T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ABD

DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SÜMEYYE ATASEVER YÜCE

UZMANLIK TEZİ

KONYA - 2025

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ABD

DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SÜMEYYE ATASEVER YÜCE

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. BAHAR KANDEMİR

KONYA - 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimi sürecim boyunca bilgisi, tecrübesi ve babacanlığı ile bizlere yol gösteren değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İbrahim ERAYMAN' a

Asistanlık ve tez sürecimde bilgisi ve samimiyeti ile bana yol gösterici olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Bahar KANDEMİR'e

Bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yardımcı olan hocam Dr. Ö. Ü. Esma KEPENEK KURT'a

Asistanlığımın başlarında kıdemlim olarak sonrasında ise hocam olarak her soruma cevap veren, yardımıma koşan, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan kaçınmayan Dr. Ö. Ü. Rukiyye BULUT' a

Asistanlık yolculuğunda bana eşlik eden; bu süreçte sadece mesaimizi değil hem hüzünlerimizi hem sevinçlerimizi paylaştığımız çok sevgili arkadaşlarım Dr. Zeynep Gürel, Dr. Pınar BELVİRANLI KESKİN, Dr. Nagehan GENÇ, Dr. Esra KOCAKIR, Dr. Rümeysa ÇAĞAN KABAK'a

Yine bu süreçte mesaimizi paylaştığımız ve özellikle tez hastalarımın bulunmasında büyük emekleri olan Dr. Ceren ERYILMAZ YAMAN ve Dr. Sümeyye MALKONDU' ya

Kliniğimizde bu süreçte beraber çalışma fırsatı bulduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma

Doğduğum andan bugüne kadar gelmemde en büyük emeği olan, onlar olmazsa başaramayacağımı bildiğim; hep desteklerini hissettiğim ve daima hissedeceğimden emin olduğum canım annem Nesrin ATASEVER'e, canım babam Cihan ATASEVER'e; kardeşlerim Beyzanur ATASEVER SEZİCİ ve Mehmet Fatih ATASEVER'e

Birlikte hayatı paylaştığımız, bir gün bu satırları onun da yazmasını dilediğim eşim Ömer Faruk YÜCE'ye

Ve annesinin hekimlik hayatında çeşitli zorluklara katlanıp; bu yaşında fedakârlıklar yapmak zorunda kalan; hayatımdaki en değerli varlığım, güzel oğlum Kerem'e teşekkürü borç bilirim…

ŞUBAT 2025 SÜMEYYE ATASEVER YÜCE

ÖZET

DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SERUM GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. Sümeyye ATASEVER YÜCE

UZMANLIK TEZİ

KONYA

Giriş ve Amaç: Galectin-3 immun sistem hücrelerinden de salınan immun yanıtı etkileyici fonksiyonları olan galaktoz bağlayıcı lektinler grubundan bir lektindir. Bu tez çalışmasında Tip 2 diyabetes mellituslu (T2DM), Diyabetik ayak enfeksiyonlu (DAE) ve sağlıklı gruplar arasında galectin-3 seviyelerini belirlemek ve bu gruplar arasındaki galectin-3 düzeylerini kıyaslamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran 36 DAE'li, 24 Tip 2 DM'li ve 24 ek hastalığı olmayan sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi. Galectin-3 seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Sonuçların analizi veriler aktarılarak SPSS (statistical package for social sciences) versiyon 21 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı analizler için ortanca,1-3.çeyreklikler verildi. Nominal ve ordinal değişkenler için yüzde (%) ve frekans tabloları verildi. İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: DAE olan hasta grubunda galectin-3 seviyesinin ortanca değeri 232.54, DM olan hasta grubunda 209.14 ve sağlıklı grupta 277.85 idi. DAE grubu, Tip2 DM grubu ve kontrol grubunda galectin-3 seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

DAE olan hastalar PEDIS evreleme sistemine göre evrelendi. Hastaların 16 (%44,4)'sı PEDIS 4, 11 (%30,6)'i PEDIS 3, 9 (%25)'u PEDIS 2 olarak belirlendi. Diyabetik ayak enfeksiyonunun şiddeti ile galectin-3 seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yapmış olduğumuz analizde ise PEDIS evresine göre galectin-3 seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Galectin-3 seviyeleri ile C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri arasında korelasyona bakıldı. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($P>0,05$)

Sonuç: Daha önce diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda yapılmış olan galectin-3 düzeyinin değerlendirildiği çalışmalara zıt olarak çalışmamızda DAE olan ve T2DM'si

olan grupta sağlıklı popülasyonuna göre galectin -3 seviyelerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: DAE, Galectin-3, Tip 2 DM

ABSTRACT
EVALUATION OF SERUM GALECTIN-3 LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT INFECTION

DR. Sümeyye ATASEVER YÜCE

SPECIALIZATION THESIS

Introduction and Objective: Galectin-3 is a lectin from the class of protective lectins of galactose, which is released from the capacity of the immune system and is an immune capacity performance. In this thesis study we aimed to determine galectin-3 levels among type 2 diabetes mellitus (T2DM), diabetic foot infection (DFI) and healthy groups and to compare galectin-3 levels among these groups.

Material and Method: 36 patients with diabetic foot infection(DFI), 24 patients with diabetes mellitus and 24 healthy volunteers without additional diseases who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic were included in the study. Galectin-3 levels were measured by ELISA method. Analysis of the results was performed by transferring the data and SPSS (statistical package for social sciences) version 21 package program. Median, 1-3.quartiles were given for descriptive analyses. Percentage (%) and frequency tables were given for nominal and ordinal variables. The relationship between two variables was examined with Spearman Correlation analysis. The consistency level for all tests was accepted as $p<0.05$.

Findings: The median value of galectin-3 level in the patient group with DAE was 232.54, in the patient group with DM it was 209.14, and in the healthy group it was 277.85. When the galectin-3 levels were compared in the DAE, DM and healthy groups, no statistically significant difference was found ($p>0.05$). Patients with DFI were staged according to PEDIS. Sixteeen (44.4%) of the patients were determined as PEDIS 4, 11 (30.6%) as PEDIS 3, and 9 (%25) as PEDIS 2. In the analysis we conducted to evaluate the relationship between the severity of diabetic foot infection and galectin-3 levels, no statistically significant difference was found when the galectin-3 levels were compared according to the PEDIS stage in patients with DFI ($p>0.05$). The correlation between galectin-3 levels and CRP, PCT, WBC, ESR values was examined. No statistically significant relationship was found between them ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, contrary to previous studies on the evaluation of galectin-3 levels in patients with diabetic foot infection, we found that there was no significant increase in galectin-3 levels in the diabetic foot infection and diabetic group compared to the healthy

population. This situation indicates that there are contradictions on this issue and that studies on this subject should continue.

Keywords: DFI, Galectin-3, TYPE 2 DM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
ÖZET iv
ABSTRACT vi
ŞEKİLLER x
TABLOLAR x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1.1.Tip 2 DM 2
2.1.1.1.Epidemiyoloji 2
2.1.1.2.Patogenez ve Risk Faktörleri 3
2.1.1.3.Tip 2 Diabetes Mellitusta Tanı 5
2.1.1.4.Tip 2 DM Taraması 8
2.1.1.5.Tip 2 DM Yönetimi 8
2.1.2.Diyabetik Komplikasyonlar 9
2.1.2.1.Akut Komplikasyonlar 9
2.1.2.2.Kronik Komplikasyonlar 9
2.2.DİYABETİK AYAK VE DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU 13
2.2.1.Epidemiyoloji 13
2.2.2.Patogenez 13
2.2.3.Klinik Tablo ve Hastayı İlk Değerlendirme 14
2.2.4.Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Tanı 15
2.2.4.1.Klinik Bulgular 16
2.2.4.2.Biyokimyasal Belirteçler 16
2.2.5.Osteomyelitin Saptanması 18
2.2.5.1.Görüntüleme Yöntemleri 19
2.2.6. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Etkenler 19
2.2.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Tedavi 20
2.2.7.1.Antimikrobiyal Tedavi 20
2.2.7.2.Cerrahi Tedavi 21
2.3.GALEKTİNLER 21
2.3.1.Galectin-3 23
2.3.1.1.Galectin-3'ün Biyokimyasal Yapısı 24
2.3.1.2.Galectin-3'ün Fosforilasyonu 25
2.3.1.3.Galectin 3'ün Ekspresresyonu 25
2.3.1.4.Galectin-3'ün Klinik Önemi 25

3.MATERYAL VE METOD 29
3.1. DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU TANISININ KOYULMASI 30
3.2.GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ 30
3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ 31
4.BULGULAR 32
5.TARTIŞMA 36
6.SONUÇ 41
7.KAYNAKÇA 43

ŞEKİLLER

Şekil.1. Tip2DM'de Hipergliseminin Patogenezi

Şekil.2. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Patogenetik Faktörler

Şekil.3. Galectinlerin Yapısal Gösterimi

Şekil.4. Galectin-3'ün Yapısı

Şekil.5. Galectin-3'ün İntrasellüler ve Ekstrasellüler Etkileri

Şekil.6. Galectin-3'ün İmmun Sistem Hücreleri Üzerindeki Etkileri

TABLOLAR

Tablo.1. Tip 2 DM Risk Faktörleri

Tablo.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo.3. Prediyabet Tanı Kriterleri

Tablo.4. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunun Tanımlanması ve Şiddetinin Belirlenmesi İçin Sınıflama Sistemi

Tablo.5. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda PEDIS Sınıflama Sistemi

Tablo.6. Direkt Grafide Diyabetik Ayak İlişkili Osteomyelitin Göstergeleri

Tablo.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Olası Patojenler ve Klinik Tablolarda Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Seçenekleri

Tablo 8. DAE, DM ve Sağlam Grupta Sayısal Değerlerin Tanımlayıcı İstatistikleri ve Karşılaştırılması

Tablo.9. DAE Olan Hastalarda Meydana Gelen Kültür Üremeleri

Tablo.10. DAE, DM ve Kontrol Gruplarında Galectin-3 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Tablo.11. PEDIS Evrelerine Göre Hasta Grupları.

Tablo.12. DAE Olan Hastaların PEDIS Evresine göre Galectin-3 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Tablo.13. Galectin-3 Seviyelerinin CRP, PCT, WBC, ESH ile Korelasyonu

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE: İleri glikasyon ürünü

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

CDC: Center of Disease Control

CRP: C-reaktif protein

DAE: Diyabetik ayak enfeksiyonu

DKA: Diyabetik ketoasidoz,

DNP: Diyabetik nöropati

DM: Diyabetes mellitus

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

GNB: Gram negatif basil

GPK: Gram pozitif kok

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

HbA1c: Glikozile hemoglobin düzeyi

HGB: Hemoglobin

HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum

IL-1: Interlökin-1

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

LA: Laktik asidoz

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

NEU: Nötrofil sayısı

OAD: Oral antidiyabetik ilaç

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

PLT: Trombosit sayısı

PCT: Prokalsitonin

PAH: Periferik arter hastalığı

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi / Bilgisayarlı tomografi

SVH: Serebrovasküler hastalık

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: White blood cell count (beyaz küre sayısı)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Galectin-3 β-galaktozid bağlayıcı lektinler ailesinden bir lektindir (Krześlak & Lipińska, 2004). İlk olarak makrofajlarda tanımlanmış ve MAC-2 adı verilmiş olsa da (Sciacchitano et al., 2018) son olarak 1994 yılında galectin-3 olarak adlandırılmıştır (Barondes et al., 1994).

Erişkinde tüm dokularda galectin-3'ün eksprese edildiği gösterilmiştir. İnce barsak, kolon epitelleri, kornea, konjunktiva epitelleri, timüs, akciğer dokusu, böbrek, meme, prostat gibi organlarla beraber; osteoblastlar, osteoklastlar, keratinositler, schwann hücreleri, endotel hücrelerinde de galectin-3 sentezi mevcuttur (Dumic, Dabelic, & Flögel, 2006).

İmmun sistem hücrelerinden nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller, langerhans hücrelerinde de galectin-3 sekresyonuna dair veriler vardır. Yine pankreas, karaciğer, kolon, akciğer, meme kanserlerinde olduğu gibi tümöral hücreler de galectin-3 eksprese edebilmektedir (Sciacchitano et al., 2018).

Galectin-3 IL-1 üretimini artırmasının yanı sıra; kanda bulunan monositlerin ve nötrofillerin süperoksit üretimini uyarır. Oksidatif yanıtı uyarıcı etkisi bulunmakta olup bu etki nötrofiller üzerinde bulunan ve muhtemel fonksiyonel reseptörleri olarak tanımlanan CD66a ve CD66'ya bağlanması ile açıklanır. Yine mast hücrelerinden de immun sistem ilişkili mediatörlerin salınımına aracılık eder. Yapılan çalışmalarda galectin–3'ün hücre göçünü sağlayıcı etkisi saptanmıştır. Düşük konsantrasyonlarda yönsüz hücre hareketlerini artırırken yüksek konsantrasyonlarında kemotaktik etki sağlar (Dumic et al., 2006). Galectin-3 monositler, makrofajlar için bir kemoatraktandır (Sano et al., 2000).

Galectin-3'ün endotelyal hücreler üzerinde anjiogenetik etkisi olduğu gösterilmiştir (Nangia-Makker et al., 2000).

Bu bilgiler ışığında diyabetik süreçte meydana gelen vasküler komplikasyonların ve diyabetik ayak enfeksiyonu(DAE) ile eklenen immun sürecin bu hastalarda galectin-3 seviyelerini artırabileceği öngörüsü tarafımızca oluşmuştur. Çalışmamızda DAE olan, Tip 2 diyabeti olup herhangi bir enfeksiyon odağı olmayan ve sağlıklı hastalardan oluşmuş ek hastalığı olmayan üç grup incelenerek galectin-3 seviyelerinin immun süreçle korele olarak artıp artmadığının değerlendirilmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus (DM); pankreasta bulunan islet hücrelerinde insülin üretiminde meydana gelen azalma veya reseptör düzeyinde insüline direnç gelişmesi (ya da her iki mekanizmanın bir arada olması) sonrasında meydana gelen kan şekeri yüksekliği ile seyreden kronik bir hastalıktır (Ortiz-Martínez et al., 2022). Tip 1, Tip 2 DM, gestasyonel DM ve ilaç, diğer hastalıklar gibi faktörlere bağlı DM olarak sınıflanabilir.

Tip 1 Diyabetes mellitus (T1DM); otoimmun bir mekanizmaya bağlı olarak beta hücrelerinin hasarlanması neticesinde insülin sekresyonunun azalması ile ortaya çıkarken Tip 2 Diyabetes mellitusta(T2DM) dominant sebep insüline karşı gelişen reseptör düzeyinde dirençtir. Fakat T1DM'ye göre daha az olmakla beraber; T2DM'de de insülin eksikliği mevcuttur. Diyabet tablosuna sebep olan hastalıklar arasında pankreatit, kistik fibroz, hemokromatoz gibi direkt pankreası etkileyen hastalıklarla beraber akromegali, Cushing sendromu ve feokromasitoma gibi endokrinolojik hastalıklar da vardır. Glukokortikoidler, nöroleptikler, pentamidine ve interferon alfa gibi ajanlar da kimyasal/ilaç aracılı diyabet etyolojisinde sayılabilir (Petersmann et al., 2019). Vakaların % 90'ı ise Tip 2 DM olarak karşımıza çıkar (Ortiz-Martínez et al., 2022) .

2.1.1.Tip 2 DM

Tip 2 DM kronik bir hastalık süreci olup gelişmesinde genetik, sosyal yaşam, beslenme faktörleri vb. birçok faktör rol oynar ve çoğunlukla ileri yaşlarda saptanır. Sıklıkla ilk semptomları polifaji, poliüri, polidipsi ve kilo kaybıdır (Ortiz-Martínez et al., 2022). Birçok komplikasyona sebep olan Tip 2 DM'nin komplikasyonları mikro ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki grupta incelenebilir. Mikrovasküler komplikasyonlar nefropati nöropati ve retinopati iken makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH) ve iskemik inmeler olarak sıralanabilir (Ortiz-Martínez et al., 2022).

2.1.1.1.Epidemiyoloji

Günümüzde iç hastalıkları polikliniklerine en sık başvuru nedenlerinden biri olan DM hayatı tehdit eden majör durumlardandır. Dünya çapında yapılan incelemeler neticesinde 530 milyon yetişkinin hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir. 20-79 yaş grubunda prevelansı %10,5 olarak saptanmıştır (Ong et al., 2023).

Amerika'da 29.1 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Fakat bu hastaların 21 milyonu tanı alabilmiş olup tanısız milyonlarca hasta bulunmaktadır. Artan obezite, değişen beslenme şartları, sedanter yaşam tarzı ve insan ömrünün uzaması ile beraber diyabet insidansında artış da olmaktadır. Bu verilere dayanılarak 2050 yılında bu sayının iki katına çıkması beklenmektedir (Vijan, 2015).

Son üç dekatta hasta sayısı 4 katına çıkmıştır ve bu hastaların %90'ı T2DM tanılıdır. Hastalığın sağlıklı diyet ve günlük egzersiz programları ile önlenebileceği düşünülmektedir (Zheng, Ley, & Hu, 2018).

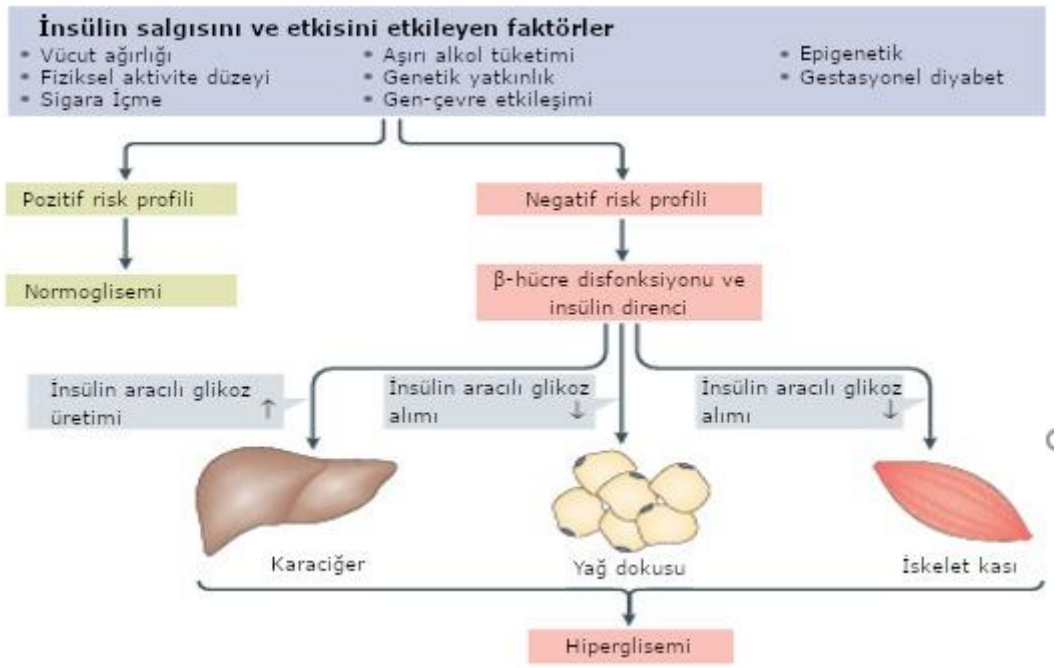
Diyabet görme kaybının, ampütasyonların ve son dönem böbrek hastalığının ciddi ve sık bir sebebi olup; bunların yanında aterosklerotik vasküler değişimlerle beraber birçok komplikasyona hatta ölüme yol açmaktadır (Vijan, 2015).

2015 yılında yaklaşık 5 milyon ölümün diyabet ve komplikasyonlarına bağlı olduğu düşünülmekte; bu ise her altı saniyede bir diyabet ve komplikasyonlarına bağlı olarak bir kişinin kaybedildiği anlamını taşımaktadır. Hastaların yaklaşık %45'inin tanısını bilmediği tahmin edilmektedir. Tanısız ve tedavisiz olarak yaşamlarına devam eden bu hastalar komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altındadır. Çin ve Hindistan hastalığın en sık görüldüğü bölgelerdir (Zheng et al., 2018).

Hastaların %25'inin hastalığının farkında olmadığını göz önüne alan bazı gruplar 45 yaş üstünde tüm hastalara 45 yaş altında ise risk faktörlerini içeren hastalara diyabet taraması yapılmasını önermektedir (Vijan, 2015).

2.1.1.2.Patogenez ve Risk Faktörleri

Diyabetes mellitusun temel patogenezinde insülinin karaciğer, kas ve yağ doku gibi etkili olduğu dokularda reseptör düzeyinde direnç ile etkisinin azalması veya pankreas beta hücrelerinde azalmış insülin sekresyonu vardır. Tip 2 DM'deki insülin direncinin neticesinde kas ve yağ dokuya glukoz alımı azalır; karaciğerde ise glukoz üretimi artar. Yine ek olarak pankreas beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğu meydana gelir ve yetersiz insülin sekresyonu da ortaya çıkar. Bu durumların sonucu olarak glukoz kontrolü bozulur ve kanda glukoz yüksek seviyelerde seyreder. Son otuz yıldaki araştırmalar genetik faktörlerin, epigenetik faktörlerin ve yaşam tarzının T2DM patogenezinde rol aldığını göstermiştir (Zheng et al., 2018).



Şekil.1.Tip 2 DM'de Hipergliseminin Patogenezi (Zheng et al., 2018)

Obezite

Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artan obezite insidansı T2DM insidansında da artışa eşlik etmektedir. Yağ doku miktarındaki artış Tip 2 DM ve obezite ile ilişkilendirilen en önemli risk faktörüdür ve insülin direncine yol açar. Artmış Vücut Kitle İndeksi(VKİ) (>25 kg/m2)'nin ve VKİ'den bağımsız olarak bel çevresinin ve bel / kalça oranının da Tip 2 DM'yi öngördürdüğü çalışmalarda gösterilmiştir. ABD'de; Asya kökenlilerin beyaz ırka göre diyabet geliştirme ihtimallerinin daha fazla olduğu belirtilmiş ve bu etnik varyasyonların farklı vücut yağ oranları ve dağılımlarına atfedilmiştir. Asya insanlarında abdominal obezitenin ve vücut yağ oranının yüksek olması bu veriyi destekler. Bu veriler patogenezde genetik faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Bariatrik cerrahi gibi kilo verme operasyonları ile Tip 2 DM'nin önlendiği veya varsa düzeldiği kanıtlanmıştır (Zheng et al., 2018).

Diyet ve Yaşam Tarzı

Yaşam tarzı değişikliği yapmanın ve diyetin Tip2 DM'yi önlemede önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda bu değişikliklerle beraber kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabet insidansının %58'e kadar azaldığı izlenmiştir. Tip 2 DM'yi önlemeye yönelik diyet tavsiyelerinde yüksek kaliteli yağ ve karbonhidratlar (örn: düşük glisemik indeksli karbonhidratlar ve trans yağ asitleri düşük, çoklu doymamış yağ asitleri yüksek yağlar); tahıldan meyve ve sebzeden zengin; rafine şekerden, kırmızı etten, işlenmiş etten uzak diyet bulunmaktadır. Asya ülkelerinde artan Tip 2 DM hızı ile artan şeker ve hayvan ürünü tüketimi

korele olarak bulunurken Akdeniz tipi diyetin Tip 2 DM sıklığını azalttığı belirlenmiştir (Zheng et al., 2018).

Yapılmış olan birçok randomize kontrollü çalışmada yaklaşık vücut ağırlığının %5-7'sinin kaybına yol açabilecek diyet ve egzersizin; prediyabet olarak tanımlanan hastalarda Tip 2 diyabet gelişimini önlediği ortaya çıkarılmıştır (Vijan, 2015).

Yaşam tarzına yönelik müