştü.

Onikomikozu olan 116 (%38,48) ve sadece tinea pedisi olan 42 (%13,21) hasta vardı. Onikomikoz saptananlardan 57'sine (%49,14) tinea pedis eşlik ediyordu. Çalışmamızda yaklaşık her iki hastadan birinin ayağında fungal infeksiyon ve her dört fungal infeksiyonlu hastanın üçünde onikomikoz saptanmıştı.

Tinea pedisli 99 hastanın (%31,13); 61'inde mokasen tip (%61,61), 26'sında intertriginöz tip (%26,26) ve 6'sında inflamatuvar/büllöz tip (%6,06) saptandı. Mokasen ve intertriginöz 3 (%3,03), mokasen ve inflamatuvar 2 hastada (%2,02)

görülür iken, bir hastada (%1,01) intertriginöz ve inflamatuvar/büllöz tipte tinea pedis vardı. Hiçbir hastada ülseratif tipe rastlanmadı.

Tablo 3: Tip 2 DM’li 318 hastanın deri bulguları

Bulgu	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Mantar infeksiyonu	189	59,43
Onikomikoz	116	38,48
Tinea pedis	99	31,13
İntertrigo	59	18,55
Diğer tinea tipleri*	7	2,20
Diğer kandidiazisler**	4	1,26
Akrokordon	144	45,28
Kserozis	118	37,11
Plantar eritem	75	23,58
Bakteriyel infeksiyonlar	73	22,95
APA’ında eritrazma	37	11,64
Folikülit	29	9,12
Vücutta eritrazma	7	2,20
Akut sellülit	4	1,26
Erizipel	1	0,31
Trikomikozis aksillaris	1	0,31
DDP	35	11,01
Pedal ödem	33	10,38
DB	18	5,66
Pigmente purpura	18	5,66
AN	11	3,46
Vitiligo	10	3,14
Diyabetik rubeozis	8	2,52
NLD	5	1,57
Viral infeksiyonlar	5	1,57
Verruka vulgaris	4	1,26
Zona zoster	1	0,31
Periungual telenjektazi	4	1,26
Sarı tırnak, ksantalezma	3	0,94
Erizipel benzeri eritem, diyabetik kalın deri, gangren	2	0,63

*Tinea kruris, tinea manuum, tinea corporis, pityriasis versikolor.

**Oral ve vajinal kandidiazis.

En az bir tırnak bulgusuna sahip 131 (%41,19) hasta vardı. Bulgulardan en sık subungual hiperkeratoz olmak üzere 107 hastada (%81,68), diskolorasyon 54

(%41,22), longitudinal/transvers sırtlanma 37 (%28,24), total/proksimal distrofi 31 (%23,66), onikoliz 23 (%17,56) ve diğer (pitting, lökonişi, kerpeten tırnak, onikogrifoz, yağ damlası, hemoraji, pterijyum) bulgular 19 (%14,50) hastada gözlemlendi. 187 hastada ise (%58,81) herhangi bir tırnak bulgusu yoktu.

Onikomikozlu 116 hastanın 78'i erkek (%64,28), 38'i kadın (%32,76) cinsiyette idi. Erkek hastalarda onikomikozun daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$).

Cinsiyet farklılığı açısından değerlendirdiğimizde, onikomikozu olan erkek hastalarda nefropati varlığı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.03$). Bu gruptaki hastalarda deri bulgularından sadece AN daha sık görülüyordu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.06$).

Onikomikozlu kadın hastalarda öğrenim durumu daha düşük saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.06$). Bu hastalarda venöz yetmezlik, geçirilmiş sellülit ve pedal ödem daha sık saptandı (p değerleri sırası ile 0.08, 0.07, 0.06). Vücut eritrazmasının onikomikozlu kadın hastalarda daha sık olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$). Kadın hastalarda onikomikozun varlığı diğer deri bulgularına yatkınlık yaratmıyordu.

Diyabet süresi ve yaş grupları ile onikomikoz varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

HbA1c'si 6'nın üzerinde olan 281 hastanın 106'sında (%37,72) onikomikoz görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diyabet tedavi seçeneğine göre insülin kullanan hastalarda onikomikozun daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.01$).

İmmünpresyonu olan 13 hastadaki onikomikoz varlığı istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tinea pedis ve/veya onikomikoza yönelik tedavi sorgusunda toplam 42 hasta içerisinde; 10 hasta (%23,81) topikal ya da sistemik tedaviyi halen alırken, son bir yıl içinde 22 hasta (%52,38) topikal, son 2 yıl içinde 10 hasta (%23,81) sistemik tedavi almıştı. 276 hasta (%86,79) ise herhangi bir tedavi almamıştı. Son 2 yıl içerisinde herhangi bir tedaviyi almış bu hastalardan 17'sinde onikomikoz tespit edildi. Tinea pedisli ve/veya onikomikozlu toplam 158 hastaya baktığımızda, bunlardan yalnızca 42'sinin (%26,58) tedavi yönelimi olmuştu. 116 hasta (%73,42) ise muayenemiz sırasında tanı aldı ve hastaların tedavilerine başlandı.

Tinea pedis, onikomikoz ve diyabetik ayak gelişimi açısından risk faktörleri sorgulandığında; tırnakta şekil bozukluğu (distrofik tırnak) 116 (%36,48), düzenli spor alışkanlığı 91 (%28,62), ailede ayak mantar hastalığı (tinea pedis/onikomikoz) şüphesi 71 (%22,01), kallus 70 (%22,01), ayakta kaşıntı 68 (%21,38), tırnak travması öyküsü 43 (%13,52), ayakta terleme artışı (hiperhidroz) 34 (%10,69), geçirilmiş sellülit öyküsü 19 (%5,97), ayak ülseri öyküsü 18 (%5,66) hastada mevcuttu.

APA'da eritrazma görülmesi ile onikomikoz ($p=0.06$) arasında, istatistiksel olarak doğrulanamayan, bir ilişki vardı.

Yaş ilerledikçe distrofik tırnağa yatkınlık ($p=0.01$) artmaktaydı. Yine ilerleyen yaşla birlikte ayak ülseri öyküsü varlığı artmaktaydı, ancak istatistiksel olarak bu ilişki anlamlı değildi ($p=0.08$).

Kullanılan tedaviye göre insülin kullanan hastalarda distrofik tırnak daha sık saptandı ($p=0.05$).

HbA1c yüksekliği ile ayak ülseri öyküsü ($p=0.01$), geçirilmiş sellülit ($p=0.03$), ailede tinea pedis/onikomikoz olması ($p=0.02$) arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulundu.

VKİ 30'un üzerinde olan 158 hastadan 59'unda (%37,34) onikomikoz tespit edildi. Toplam 318 hastayı göz önüne alırsak, her iki hastadan birisi obez, çalışmada yer alan her üç obez hastanın birinde onikomikoz görülebildiği söylenebilir. Çalışmamızda obezite ile onikomikoz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. VKİ yüksek olan bireylerde tırnağa travma öyküsü ($p=0.007$) ve intertrigo ($p=0.001$) ise anlamlı olarak daha sık bulundu.

Onikomikozlu 116 hastada diyabete bağlı gelişmiş komplikasyon ve ilişkili durumlardan; nöropati 54 (%46,55), venöz yetmezlik 43 (%37,07), kladikasyon 40 (%34,48), retinopati 37 (%31,90), diyabetik ayak 13 (%11,21) ve ekstremitte amputasyonu 8 (%6,90) hastada vardı.

Onikomikozu olanlarda diyabetik ayak varlığı ile bir ilişki vardı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.08$). Tinea pedisin eşlik etmediği, yalnızca onikomikozu olanlarda diyabetik ayak ile ilişkisi güçleniyordu ($p=0.03$).

Dekatlara göre ayırdığımız yaş grupları ile diyabetik deri bulgulara baktığımızda yalnızca DB'nin ileri yaşlarda görülmesi ile anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.05$).

Bu bulguların cinsiyet açısından farklılığı gösterip göstermediğine bakacak olursak; DDP ($p=0.009$) ve NLD'nin ($p=0,04$) erkeklerde, intertrigonun ($p=0.01$)

kadınlarda daha sık saptanması istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer deri bulguları ile cinsiyet arasında bir ilişki tespit edilmedi.

Öğrenim durumu düşüklüğü ile DB görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0.03$). AN ile de ilişki bulunmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.07$). Öğrenim durumu ile diyabetin diğer deri bulguları arasında ilişki saptanmadı.

HbA1c yüksekliği ile APA'da eritrazma ve DB görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (her ikisinin p değeri 0.02). Çalışmamızda benzer şekilde ayak ülseri öyküsü ile de anlamlı bir ilişki tespit edilmişti.

HbA1c yüksekliği ile plantar eritem, DDP, follikülit, akrokordon ve gangren görülmesi arasında ilişki vardı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırayla plantar eritem için 0.09 ve diğerleri 0.08).

OAD kullanan hastalarda ksantalezmanın daha sık görülmesi istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p=0.02$).

Tüm hastalar ile karşılaştırıldığında onikomikozlu hastalarda vücut eritrazması ($p=0.05$), AN ($p=0.05$) ve akrokordonun ($p=0.04$) daha yüksek oranda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı idi.

Mikroanjiopatiye bağlı olduğu düşünülen bulgulardan DDP'nin izlendiği 35 hastada komplikasyonlar; 16 hastada nöropati (%45,71), 11 hastada koroner arter hastalığı (%31,43), 10 hastada retinopati (%28,57) ve 4 hastada nefropati (%11,43) şeklinde sıralanmaktaydı. Komplikasyonlar ile DDP arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak insülin kullanan hastalarda DDP'ye daha sık rastlandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.02$).

NLD'li 5 hastadan 2'ser (%40) kişide nöropati ve retinopati var iken, 1'er (%20) tanesinde kladikasyon, impotans, hipertansiyon, diyabetik ayak ve nefropati vardı. Hiçbirinde venöz yetmezlik, amputasyon, SVH/GİA yoktu. Bu komplikasyonların varlığı ile NLD arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

DB'ye sahip 18 hastanın 12'sinde (%66,67) nöropati; 9'unda (%50) impotans, hipertansiyon, retinopati; 8'inde (%44,44) kladikasyon; 6'sında (%33,33) diyabetik ayak; 5'inde (%27,78) amputasyon, venöz yetmezlik; 4'ünde (%22,22) nefropati var iken, hiç birinde SVO/GİA saptanmadı. Bu komplikasyonlardan diyabetik ayak ($p=0.03$) ile DB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. DB görülen hastalarda impotans daha sık saptanmıştı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.08$).

AN'si olan hastalarda venöz yetmezliğin bulunması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.03$).

Tüm hastalarda yapılan ADE gen polimorfizm çalışmaları sonucunda; DD genotipi 114 (%35,85), ID genotipi 148 (%46,54), II genotipi 56 (%17,61) hastada tespit edildi. Allel sayılarına göre D alleli 376 (%59,12), I alleli 260 (%40,88) şeklinde saptandı.

Cinsiyet farklılığı ile ADE gen polimorfizm ilişkisinde DD genotipinin ve D allelinin kadınlarda daha yüksek saptanması istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0.02$ ve $p=0.007$).

ADE gen polimorfizminde genotiplerin DM komplikasyonlarına göre dağılımına bakacak olursak; hipertansiyonu olan hastaların 78'inde (%42,62), nöropatililerin 64'inde (%50,79), venöz yetmezliği olanların 59'unda (%54,13), kladikasyonluların 47'sinde (%48,96), impotansı olanların 46'sında (%51,11), nefropatililerin 20'sinde (%55,56), diyabetik ayak öyküsü olanların 13'ünde (%48,15), özgeçmişinde SVH/GİA olanların 6'sında (%40) ve onikomikozluların 50'sinde (%43,10) ID gen polimorfizmi saptandı. Retinopati ile amputasyon öyküsü olan hastalarda ise DD gen polimorfizmleri [sırası ile 38 (%46,43), 7 (%43,75) hastada olmak üzere] daha yüksek oranda saptandı.

ADE gen polimorfizmi ile yalnızca venöz yetmezlik ile DD genotipi arasında yakın ilişki bulundu (Tablo 4), ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlam değildi ($p=0.09$).

Tablo 4: Diyabet komplikasyonları ve onikomikozda ADE genotipi dağılımları

Özellik	DD	ID	II	Toplam	P
Hipertansiyon					
(+)	70	78	35	183	
(-)	44	70	21	135	>0.05
Nöropati					
(+)	45	64	17	126	
(-)	69	84	39	192	>0.05
Venöz yetmezlik					
(+)	30	59	20	109	
(-)	84	89	36	209	0.09
Kladikasyon					
(+)	31	47	18	96	
(-)	83	101	38	222	>0.05
İmpotans					
(+)	28	46	16	90	
(-)	28	38	24	90	>0.05
Retinopati					
(+)	38	33	11	82	
(-)	76	115	45	236	>0.05
Nefropati					
(+)	14	20	2	36	
(-)	100	128	54	282	>0.05
Diyabetik ayak					
(+)	10	13	4	27	
(-)	104	135	52	291	>0.05
Amputasyon					
(+)	7	6	3	16	
(-)	107	142	53	302	>0.05
Özgeçmişinde SVH/GİA					
(+)	4	6	5	15	
(-)	110	142	51	303	>0.05
Onikomikoz					
(+)	47	50	19	116	
(-)	67	98	37	202	>0.05

SVH: serebrovasküler hastalık. GİA: geçici iskemik atak.

I ve D allellere göre dağılımlarına baktığımızda, D alleli sıklığı nefropati (%66,67), retinopati (%66,46), amputasyon (%62,50), onikomikoz (%62,07) diyabetik ayak (%61,11), nöropati (%61,11), hipertansiyon (%59,56), kladikasyon (%57,77), impotans (%56,67) ve venöz yetmezlik (%54,59) daha yüksek saptandı. I alleli sıklığı yalnızca SVH/GİA'da (%53,33) yüksek saptandı.

I ve D allelleri ile diyabet komplikasyonları ilişkisinde (Tablo 5) sadece retinopati varlığı ile D alleli sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik bulundu ($p=0.03$).

ADE I/D gen polimorfizmi ile VKİ yüksekliği arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. VKİ 30'un üzerinde olup onikomikoz tespit edilen hastaların ADE gen polimorfizmlerine bakacak olursak genotip dağılımı; DD 28 (%47,46), ID 27 (%45,76) ve II 4 (%6,78) şeklinde saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Nispeten diyabete daha spesifik deri bulgularında saptanan ADE gen polimorfizm (Tablo 6) dağılımlarına bakacak olursak; DDP'li 17, DB'lü 11 ve AN'li 7 hastada ID saptanırken, NLD'li 2'şer hastada olmak üzere DD ve II genotipleri daha sık saptanmıştı.

I ve D allel (Tablo 7) dağılımlarında ise AN, DB, DDP'li hastalarda D alleli (sırasıyla %68,18, %63,89, %58,57) daha baskın iken, NLD'li hastalarda D ve I allel sayıları eşitti.

Diyabetik deri bulguları ile ADE I/D polimorfizmi arasındaki ilişkiye ilk defa çalışmamızda bakılmış olup, istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Tablo 5: Diyabet komplikasyonları ve onikomikozda ADE geni I/D allel dağılımları

Özellik	D	I	Toplam	P
Hipertansiyon				
(+)	218	148	366	
(-)	158	112	270	>0.05
Nöropati				
(+)	154	98	252	
(-)	222	162	384	>0.05
Venöz yetmezlik				
(+)	119	99	218	
(-)	257	161	418	>0.05
Kladikasyon				
(+)	109	83	192	
(-)	267	177	444	>0.05
İmpotans				
(+)	102	78	180	
(-)	94	86	180	>0.05
Retinopati				
(+)	109	55	164	
(-)	267	205	472	= 0.03
Nefropati				
(+)	48	24	72	
(-)	328	236	564	>0.05
Diyabetik ayak				
(+)	33	21	54	
(-)	343	239	582	>0.05
Amputasyon				
(+)	20	12	32	
(-)	356	248	604	>0.05
Özgeçmişinde SVH/GİA				
(+)	14	16	30	
(-)	362	244	606	>0.05
Onikomikoz				
(+)	144	88	232	
(-)	232	172	404	>0.05

SVH: serebrovasküler hastalık. GİA: geçici iskemik atak.

Tablo 6: Diyabete spesifik deri bulguları ile ADE genotipi dağılımları

Bulgu	DD	ID	II	Toplam	p
DDP					
(+)	12	17	6	35	
(-)	102	131	50	283	
DB					
(+)	6	11	1	18	
(-)	108	137	55	300	>0.05
AN					
(+)	4	7	0	11	
(-)	110	141	56	307	
NLD					
(+)	2	1	2	5	
(-)	112	147	54	313	

DDP: diyabetik dermopati. **DB:** diyabetik bül. **AN:** akantozis nigrikans. **NLD:** nekrobiyozis lipoidika diyabetikorum

Tablo 7: Diyabete spesifik deri bulguları ile ADE geni I/D allel dağılımları

Bulgu	D alleli	I alleli	Toplam	p
DDP				
(+)	41	29	70	
(-)	335	231	566	
DB				
(+)	23	13	36	
(-)	353	247	600	>0.05
AN				
(+)	15	7	22	
(-)	361	253	614	
NLD				
(+)	5	5	10	
(-)	371	255	626	

DDP: diyabetik dermopati. **DB:** diyabetik bül. **AN:** akantozis nigrikans. **NLD:** nekrobiyozis lipoidika diyabetikorum

TARTIŞMA

Tip 2 DM, ülke farkı gözetmeksizin yıllar içerisinde prevalansı artan, multifaktöriyel sistemik bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda deri bulguları sıklıkla görülmekte olup, diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar bu bulguların tedavilerini güçleştirmektedir. Bu komplikasyonların varlığı ile ADE gen polimorfizmi arasındaki ilişki yıllardan beri çeşitli araştırmacılar tarafından çalışılmakta olup literatürdeki mevcut bilgi çelişkiler arz etmektedir.

318 tip 2 DM'li hasta verilerinin değerlendirildiği çalışmamızda, hastaların ortalama yaş ve cinsiyet dağılımları Türkiye'de daha önce yapılmış çalışmalar ile benzer özellikte idi (6,9,11).

Araştırmamıza katılan hastaların öğrenim durumu sorgusunda, en yüksek yüzdeyi %53,46 ile ilkokul mezunları oluşturuyordu. Bu sonuç 1997-1998 yılları arasında toplum tabanlı yapılan TURDEP-I (Turkish Diabetes Epidemiology Study I- Türkiye Diyabet, Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması) sonuçları ile uyumluydu (18). 2010'da 26,499 kişi üzerinde yapılan TURDEP-II araştırmasına benzer şekilde, çalışmamızda diyabetli kadın hastaların erkek hastalara göre öğrenim durumları daha düşük, VKİ'i daha yüksek saptandı (44).

Erkek hastaların öğrenim durumları kadınlara göre daha iyi olsa bile, HbA1c değerleri daha yüksek saptanmıştı. Öğrenim durumu ile DM'li hastaların kan şekerleri takiplerine verdikleri önem arasında beklenenin aksine kötü bir sonuç çıkmaktadır.

Bunun yanı sıra öğrenim durumu düşük olanlarda obezite, diyabetik ayak, amputasyon öyküsü ile hipertansiyon ve SVO/GİA'ya daha sık rastlanmıştı.

TURDEP-II çalışmasında kadın hastalardaki diyabet sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (44). Bizim araştırmamızda ise cinsiyetler arasında herhangi bir fark saptanmadı. Buradaki farkın örneklem sayısından kaynaklandığı düşünüldü.

Hastalarımızda sadece insülin kullanım oranı %32,70'di. Bu sonuç TURDEP-II çalışmasına göre (%2,2) daha yüksek iken (44), Saray ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer (%33,75) şekilde idi (22). Çalışmamızda insülin kullanan hastalarda onikomikoz, impotans, diyabetik ayak ve amputasyon daha sık görülüyordu. OAD kullanan hastalarda ksantalezma anlamlı olarak daha sık saptanmıştı. Kan şekeri kontrolünün OAD ile yapılamadığı durumlar, komplikasyon ya da deri bulguları

varlığını işaret ediyor olabileceğinden, hastaların takiplerinde tüm sistemlerin sorgusu ve muayeneleri dikkatlice yapılmalıdır.

Diyabet süreleri açısından hastalar değerlendirildiğinde, en yüksek yüzdeyi 1 ile 10 yıl arasında tanısı olanlar oluşturuyordu. Diyabet süresi ile komplikasyonlardan nöropati, retinopati, nefropati ile hipertansiyon, impotans, diyabetik ayak gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştu. Literatürde, bu sonuçlar ile çoğunlukla uyumlu olmakla birlikte (6,8,45) uyumlu olmayan çalışmalar da (12) vardır. Diyabet hikayesi uzun olan hastaların yakın takibi yapılması gerekmektedir.

Çalışmadaki hastaları total kolesterol ve trigliserid değerlerine göre grupladığımızda, normal değer aralığında olanlar çoğunluktaydı (sırasıyla %69,81 ve %55,66). Lipid düzeyleri ile komplikasyonlar ve deri bulguları varlığı arasındaki anlamlı ilişki yalnızca total kolesterol ile venöz yetmezlik, trigliserid yüksekliği ile kladikasyon arasında saptanmıştı. Buradaki yetersizliğin, lipid düşürücü tedavi almakta olanları da içermesinden kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamıza dahil olan tip 2 DM'li 318 hastanın 313'ünde (%98,43) en az bir deri bulgusunu saptamıştık. Bu oran Türkiye'de ve İtalya'da yapılmış olan çalışmalara göre daha yüksek iken, Suudi Arabistan'da yapılan çalışmaya benzer şekildeydi (20,22,46,45).

Hastalarımızda en sık mantar infeksiyonları (%59,43) görülmüştü. İtalya, Türkiye ve Suudi Arabistan'da diyabetli hastalarda yapılmış diğer çalışmalara baktığımızda, ilk iki sırada infeksiyonları, bunlar içerisinde de en sık mantar infeksiyonlarını görmekteyiz (20,22,46,45). Hindistan'da diyabetli 500 hasta üzerinde yapılmış araştırmada, en sık bulgu dermatosis papulosa nigra iken, infeksiyonlar üçüncü sıklıkta saptanmış (48). Buradaki farklılık hem etnik nedenden, hem de çalışmadaki hastaların %82'sinin diyabet süresinin 10 yıldan daha kısa süreli olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hastalarımızın tamamına baktığımızda yaklaşık her iki hastadan biri (%49,69) obez sınıfına giriyordu. Obez hastalarda yapılan bir araştırmada akrokordon %30 sıklıkta saptanmıştır (49). Akrokordon çalışmamızda en sık saptan (%45,28) ikinci bulguydu. Akrokordonun obez olmayanlarda da görülmesi, diyabetin deri belirteçlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmamızda VKİ ile intertrigo gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştu. Obez hastalardaki deri bulgularının araştırıldığı bir çalışmada, intertrigonun en sık saptanan deri hastalıklarından biri olduğu saptanmıştır (49).

Çalışmamızdaki kadın hastalarda VKİ'nin daha yüksek ve intertigonun daha sık görülmesiyle, ilişki beklenen sonuçta çıkmıştır.

Çalışmamızda üçüncü sıklıkta görülen deri bulgusu kserozis idi. Sakai ve ark.'ları diyabetli hastalarda, bariyer fonksiyonlarının korunduğu senil kserozise benzer şekilde deri yüzey lipid içeriğinin azaldığını bulmuşlardır. Stratum korneum hidrasyonun azaldığını, bunun hiperglisemi ile ilişkili ve geri dönüşümlü olduğu saptanmıştır (50). Benzer şekilde çalışmamızda kserozis saptanan hastalarda HbA1c düzeyi yüksekliği açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Diyabetli hastalarda otonom nöropatiye bağlı gelişen sudomotor aktivitede azalma sonucunda, terleme ve sebum üretimi azalarak deri daha kuru hale gelebilir. Yapılan bir çalışmada azalmış sudomotor aktivite ile ilişkili olarak ayakta mantar infeksiyonlarına yatkınlığın arttığı bulunmuştur. İnflamasyonun az olduğu mokasen tip tinea pedis ile deri kuruluğu karışabileceğinden, hastaların uzman doktor tarafından değerlendirilmesi ve %10 üreli nemlendiriciler ile deri kuruluğunun giderilmesi önerilmiş (51).

Çalışmamızda 318 hastadan 160'ında (%50,31) dermatofit infeksiyonu tespit edilmişti ve literatür ile benzer sıklıktaydı (20,46). En sık onikomikoz saptanmıştı. Farklı çalışmalarda en sık olarak tinea pedis, tinea kruris gibi diğer tinea tipleri bulunmuştur. Bu araştırmalarda diyabet süresi ile mantar infeksiyonu sıklığı arasındaki ilişki sonuçları çelişkilidir (45,48).

Gupta ve ark, Dogra ve ark. ile Saunte ve ark. ileri yaşta onikomikoz sıklığının arttığına dair sonuçlar bulmuşlardır (53-55). Çalışmamızda literatürdeki diğer araştırmalara benzer şekilde (20,52) onikomikoz ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatüre baktığımızda diyabetli hastalardaki onikomikoz sıklığını %5,3 ile %26 arasında görmekteyiz (45,52-55). Çalışmamızda literatürden daha yüksek oranda, 318 hastanın 116'sında (%38,48), onikomikoz saptanmıştı. Yaklaşık her iki hastadan birinin ayağında fungal infeksiyon ve fungal infeksiyonlu her dört hastanın üçünde onikomikoz bulundu.

Tinea pedisli ve onikomikozlu toplam 160 hastaya baktığımızda, 118 hastaya (%73,25) muayene sırasında yeni tanı koyulmuştu. Bu durum bize, yüzeyel mantar infeksiyonu olan her dört diyabetliden yalnızca bir tanesinin bunun farkında olup, buna yönelik tedavi arayışına girdiğini göstermektedir.

Onikomikoz gelişiminde cinsiyete bağlı bir yatkınlık olmadığına dair sonuçlar olsa da (20,52), çalışmamızda literatürün geneli ile uyumlu olarak, onikomikoz erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (51,53,54,56-60). Çok merkezli yapılan bir çalışmada diyabetli erkeklerde onikomikoz görülme riskinin kadınlara göre 2,99 kat daha sık olduğu bulunmuştur (26). Çalışmamızda diyabetik ayağın erkek hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanması, erkeklerde onikomikoz saptandığında tedavi edilmesinin önemini göstermektedir.

Tinea pedis tiplerinden normal populasyonda, diyabetli hastalarda kontrol grubu ile yapılmış bir çalışmada en sık intertriginöz tip saptanmış (61,17). Kendi araştırmamızda farklı olarak diyabetli hastalarda en sık mokasen tip (%61,61) saptanırken, intertriginöz tip ikinci sıklıktaydı (%26,26). Çalışmamızda aynı anda farklı tiplerde tinea pedisin bulunduğunu saptadık.

Hastalarımıza direkt bakı ile mantar tanısı koymuş olup, negatif saptanması durumunda intertriginöz tip tinea pedis ile karışabilecek (62) Eritrazma ayırıcı tanısı için Wood ışığı incelemesi yapmıştık. Bunun sonucunda 37 hastaya (%11,64) APA'da eritrazma tanısı koyularak tedavileri başlanmıştı. Literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, APA'da eritrazmanın görülme sıklığı daha yüksek oranda (45,48) görülmüştür. Ortak kolaylaştırıcı nedenlerden ötürü eritrazmaya tinea pedis eşlik edebileceğinden, bu hastalarda tedavi sonrası tinea pedis varlığının araştırması çalışmamıza dahil edilmemişti. APA'daki eritrazma ile intertriginöz tip tinea pedisin ayırımında, Wood lambası ile muayenenin pratikte daha sık yapılması önerilebilir.

Yapılan bir araştırmada diyabetli hastalar HbA1c değerlerine göre gruplandırıldığında, kan şekeri kontrolü kötü olanlarda infeksiyonun daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (20). Çalışmamızda HbA1c değeri yüksekliği ile follikülit arasında istatistiksel olarak doğrulanamayan bir ilişki saptandı. Benzer şekilde HbA1c yüksekliği ile DB ve ayak ülseri arasında pozitif bir ilişki vardı. Bu sonuçlardan ve APA'da eritrazma görülmesi ile geçirilmiş sellülitin HbA1c yüksekliği ile anlamlı ilişkisinden, uzun süreli kan şekeri yüksekliğinin özellikle bakteriyel infeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı sonucu çıkmaktadır.

DDP çalışmamızda %11,01 sıklıkta saptandı ve Türkiye'de yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulundu (22,45,46,48). Tip 1 ve tip 2 DM'li hastaların birlikte değerlendirildiği çalışmada (46) DDP %7,4 oranında saptanmıştır. Sonuçların diyabet tipine göre dağılımı belirtilmediği için aradaki fark, çalışmaya tip 1 DM'li hastaların

da dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. İtalya'da yapılan çalışmada ise DDP araştırmamıza benzer şekilde %12,5 oranında ve çalışmanın ikinci en sık bulgusu olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, araştırmamızdan farklı şekilde, DDP varlığı ile nöropati ve büyük damar hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (20).

DB sıklığı Türkiye'de yapılan çalışmalara (46,22) benzer şekilde %5,66 oranında idi. DB'nin ileri yaşlardaki, öğrenim durumu düşük ve HbA1c değeri yüksek hastalarda görölmesini anlamlı bulduk. Bununla beraber DB'si olan hastalarda diyabetik ayak daha sık saptandı. Diyabetik ayağı olan hastalarda amputasyon varlığı da anlamlı olarak daha sıklı. Dolayısıyla DB'si olan diyabetli hastaların gerek kan şekeri, gerekse diyabetik ayak gelişimi açısından kontrol altında olması gerekmektedir.

Diyabete spesifik olduğu düşünölen diğer bulgulardan NLD, İtalya'da yapılan çalışmaya benzer şekilde, %1,57 sıklıkta saptanmıştı. Literatürde bu bulgunun görölmediği çalışmalar mevcuttur (22,45,46,48).

Serimizdeki vitiligo görölme sıklığı, literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda saptandı (22,46,48). Bu farklılık hasta sayımızın daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Diyabetik deri kalınlaşması serimizde yalnızca 2 hastada saptandı. Daha çok tip 1 DM 'de göröldüğü için, ya da tanı güçlüğünden ötürü literatüre göre (63) daha düşük oranda saptanmış olabilir.

Literatürde, diyabete eşlik edebilen ek deri bulguları ve sistemik hastalıklar olduğunu görmekteyiz (64,65). Bunlar arasından otoimmün büllöz hastalıklar %1,57, psoriasis vulgaris %1,26 ve liken planus %0,64 sıklıkta çalışmamızda saptandı. Psoriasis vulgaris ile liken planus, Romano ve ark.'nın yaptığı çalışmadan daha az, Rangunatha ve ark.'nın çalışmasına benzer sıklıktaydı. Türkiye'de yapılmış çalışmalardan (22,46) farklı olarak reaktif perforan kollajenoz ve granuloma annulareye rastlanmadık.

Diğer deri bulguları ile diyabet komplikasyonları ilişkisine bakıldığında, mikrovasküler komplikasyonlar ile deri bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Rangunatha ve ark. benzer şekilde periferik nörit ile deri bulguları arasında ilişki bulmamıştır (48). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise kserozis ve papillom varlığı ile nefropati arasında, dermatofit infeksiyonu sıklığı ile periferik vasküler hastalık arasında, kandidiazis ve diyabetik kalın deri ile nöropati arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (22). Çalışmanın, araştırmamıza göre daha az

hasta sayısı ve daha düşük sıklıkta komplikasyon oranlarında yapılması bu sonuçların elde edilmesinde etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda DB ile diyabetik ayak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Shahzad ve ark. diyabet süresine bağlı olarak DDP, gangren, parestezi, diyabetik ayak ve DB sıklığının arttığını bulmuşlardır (45). DB'li hastaların diyabetik ayak gelişimi açısından yakın takibi yapılması gerekmektedir.

Şimdiye kadar literatürde araştırılmamış olan, diyabetik deri bulguları ile ADE genotipleri ve D ile I allelleri arasındaki ilişkiye, ilk defa çalışmamızda bakılmış olup istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir.

Toplum geneline baktığımızda, diyabet komplikasyonlarından hipertansiyonu %31 sıklıkta görmekteyiz (44). Çalışmamızda, Türkiye'de diyabetli hastalarda yapılan çalışmaya (46) benzer şekilde, en sık ve toplum genelinden daha yüksek oranda (%57,55) hipertansiyon saptandı.

Diyabetli hastalarda yapılan diğer araştırmalardaki komplikasyon sıklıkları retinopati %2,8-48,8, nefropati %2,2-42,8, nöropati %16-74,4 arasında değişmekteydi (11,22,38,39,46,48,66). Çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde en sık nöropati saptandı (%39,62). Literatürden farklı olarak diyabetin impotans komplikasyonuna bakılmış ve erkek hastaların %50'sinde olduğu bulundu.

Hasta yaşları dekatlara göre gruplandığında komplikasyonlardan yalnızca hipertansiyon varlığı ile ileri yaş arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Çiçek ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada hastalar, diyabete bağlı sistemik komplikasyon (kardiopati, nefropati, nöropati) varlığına göre ayrılmıştır. Hastaların yaş ortalamaları ile komplikasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (46). Literatürde ileri yaş ile nöropati arasında ilişki bulan araştırmalar da mevcuttur (8,12,67).

Diyabet süresi ile belirli bir komplikasyon varlığı arasında çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak (8,11,46) ilişki saptanmadı.

Berdeli ve Cam'ın 1063 sağlıklı gönüllü üzerinde yapmış oldukları çalışmada, ADE genotip dağılımları DD %36,2, ID %47,7, II %16,1; allel dağılımları ise D %60,1, I %39,9 oranında bulunmuştur. Çalışmamızla benzer nitelikte olan bu sonuçlar, Türkiye'de yapılan diğer çalışmalardaki kontrol gruplarının allel sonuçları ile karşılaştırılmış ve hepsinde D alleli daha baskın olduğu görülmüştür. Dünya genelindeki çalışmalar ile karşılaştırıldığında, etnik farklılığa göre sonuçların değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir (68).

Avrupa genelinde 19 merkezde 1286 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan çalışma sonucunda, ADE geni DD genotipine sahip bireylerde bozulmuş glukoz toleransı ile insülin duyarlılığında düşüklük daha sık saptanmıştır (69). ADE gen polimorfizminin insülin direnci olan obez hastalardaki dağılımının incelendiği, hastanemizde yapılan kontrollü bir araştırmada DD genotipinin ve D alleli sıklığının hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (68). Macaristan'da yapılan bir araştırma da benzer şekilde metabolik sendromu olan kişilerde DD genotip ve D allel sıklığı daha yüksek saptanmıştır (71).

ADE gen polimorfizminin diyabet ile ilişkisine yönelik yapılan çalışmalarda DD genotipi veya D allelini anlamlı bulan çalışma ve metaanaliz sonuçları (7,38,66, 72) yanı sıra, ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar (73) da bulunmaktadır. Türkiye'de yapılmış çalışmalardan Değirmenci ve ark. ile Araz ve ark.'nın kontrol grupları arasında fark bulmamışken, Ergen ve ark.'nın çalışma sonucuna göre DD genotipi ile diyabet arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (6,9,11). Türkiye genelinde yapılan bir araştırma sonucunda da kadın cinsiyette VKİ değerleri daha yüksek saptanmıştır (44). Araştırmamızda DD genotipi ve D allelinin kadınlarda daha sık görülmesini anlamlı bulduk. Kadın hastalarda VKİ değerleri anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızdaki cinsiyete göre genotip ve allel dağılımı farklılığını yaratan ilişki bu olabilir.

Literatüre baktığımızda cinsiyet ile ADE gen polimorfizmi ilişkisinde, İngiltere'de beyaz ırk, Afrikalı ve güney Asyalılarla yapılan bir çalışmada D alleleline sahip Afrika kökenli kadın hastalarda hipertansiyon daha sık görülmesi anlamlı bulunmuştur (74). Çalışmamızda cinsiyet farklılığına bağlı olarak hipertansiyon görülmesinde alleller arasında ilişki bulmadık. Cinsiyet ve etnik farklılığı belirleyen genler renin anjiyotensin aldosteron sistemi üzerine farklı şekillerde etki yaratıyor olabilir.

Araştırmamızda ADE I/D gen polimorfizmi ile diyabet süresi, HbA1c ve VKİ arasında Değirmenci ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma sonucuna benzer şekilde ilişki bulunmadı (6).

Diyabetteki deri bulgularının, daha çok diyabetin mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğunu genel bilgiler bölümünde bahsetmiştik. Literatüre baktığımızda bu komplikasyonlar ile ADE I/D gen polimorfizmi arasında ilişkiye yönelik pek çok çalışma bulunmaktadır.

Türkiye’de kontrol grupları ile birlikte DM’li 239 ve 143 hasta üzerinde yapılan iki çalışmada nefropati ve retinopati ile ADE I/D gen polimorfizmi arasında ilişki bulunmamıştır (6,9). Japonya’da 210 hasta ve 100 kontrol grubunda retinopati şiddeti ile ADE gen polimorfizm ilişkisine bakılmış, retinopatinin varlığı ile anlamlılık bulunmazken, şiddetli diyabetik retinopati gelişimi ile DD genotipi ve D alleli arasında ilişki saptanmıştır (10). Zhou ve Yang’ın yaptığı metaanaliz sonucunda proliferatif diyabetik retinopati ile ADE D alleli arasında bir ilişki bulunmuştur (75).

Çalışmamızda, Matsumoto ve ark.’nın yaptıkları araştırmaya benzer şekilde (10) D alleli ile retinopati arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Araştırmamız sonucunda diyabet hastalarının kendi içinde D alleli taşıyıcılığı ile retinopati gibi önemli bir komplikasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunması, D alleli taşıyan tip 2 DM hastalarının retinopati varlığı ya da gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerektiğinin önemini göstermektedir.

Türkiye’de yapılan çalışmalarda diyabet süresine bağlı olarak DD ve ID genotiplilerde retinopati şiddetinin (6) ve makroalbuminüri sıklığının arttığını (9) bulmuşlardır. Ergen ve ark.’nın yapmış olduğu çalışmada ise diyabet süresi ile nefropati arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (11). Çalışmamızda diyabet süresi ile retinopati ve nefropati varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı.

İran’da yapılan bir çalışmada DD genotipinin tip 2 DM’li hastalardaki makroalbuminüri ile ilişki olduğu bulunmuştur (37). Nikzamir ve ark. diyabetli hastalarda D allelinin albuminüri şiddetinde etkili olduğunu bulmuşlardır (14). 1994-2004 yılları arasında, diyabetik nefropati ile ADE polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bir metaanalizde derlenmiş ve sonucunda Asya kökenli (Çin, Japon, Kore) hastalarda D allelinin nefropati ile ilişkili olduğu saptanmıştır (74). Çalışmamızda literatürde bulunan diğer araştırmalarla benzer şekilde nefropati ile ADE polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (11,40,77).

Tip 2 DM’li 572 hastada ADE genotipi ile nöropati ilişkisine bakılmış, toplam içinde belli bir genotip ile nöropati arasında ilişki saptanmamış, ancak hastalar cinsiyete göre ayrıldığında, kadın hastalarda nöropati gelişimi ile D alleli arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yazarlar, bu alleli taşıyan kadın hastalarda ADE inhibitör tedavisine erken başlamanın nöropatinin önlenmesine katkısı olabileceğini önermiştir (8).

Diyabetik nöropati gelişimindeki risk faktörlerinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada, 65 yaş üzeri ve kardiyovasküler hastalığa sahip olmanın riski arttırdığı,

ADE ID genotipini taşımanın riski azalttığı sonucuna varılmıştır. DD genotipli hastaların ilk değerlendirilmesinde nöropati daha yüksek saptanırken, yıllık takiplerinde bu genotipe sahip olmanın riski arttırmadığı bulunmuştur (66). Benzer şekilde Kimura ve ark. diyabetik nöropatiyi ileri yaşlı hastalarda daha sık saptamışlardır (40). Romanya’da yapılan bir çalışmada ise D allelinin obez olmayan hastalarda diyabetik nöropatiden koruduğu bulunmuş (39). Çalışmamızda nöropati ile yaş, diğer komplikasyonlar ve ADE polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Diyabetin makroanjiopatik komplikasyonları (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve SVH) ile ADE I/D polimorfizminin araştırıldığı bir çalışmada DD genotipi ile aralarında anlamlı ilişki bulunmuştur (40). Kendi çalışmamızda böyle bir ilişki istatistiksel olarak saptanmadı.

Çalışmamızda, Türkiye’de yapılan diğer araştırmalara benzer şekilde, ADE I/D polimorfizmi ile HbA1c, diyabet süresi, VKİ arasında ilişki bulunmadı (6,9).

Tip 2 DM’li yaşlı erkek hastalarda impotans görülme sıklığı %80’lere kadar çıkmaktadır (78). İmpotans gelişiminde psikojenik ve nörolojik etkiler olduğu kadar, en belirgin etiyolojik faktörün vasküler olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda her iki erkek hastadan birinde impotans vardı. İmpotans ile SVH/GİA varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu sonucun SVH/GİA geçirmiş hasta sayısının az ve çalışmanın kesitsel olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Koroner arter hastalığı kesin tanısına yönelik verilerimiz yetersiz olduğu için, impotans ile ilişkisi konusunda yorum yapılamamıştır.

Araştırmamızda impotans ile komplikasyonlardan kladikasyon, nöropati, retinopati, nefropati, diyabetik ayak ve amputasyon, deri bulgularından DB arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Diyabet süresi uzun olanlar ile insülin kullanan hastalarda impotans sıklığı. Batty ve ark.’nın 6304 erkek hastada 5 yıllık süre ile prospektif olarak yaptıkları çalışmada impotans varlığı ile diyabet süresi, retinopati, nefropati, amputasyon ve HbA1c yüksekliği, kardiyovasküler hastalık veya girişim öyküsü, SVH/GİA ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca bu hastalar kardiyovasküler hastalık, SVH ve bunlara bağlı mortalite gelişimi açısından riskli bulunmuş (79). Buradan, tip 2 DM ile takip edilen erkek hastaların impotans açısından da sorgulanmasının önemli olduğu sonucu çıkmaktadır.

İmpotans ve ADE gen polimorfizm ile ilgili ülkemizde yayınlanmış çalışma henüz olmamakla birlikte, Mazo ve ark.’nın metabolik sendromlu 331 erkek hastada

yapmış oldukları çalışmada, ADE DD genotipi impotansın görüldüğü grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (80). Tip 2 DM'li hastalarda yaptığımız çalışmada ADE polimorfizmi ile impotans arasında ilişki bulunmadı. İmpotans gelişiminde genetik faktörün etkisi henüz netlik kazanmamıştır.

Literatürlerin geneline baktığımızda plazma ADE düzeyindeki yüksekliği ile ilişkili olan D alellinin diyabette komplikasyon gelişiminde daha etkili olduğunu görmekteyiz. Kendi çalışmamızda da D alleli sıklığı nefropati, retinopati, nöropati komplikasyonları olanlarda daha yüksek (hepsinde %60'ın üzerinde değerlerde) saptandı. D alellinin retinopati ile ilişkisini istatistiksel olarak anlamlı bulduk. I alleli sıklığı yalnızca SVH/GIA'da yüksek saptandı, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatür taramasında DM'li hastaların da içinde olduğu ve Türkiye'de yapılan bir çalışmada, ADE gen polimorfizmi ile ateroskleroz ve hipertansiyona bağlı inme arasında ilişkinin araştırıldığı görüldü. Diyabetli grupta hem mikrovasküler hem de makrovasküler nedenlerle inmenin görüldüğü, ancak diyabetin makrovasküler inmeye yatkınlık yarattığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise ADE polimorfizmi açısından fark saptanmamıştır (81).

İto ve ark. daha önceki çalışmalardan farklı olarak diyabet hastalarında I alellinin polinöropati açısından risk faktörü olduğunu bulmuştur (12). Yine başka bir araştırmada, obez olmayan tip 2 DM hastalarında D alleli varlığının diyabetik nöropatiden ve nefropatiden koruyucu olduğu bulunmuştur (39). Türkiye'de 143 hasta ve 133 kontrol grupları arasında yapılan bir çalışmada ise nöropati sıklığı ile ADE ID genotipi varlığının risk faktörü, II genotipinin ise koruyucu olabileceği saptanmıştır (6).

ADE polimorfizmi ile tip 2 DM'ye bağlı komplikasyonların ve deri bulgularının gelişimi arasında net bir ilişki kurulabilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Diyabet hastalarındaki onikomikoz ve diyabet komplikasyonları arasındaki ilişkiye yönelik literatürde az sayıda çalışma vardır. Saray ve ark.'nın yaptığı çalışmada dermatofit infeksiyonu sıklığı ile periferik vasküler hastalık arasında (22), Gulcan ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada onikomikoz ile nöropati ve retinopati arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (52). Araştırmamızda onikomikozu olan erkek hastalarda nefropati varlığı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Onikomikozlu erkek DM hastalarında nefropati varlığı açısından dikkatli olunması ve uygun tedavinin bu durum dikkate alınarak planlanması gerektiği sonucu çıkmaktadır.

Çalışmamızda HbA1c değeri yüksekliği, diyabet süresi ve diyabet komplikasyonları ile onikomikoz varlığı arasında ilişki bulunmadı. Onikomikozun sıklığı ile bu faktörlerin etkisine dair literatürde farklı sonuçlar vardır (47,51-54,56,57,60,82).

Diyabetli hastalardaki onikomikoz varlığı ile öğrenim durumu açısından Gulcan ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde, anlamlı bir fark elde etmedik (52). Polonya'da onikomikoz hastalarında yapılan çok merkezli bir araştırmada, daha düşük öğrenime sahip olanlarda daha sık onikomikoza rastlanmıştır (58).

Obezite ve onikomikoz sıklığı arasında anlamlı ilişki bulan çalışmalar literatürde mevcuttur (52,57). Çalışmamızda, VKİ yüksekliği ile onikomikoz arasında ilişki saptanmamış olsa da, bu hastalarda tırnak travması anlamlı olarak daha sık bulundu. Hastaların 131'inde (%41,19) en az bir tırnak bozukluğu saptanmış olup, bu sonuç Meksika'da 250 tip 2 DM'li hastada yapılan araştırmadakine benzer (%37,2) şekilde idi (82). Tırnakta şekil bozuklukları mantar infeksiyonlarının yerleşimine kolaylık sağlayabilir. Bununla beraber diyabetik nöropatisi olan hastalarda tırnak yatağına ve çevresine olan travmalara karşı hissizlik sonucunda ülserler geç fark edilebilir. Bu yüzden tırnakta şekil bozukluğu olan diyabetli hastaların onikomikoz açısından araştırılması, özellikle nöropati komplikasyonu da var ise diyabetik ülser gelişmeden tırnak bozukluğunun tedavi edilmesi gerekir.

Onikomikozlu hastalardaki infeksiyonun tedaviye dirençli olabildiği veya tekrarladığı görülebilmektedir. Tırnak kalınlığı, tutulum genişliği ile verilen tedavinin infeksiyon alanına ulaşmasını engelleyici faktörler tedaviye yanıtızlık ile ilişkilendirilmiştir. Ailede tinea öyküsünün varlığı, onikomikozu kolaylaştıran yaşam şekli, eşlik eden hastalıklar (periferik vasküler hastalık, diyabet gibi) ve immunsupresyon durumu, yaşlı hastalarda eklem bozukluğu ve hareket kısıtlılığına bağlı travmalar, yetersiz dozda ve kısa süreli tedaviler infeksiyonun tekrarlaması ile ilişkilendirilmiştir (83). Çalışmamızda son iki yıl içinde topikal ya da sistemik tedavi almış 42 hastadan 17'sinde onikomikoz saptanmadı. Bu hastalarda yukarıda sayılan nedenlerden ötürü klinikleri devam ediyor olabilir. Yine onikomikoz ile hastaların ailesinde tinea öyküsü bulunması arasında literatürden farklı olarak (52,53) ilişki saptanmadı. Çalışmamızda bu faktörler ile istatistiksel açıdan ilişki saptamamış olmamızın nedeni, kıyaslanmanın diyabetli hasta grubu içinde onikomikozun varlığına göre sağlıklı kontrol grubu oluşturmadan yapılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çok merkezli bir araştırmada ayak başparmak onikomikozu olan hastalarda bu enfeksiyonun, diğer vücut alanlarında (ayak tabanı, parmak tırnakları, el, kasık, gövde ile saçlı deri) mantar enfeksiyonu gelişimi açısından kaynak olabileceği saptanmıştır (58). Araştırmamızda tinea pedisi olan 2 hastanın vücudunda ayak yerleşimi dışında eş zamanlı tinea enfeksiyonları mevcuttu. Çalışmamızdaki onikomikozlu hastaların yaklaşık yarısına (%49,14) tinea pedis eşlik etmekteydi.

Walling'in yapmış olduğu araştırmada, tırnak bozukluğu olmadan tinea pedis tanısı alanlarda histopatolojik incelemeyle onikomikoz tanısı koyarak subklinik onikomikozun tinea pedis ile ilişkili olduğu bulunmuştur (84). Tip 2 DM'li 550 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise, tırnak görünümü normal olsa dahi, hastaların %1,5'inde onikomikoz saptanmıştır (53). Dolayısıyla, enfeksiyon henüz tinea pedis aşamasında iken, özellikle diyabet gibi onikomikozun dirençli ve tekrarlayıcı olmasını sağlayan bir risk faktörü varlığında, tedaviye erken başlanmalıdır.

Takehara ve ark.'nın diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada onikomikozun şiddeti tırnak kalınlığına göre belirlenmiştir. Buna göre HbA1c değeri yüksekliği ile onikomikoz şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (60). Tip 1 DM'li hastaların da dahil edildiği ve kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, Gupta ve ark.'nın sadece tip 2 DM'li hastalarda yaptıkları araştırmaya benzer şekilde (53), onikomikoz şiddetinin diyabet süresine bağlı olduğu bulunmuştur (56).

Diyabetli hastalarda onikomikoz gelişimi risk faktörlerini araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. Tayvanlı tip 2 DM'li 1245 hasta arasında yapılan bir çalışmada, yaş ve cinsiyet uyumlu onikomikozu olan ve olmayan 375'er, 750 hastada risk faktörleri araştırılmıştır. Buna göre erkek cinsiyet, ileri yaş, metabolik sendrom, obezite, yüksek trigliserid ve HbA1c düzeyleri ile onikomikoz varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Onikomikozlularda nefropati veya hipertansiyonun varlığı anlamlı bulunmamıştır (57). Çalışmamızda ise, onikomikoz ile erkek cinsiyet arasında bir ilişki saptanırken, onikomikozlu erkek hastalarda nefropatinin daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer verilerle ilişki bulmamamızın nedeni örneklem sayısındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Onikomikozun diyabetlilerde sıklığını artıran faktörlerin araştırıldığı başka bir çalışmada; ileri yaş, erkek cinsiyet, uzun diyabet süresi, periferik dolaşım yetmezliği ve nöropati ile retinopati arasında ilişkili saptanmıştır (54). Çok merkezli yapılan bir çalışmada diyabetli hastalarda onikomikoz ile çalışmamızdan farklı olarak, ailede onikomikoz varlığı ve immunsupresan tedavi kullanımı arasında ilişkili bulunmuştur.

Diğer ilişkili durumlar; ayak nabızlarının azalması ya da alınamaması, kapiller dolma süresinin azalması ya da yokluğu, ayak bilek basıncının ve ayak bileği/kol basıncı oranının azalması şeklinde saptanmıştır (53).

Araştırmamızda APA'da eritrazma varlığı ile onikomikoz arasında ilişki saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Onikomikoz gelişimine yönelik risk faktörlerinin bulunmama nedenleri çalışmamızın prospektif yerine kesitsel yapıda olması ve onikomikozu olmayanların yine diyabetli hasta grubu içinden değerlendirilmesi olabilir.

Onikomikoz gelişiminde genetik yatkınlıkla ilgili şimdiye kadar geniş çapta ve kontrollü çalışma yapılmamakla birlikte, ilk olarak Zaias ve ark. tarafından *Tricophyton rubrum*'a bağlı distal subungual onikomikoz gelişiminde otozomal dominant bir kalıtım olabileceği ileri sürülmüştür (85). Sadahiro ve ark. ise *Tricophyton rubrum*'a bağlı kronik infeksiyon gelişiminde 6. kromozom üzerinde bulunan genlerden HLA-DQB1*06'ün yatkınlık yaratabileceğini, HLA-B14'ün ise koruyucu olduğunu bulmuşlardır (86).

Kalıtımsal olarak onikomikoz gelişimine yatkınlıkla ilgili şüphelerin artması üzerine, Meksika'da 47 hasta ve 31 kontrol ile yapılan bir çalışmada, hasta grubunda HLA-DR8'e daha yüksek sıklıkta saptanmıştır (87). Jan Faergemann tarafından onikomikozun kalıtımsal yatkınlığı ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma planlanmış (88), ancak sonuçları henüz yayınlanmamıştır.

Yüzeysel mantar infeksiyonlarına yatkınlık ile apolipoprotein E (ApoE) gen polimorfizmi arasındaki ilişkiye ülkemizde yapılan bir çalışmada bakılmıştır. Çalışma ApoE'nin deride immunmodulator ve infeksiyonlara direnç etkisinden yola çıkılarak planlanmıştır. Kardiyovasküler hastalığı, primer ya da sekonder hiperlipidemi nedenleri olan, alkol ya da lipid düzeylerini etkileyecek ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. ApoE2/3 genotipi varlığı, ApoE3/3 genotipi eksikliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol yüksekliği ile özellikle dermatofit infeksiyonları arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur (89). Tüm bu çalışmalara baktığımızda onikomikoz gelişiminde etkili olduğu kesinleşmiş bir gen lokusu henüz bulunmamıştır. Özellikle diyabetli hastalarda onikomikoz gelişiminde hangi özelliğin baskın olduğunu söylemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki 318 hastada diyabetik ayak gelişim oranı, Shahzad ve ark.'nın bulduğu %7,2 orana benzer şekilde, %8,49 idi (45). Dolayısıyla diyabetli yaklaşık her 10 hastanın birinde diyabetik ayak gelişmektedir. Çalışmamızda; diyabetik ayak

gelişmiş toplam 27 hastanın 14'ünde, onikomikoz görülmüştü ve tinea pedis ile birlikte olmadan sadece onikomikozun görüldüğü hastalarda diyabetik ayağın olması istatistiksel olarak anlamlı idi. Yine diyabetik ayak ile amputasyon arasında anlamlı ilişki bulduk. Amputasyon geçirmiş toplam 16 hastanın 8'inde onikomikoz saptandı.

Ülkemizde diyabetik ayak tanısı ile yatan hastalarda amputasyon oranları %8-40 olarak verilmektedir (90,91). Kendi araştırmamızda da diyabetik ayak ile amputasyon öyküsü varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulduk.

Diyabetik ayak gelişimi ile ilgili risk faktörlerinin araştırıldığı prospektif bir çalışmaya, tip 2 DM'li 1285 hasta dahil edilmiş ve hastaların %98'ini erkeklerin oluşturduğu bildirilmiştir. 5 yıl süre ile yıllık aralıklarla takip edilen hastalardan; yüksek HbA1c değerine sahip, amputasyon veya ayak ülseri hikayesi olan, görme yetisinin azaldığı, duyuşal nöropatili, onikomikozlu veya tinea pedisli hastalarda diyabetik ayak ülseri gelişimine yatkınlık saptanmıştır (15). Diyabetik ayak risk faktörlerini araştıran çalışmaların derlendiği bir makalede, diyabetik nöropati, periferik vasküler hastalık, ayak deformitesi varlığı, diyabetik ayak ülseri ya da alt ekstremite amputasyon hikayesi en sık bulunan risk faktörü olarak saptanmıştır. Ancak tanımlama ve ölçümlerdeki farklılığa bağlı olarak standart bir sınıflamaya gidilememiştir (92).

Özkara ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada diyabetik ayaklı 84 hastada risk faktörleri incelenmiş; hastaların %88,1'inde nöropati, %73,8'inde vaskülopati saptanmıştır (93). Araştırmamızda diyabetik ayak ile onikomikoz, amputasyon öyküsü, nöropati, venöz yetmezlik, retinopati, nefropati, impotans ve SVH/GİA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. Çalışmamızda DB görülen hastalarda diyabetik ayağa daha sık rastlanmaktaydı. Buradan, bu bulgulara sahip hastaların diyabetik ayak gelişimi açısından daha yakın takibi yapılması gerektiği sonucu çıkmaktadır.

Diyabetli hastaların ayak bakımı ile davranış ve durumlarının saptanmasına yönelik ülkemizde yapılan bir anket çalışmasında, hastaların %57,2'si hastalıklarında ayak bakımının önemli olduğunu vurguladıkları halde, %53,3'ü ayak travmalarından sakınılması gerektiği konusunda bilgi sahibi değildi (94). Çalışmamızda diyabetik ayak ve amputasyon varlığı ile öğrenim durumu düşüklüğü arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Diyabetik ayak ile onikomikoz ve amputasyon varlığı ilişkisi de anlamlıydı. Dolayısıyla, diyabetik ayak sorunu ortaya çıkmadan önce, hastaların ve ailesinin bu konudaki eğitimi önem taşımaktadır.

Türkiye’de yapılan toplum tabanlı geniş çalışma sonucunda, diyabet sıklığının %16,5 olduğu saptanmıştır (44). Araştırmamızın sonucuna göre, tip 2 DM’li her 10 hastanın 9’unda en az bir deri bulgusuna rastlanmaktaydı. Diyabetli hastaların ayaklarını düzenli olarak yıkaması ile onikomikoz sıklığı azalırken (60), abdest almak gibi nemli ortamların yaratılması durumunda onikomikoz sıklığının arttığı bulunmuştur (52). Düşük risk grubundaki (nöropati, periferik arter hastalığı, deformite ve ayak patolojisi öyküsünün olmadığı) hastalara bile kendi kendilerine günlük deri muayenelerinin ve APA’larını da içerecek şekilde dikkatli bir ayak muayenesi yapmaları önerilmelidir. Ayaklarını günlük yıkamalarını ve sonrasında APA’larını ihmal etmeden kurutmaları söylenmelidir. Hastalar uygun ayakkabı seçimi açısından bilgilendirilmelidir (95).

Özellikle yüksek risk grubunda olan (ayak patolojisi öyküsü veren) hastaların, uzman hekim tarafından her üç ayda bir kontrolleri yapılmalıdır (95,96). Takiplerde hastalara ayaklarını düzenli olarak muayene etmeleri, nemlendirici kullanmaları, travmalardan uzak durmaları ve infeksiyonların, özellikle de onikomikozun, erken tedavisine başlanması gerektiği bilgisi verilmelidir. Bu gibi basit önlemler alınarak ve dermatologların da içinde olduğu multidisipliner bir yaklaşım biçimi ile hastanın yaşam kalitesini etkileyen ve ülke ekonomisi için zarar niteliğinde olan (97) ekstremitte amputasyonların önüne geçilebilir. Diyabetli hasta takibinin yapıldığı merkezlerde çalışanların, dermatolojik muayenenin önemi konusunda bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Literatüre baktığımızda diyabette görülen deri bulguları ve komplikasyonlar (22), ADE I/D gen polimorfizmi ve diyabet komplikasyonları (6,8-12,14,36-41,75-77) arasındaki ilişkiyi ve diyabetli hastalarda onikomikozu araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Ancak tanımlama ve etnik farklılığına da dayanan, çelişkili sonuçları görmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli özelliği tip 2 DM’li hastaların ayrıntılı demografik verileri, deri bulguları, diyabete bağlı gelişmiş komplikasyonları, diyabetik ayak ve onikomikoz için olası risk faktörlerini sorgulayan, bunların birbirleri ve ADE I/D gen polimorfizmi ile ilişkisini Türkiye’de ilk defa 318 hasta gibi geniş bir seride araştıran çalışma olmasıdır. Araştırmamız, sağlıklı kontrol grubu olmaksızın kesitsel yapılmasından dolayı, araştırılan parametrelerin normal popülasyona göre farkları ve uzun dönemdeki risk faktörlerinin belirlenmesi açısından yetersiz kalmıştır.

Diyabetteki deri bulguları, komplikasyonlar ve onikomikoz gelişimine yönelik risk faktörlerinin ve bunların ADE gen polimorfizmi ile ilişkisinin ortaya koyulabilmesi için kontrollü, daha geniş çaplı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Tip 2 diyabetes mellituslu 318 hastanın verileri değerlendirildiği bu çalışmada, öğrenim durumu kötü olanların DB, diyabetik ayak, amputasyon sıklığı ve VKİ değeri daha yüksekti. Diyabetli hastaların eğitimi ile ekstremitte amputasyonları sıklığı azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Erkek hastaların öğrenim durumu kadın hastalara göre daha ileri olmasına rağmen, sigara kullanımı, onikomikoz ve diyabetik ayak sıklığı daha yüksekti. Erkeklerin yarısında impotans olmakla birlikte, impotans ile diyabetik ayak ve amputasyon arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Hastaların hastalık süresi uzadıkça diyabetik ayak sıklığı artıyordu. Mikrovasküler komplikasyonların geliştiği hastalarda ekstremitte amputasyon öyküsü daha sıklı.

ADE gen polimorfizmi çalışması sonucunda hastalarımızda ID genotipi ve D alleli daha baskındı. Kadın hastalarda DD genotipi ve D allelinin daha sık saptanması anlamlı bulundu.

Komplikasyonlar arasında retinopati sıklığı ile D alleli arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, diyabetik deri bulguları ile ADE I/D polimorfizmi arasında böyle bir bağıntı tespit edilmedi.

Hastaların %98,43'ünde en az bir deri bulgusu mevcut olup, en sık mantar enfeksiyonu görülmüştür. Mantar enfeksiyonlarından ise en sık onikomikoz saptandı. Onikomikozu olan erkek hastalarda nefropati daha sık tespit edildi. Bu nedenle erkek hastaların onikomikoz tedavisi sırasında bu açıdan dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızda sadece onikomikozu olan hastalarda, diyabetik ayak daha sık görüldüğünden ötürü, bunların tedavileri komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

DB, ileri yaşlarda daha sık görülmekle birlikte bu hastalarda diyabetik ayak gelişimi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu nedenle bu bulgu ile gelen hastaların yakın takibi önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1- Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. Clin Dermatol 2006;24:237-246.
- 2- Terzi E, Peksarı Y. Diabetes mellitusun deri bulguları ve diyabetik ayak. T Klin J Dermatol 2003;13:50-60.
- 3- Kalus AA, Chien AJ, Olerud JE. Diabetes mellitus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th Ed. New York: McGraw-Hill 2008:1461-70.
- 4- Cathcart S, Cantrell W, Elewski BE. Onychomycosis and diabetes. J Eur Acad Dermatol Venerol 2009;23:1119-22.
- 5- Rathur HM, Boulton AJM. The diabetic foot. Clin Dermatol 2007;25:109-120.
- 6- Degirmenci I, Kebapcı N, Basaran A, Efe B, Gunes HV, Akalin A, et. al. Frequency of angiotensin-converting enzyme gen polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients. Int J Clin Pract 2005;59(10):1137–1142.
- 7- Niu W, Qi Y, Gao P, Zhu D. Angiotensin converting enzyme D allele is associated with an increased risk of type 2 diabetes: evidence from a meta-analysis. Endocr J 2010;57(5):431-438.
- 8- Stephens JW, Dhamrait SS, Acharya J, Humphries SE, Hurel SJ. A common variant in the ACE gene is associated with peripheral neuropathy in women with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complicat 2006;20:317-321.
- 9- Araz M, Yılmaz N, Güngör K, Okan V, Kepekci Y, Aynacioglu AS. Angiotensin –converting enzyme gene polymorphsim and microvascular

complications in Turkish type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54:95-104.

- 10- Matsumoto A, Iwashima Y, Abiko A, Morikawa A, Sekiguchi M, Eto M, et al. Detection of the association between a deletion polymorphism in the gene encoding anjiotensin I-converting enzyme and advanced diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:195-202.
- 11- Ergen AH, Hatemi H, Agachan B, Camlica H, Isbir T. Angiotensin-I converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients. *Exp Mol Med* 2004;36(4):345-350.
- 12- Ito H, Tsukui S, Kanda T, Utsugi T, Ohno T, Kurabayashi M. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and polyneuropathy in type 2 diabetes without macroalbuminuria. *J Int Med Res* 2002;30:476-482.
- 13- Thomas GN, Critchley JAJH, Tomlinson B, Cockram CS, Chan JCN. Peripheral vascular disease in type 2 diabetic Chinese patients: associations with metabolic indices, concomitant vascular disease and genetic factors. *Diabetic Medicine* 2003;20:988-995.
- 14- Nikzamir A, Esteghamati A, Feghhi M, Nakhjavani M, Rashidi A, Reza JZ. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with progression, but not development, of albuminuria in Iranian patients with type 2 diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008;10(2):109-114.
- 15- Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 2006;29:1202-1207.
- 16- World Health Organization (WHO). <http://www.who.int> Erişim tarihi: 5 Eylül 2011. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Definition and

diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006. NLM classification: WK 810.

- 17- İnan E. Diyabetes mellituslu hastalarda tinea pedis ve onikomikoz sıklığı ve etkenleri (Tıpta Uzmanlık Tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2009.
- 18- Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study(TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-56.
- 19- Powers AC. (Çev. Araz M) Diabetes mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Jameson JL. Eds (Sağlıker Y. Çev Ed.), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:2109-2137.
- 20- Romano G, Moretti G, Benedetto AD, Giofre C, Cesare ED, Russo G, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39:102-106.
- 21- Oumeish OY. Skin disorders in patients with diabetes. *Clin Dermatol* 2008;26:235-242.
- 22- Saray Y, Özcan D, Seçkin D. Tip II diabetes mellitus hastalarda deri bulguları. *T Klin J Med Sci* 2005;25:377-382.
- 23- Luger T, Böhm M. Endocrine diseases. In Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. *Braun-Falco's dermatology 3rd Ed.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag: 2009:1312-1324.
- 24- Bristow I. Non-ulcerative skin pathologies of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(1):84-89.
- 25- Özcan D, Seçkin D, Demirbilek M. In vitro antifungal susceptibility of dermatophyte strains causing tinea pedis and onychomycosis in patients

- with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(12):1442-6.
- 26- Gupta AK, Humke S. The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. *Eur J Dermatol* 2000;10:379-384.
- 27- Winston JA, Miller JL. Treatment of onychomycosis in diabetic patients. *Clinical Diabetes* 2006;24(4):160-166.
- 28- Verma S, Heffernan M. Superficial fungal infection: dermatophytosis, onychomycosis, tinea nigra, piedra. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th Ed. New York: McGraw-Hill 2008:1807-1821.
- 29- Tan JS, Joseph WS. Common fungal infections of the feet in patients with diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2004;21(2):101-12.
- 30- Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy: a subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:447-51.
- 31- Errors in metabolism. In James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrew's diseases of the skin: clinical dermatology* 11th Ed. Saunders Elsevier: 2011:507-537.
- 32- Zhou JB, Yang JK, Lu JK, An YH. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2010;37:67-73.
- 33- Mariani SM. Conference report-genomics: the promise of SPNs and bats. Highlights of the ABRF 2004—Integrating technologies in proteomics and genomics; february 28-march 2, 2004; Portland, Oregon. www.medscape.com Erişim tarihi: 15 Eylül 2011.

- 34- Norton RM. Pharmacogenomics an individualized drug therapy. www.medscape.com Erişim tarihi: 15 Eylül 2011.
- 35- Tanrıverdi H, Evrengül H, Dursunoğlu D, Tüzün N, Turgut S, Tugut G, et al. Sağlıklı bireylerde endotel fonksiyonları üzerine anjiotensin dönüştürücü enzim genotipinin etkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:2-6.
- 36- Wiwanitkit V. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is correlated to diabetic retinopathy. *J Diabetes Complicat* 2008;22:144-146.
- 37- Felehgari V, Rahimi Z, Mozafari H, Vaisi-Raygani A. ACE gene polymorphism and serum ACE activity in Iranians type II diabetic patients with macroalbuminuria. *Mol Cell Biochem* 2011;346:23-30.
- 38- Al-Harbi EM, Farid EM, Gumma KA, Masuadi AM, Singh J. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and T2DM in a case-control association study of the Bahraini population. *Mol Cell Biochem* 2011;350:119-125.
- 39- Ruggenti P, Bettinaglio P, Pinares F, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;1511-1525.
- 40- Kimura H, Gejyo F, Suzuki Y, Suzuki S, Miyazaki R, Arakawa M. Polymorphism of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 genes in diabetes and macroangiopathy. *Kidney Int* 1998;54:1659-1669.
- 41- Tseng CH, Tseng FH, Chong CK, Tseng CP, Cheng JC. Angiotensin-converting enzyme genotype and peripheral arterial disease in diabetic patients. *Exp Diabetes Res* 2012;2012: 698695 Epub 2011 Nov 14.

- 42- Ponez M, Solowiejczyk D, Harpel B, Mory Y, Schwartz E, Surrey S. Construction of human gene libraries from small amounts of peripheral blood. *Hemoglobin* 1982;6:27-36.
- 43- Rigat B, Tiret L, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Camien F, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Genet* 1992;51:197-205.
- 44- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-180.
- 45- Shahzad M, Robaee A, Shobaili HA, Alzolibani A, Marshood AA, Moteri B. Skin manifestations in diabetic patients attending a diabetic clinic in the Qassim region, Saudi Arabia. *Med Princ Pract* 2011;20:137-141.
- 46- Çiçek D, Kandi B, Oğuz S, Bakar SD, Özkan Y, Çolak R, et al. Diyabetes mellituslu hastalarda gözlenen deri bulguları. *FÜ Sag Bil Tıp Derg* 2010;24(2):77-80.
- 47- Romano C, Massai L, Asta F, Signorini AM. Prevalence of dermatophytic skin and nail infection in diabetic patients. *Mycoses* 2001;44:83-86.
- 48- Ragunatha S, Anitha B, Inamadar AC, Palit A, Devarmani SS. Cutaneous disorders in 500 diabetic patients attending diabetic clinic. *Indian J Dermatol* 2011;56(2):160-164.
- 49- Al-Mutairi, Eassa BI, Al-Rqobah AD. Clinical and mycologic characteristics of onychomycosis in diabetic patients. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18(2):84-91.

- 50- Sakai S, Kikuchi K, Satoh J, Tagami H, Inoue S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol* 2005;153:319-323.
- 51- Eckhard M, Lengler A, Liersch J, Bretzel G, Mayser P. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus-results of two independent investigations. *Mycoses* 2007;50(2):14-19.
- 52- Gulcan A, Gulcan E, Oksuz S, Sahin I, Kaya D. Prevalence of toenail onychomycosis in patients with type 2 diabetes mellitus and evaluation of risk factors. *J Am Podiatr Med Assoc* 2011;101(1):49-54.
- 53- Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998;139(4):665-671.
- 54- Dogra S, Kumar B, Bhansali A, Chakrabarty A. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. *Int J Dermatol* 2002;41:647-751.
- 55- Saunte DML, Holgersen JB, Haedersdal M, Strauss G, Bitsch M, Svendsen OL, et al. Prevalence of toe nail onychomycosis in diabetic patients. *Acta Derm Venereol* 2006;86:425-428.
- 56- Al-Mutairi N. Associated cutaneous disease in obese adult patients: a prospective study from a skin referral care center. *Med Princ Pract* 2011;20:248-252.
- 57- Chang SJ, Hsu SC, Tien KJ, Hsiao JY, Lin SR, Chen HC, et al. Metabolic syndrome associated with toenail onychomycosis in Taiwanese with diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 2008;47:467-472.
- 58- Szepietowski JC, Reich A, Garlowska E, Kulig M, Baran E. Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tinea pedis and other

dermatomycoses, A survey of 2761 patients. *Arch Dermatol* 2006;142:1279-1284.

59- Franchimont GE, Pierard-Franchimont C. The nail under fungal siege in patients with type II diabetes mellitus. *Mycoses* 2005;48:339-342.

60- Takehara K, Oe M, Tsunemi Y, Nagase T, Ohashi Y, Iizaka S, et al. Factors associated with presence and severity of toenail onychomycosis in patients with diabetes: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2011;48:1101-1108.

61- Sobera JO, Elewski BE. Fungal diseases. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds *Dermatology*. 2nd Ed. Mosby Elsevier 2008:1135-1163.

62- Halpern AV, Heymann W. Bacterial diseases. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds *Dermatology*. 2nd Ed. Mosby Elsevier 2008:1075-1106.

63- Yosipovitch G, Loh KC, Hock OB. Medical pearl: scleroderma-like skin changes in patients with diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:109-11.

64- Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Skin signs in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1203-1211.

65- Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, Gupta M, Bhattacharva SN, Verma P. Noninsulin dependent, type II diabetes mellitus related dermatoses: part III. *Skinmed* 2011;9:367-376.

66- Mehri S, Koubaa N, Hammami S, Mahjoub S, Chaaba R, Nakbi A. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes with diabetes type 2 in a Tunisian population. *Life Sciences* 2010;87:49-54.

67- Judaro J, Ybarra J, Romeo JH, Garcia M, Zabaleta-del-Olmo E. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism as a genetic biomarker

of diabetic peripheral neuropathy: longitudinal prospective study. *J Diabetes Complications* 2012;26:77-82.

68- Berdeli A, Cam FS. Prevalence of the angiotensin I converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in a healthy Turkish population. *Biochem Genet* 2009;47:412-420.

69- Bonnet F, Patel S, Laville M, Balkau B, Monti LD, Laliz N et al. Influence of the ACE gene insertion/deletion polymorphism on insulin sensitivity and impaired glucose tolerance in healthy subjects. *Diabetes Care* 2008;31:789-794.

70- Akin F, Turgut S, Bastemir M, Turgut G, Kursunluoglu R, Karasu U, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in overweight and obese Turkish patients with insulin resistance. *DNA and Cell Bio* 2010;29(4):207-212.

71- Fiatal S, Szigethy E, Szeles G, Toth R, Adany R. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin-1 converting enzyme is associated with metabolic syndrome in Hungarian adults. *J Renin-Angio-Aldo S* 2011;12(4):531-538.

72- Ramachandran V, Ismail P, Stanslas J, Shamsudin N, MoinS, Jas RM. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects. *J Renin-Angio-Aldo S* 2008;9(4):208-214.

73- Zhou JB, Yang JK, Lu JK, An YH. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Mol Bio Rep* 2010;37:67-73.

74- Sagnella GA, Rothwell MJ, Onipinla AK, Wicks PD, Cook DG, Cappuccio FP. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting

enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. *J Hypertens* 1999;17:657-664.

75- Zhou JB, Yang JK. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010;47(1):187-193.

76- Eroglu Z, Cetinkalp S, Erdoğan M, Kosova B, Karadeniz M, Kutukculer A, et al. Association of the angiotensinogen M235T and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gen polymorphisms in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *J Diabetes Complications* 2008;22:186-190.

77- Ng DPK, Tai BC, Koh D, Tan KW, Chia KS. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia* 2005;48:1008-1016.

78- Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, de Gendre AS. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology* 2004;64:1196-201.

79- Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, Zoungas S, Huxley R, et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes. Prospective cohort study based on the ADVANCE trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;6:1908-13.

80- Mazo EB, Gamidov SI, Mamedov MN, Iremashvili VV. Association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2008;20:68-72.

81- Tascilar N, Dursun A, Ankaralı H, Mungan G, Ekrem S, Baris S. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism has no

effect on the risk of atherosclerotic stroke or hypertension. *J Neurol Sci* 2009;285:137-141.

- 82- Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003;149(65):5-9.
- 83- Manzano-Gayosso P, Hernandez-Hernandez F, Mendez-Tovar LJ, Palacios-Morales Y, Cordova-Martinez E, Bazan-Mora E, et al. Onychomycosis incidence in type 2 diabetes mellitus patients. *Mycopathologia* 2008;166:41-45.
- 84- Walling HW. Subclinical onychomycosis is associated with tinea pedis. *Br J Dermatol* 2009;161:746-749.
- 85- Zaias N, Tosti A, Rebell G, Morelli R, Bardazzin F, Bierley H et. al. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:302–304.
- 86- Sadahiro A, Moraes JRF, Moraes MEH, Romero M, Gouvea NAL, Gouvea CJ, et al. HLA in Brazilian Ashkenazic Jews with chronic dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. *Braz J Microbiol* 2004;35:69-73.
- 87- Garcia-Romero MT, Granados J, Vega-Memije ME, Arenas R. Analysis of genetic polymorphism of the HLA-B and HLA-DR loci in patients with dermatophytic onychomycosis and in their first-degree relatives. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:59-62.
- 88- Faergemann J, Correia O, Nowicki R, Ro B-I. Genetic predisposition-understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005;19(1):17-19.
- 89- Tursen U, Kaya TI, Eskandarı G, Bocekli E, Muslu N, Camdeviren H, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipids in patients with superficial fungal disease. *Yonsei Med J* 2004;45(3):375-379.

- 90- Dinççağ A, Baktıroğlu S, Dinççağ N. Diyabetik ayak: amputasyon önlenbilir mi?. İst Tıp Fak Mec 1999;62(1):25-31.
- 91- Arslan M. Diyabetik ayak ve tedavisi. T Klin J Dermatol 2002;12(2 Ek):1-6.
- 92- Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev 2012;28:574-600.
- 93- Özkara A, Aktürk M, Delibaş T, Karaahmetoğlu S. Diyabetik ayaklı 84 hastada risk faktörlerinin incelenmesi. Turkish Medical Journal 2001;9(3):102-5.
- 94- Bölükbaş N, Paydaş M, Bostan Ö. Diyabetli hastaların ayak bakımı ile ilgili davranışlarının ve mevcut ayak durumlarının saptanması. FÜ Sag Bil Tıp Derg 2006;1(2):82-91
- 95- Fujiwara Y, Kishida K, Terao M, Takahara M, Matsuhisa M, Funahashi T, et al. Beneficial effects of foot care nursing for people with diabetes mellitus: an uncontrolled before and after intervention study. J Adv Nurs 2011;67(9):1952-1962.
- 96- Arıcan Ö, Şaşmaz S. Diyabetik hastalarda ayak bakımı. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2004;24:541-546.
- 97- Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, Leonard CE, MaCurdy T, Tan Y, et al. Economic burden of diabetic foot ulcers and amputations: Data Points #3. Data Points Publication Series [Internet] 2011 Mar 08.

EKLER

Ek-1: Hasta formu

Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında onikomikoz ve diyabetik ayak gelişimi ile anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) gen polimorfizmi arasındaki ilişki araştırması hasta formu

Demografik özellikler

Adı- Soyadı: Cinsiyet-Yaş: Dosya Numarası:

Adres-Telefon:

Öğrenim durumu: Meslek:

DM ait özellikler

Soygeçmiş:

Özgeçmiş:

Diyabet süresi: İmmun süpresyon:

(+/-) (+/-) (+/-)

Retinopati		Diyabetik ayak öyküsü		Kladikasyon	
Nöropati		Amputasyon		Venöz yetmezlik	
Nefropati		Hipertansiyon		İmpotans	

Kullandığı ilaçlar (insülin/OAD): İnsülin alerjisi:

Kardiyak öykü; Koroner anjio: MI: Kalp yetmezliği: Koroner by-pass:

HbA1c düzeyi(son 3 ay içerisindeki): BMI (boy-kilo):

Trigliserid düzeyi/ Total kolesterol düzeyi (son 1 ay içerisindeki):

Alkol kullanımı: Sigara içiciliği/miktarı:

Malign otitis externa: Mukormikoz:

Onikomikoz ve tinea pedise ait özellikler

	(+/-)		(+/-)		(+/-)
Hiperhidroz		Kallus		Spor alışkanlığı	
Distrofik tırnak sorgusu		Plantar kaşıntı		Tırnağa travma öyküsü	
Ayak ülseri		Geçirilmiş sellülit öyküsü		Ailede onikomikoz/ t.pedis şüphesi	

Daha önceden bu tanılara yönelik tedavi: (almışsa ne kadar zaman önce, hangi):

Dermatolojik bakı:

Baş-boyun:

Oral mukoza:

Gövde:

Üst ekstremiteler:

Alt ekstremiteler:

DM ilişkili deri bulguları

	(+/-)		(+/-)		(+/-)
Pretibial pigmentasyon (Diyabetik dermopati)		Yüzde diyabetik rubeozis		Sarı deri (karotenodermi) (palmoplantar)	
Periungual telenjektaziler		Plantar eritem		Pigmente purpura	
Kserozis		Akantozis nigrikans		Lipoatrofi/hipertrofi	
Sarı tırnak		Akrokordon		Ksantom/ksantelesma	

Nekrobiozis lipoidika diabetikorum: Pedal ödem:

Gangren:

Diyabetik bül:

Dissemine granüloma annulare:

Erizipel benzeri eritem:

Buschke'nin sklerödem adultorumu: Reaktif perforan kollajenoz:

Follikülit:

İntertrigo:

Vitiligo / porfiriya kutanea tarda:

Eritrazma



Onikomikoz için tırnak değişlikleri:

(+/-)

(+/-)

Yağ damlası		Subungual hiperkeratoz	
Proximal distrofi		Longitudinal sırtlanma	
Onikoliz		Transvers sırtlanma	
Diskolorasyon		Total distrofi	
Pitting		Onikoreksiz	

Tinea pedis tipi:

Mokasen tip / İnflamatuvar—Büllöz tip / İnterdigital tip / Ülseratif tip

	1. hafta KOH	2. hafta KOH	3. hafta KOH
Plantar			
Tırnak			

Ek tanımlar:

Planlanan tedavi: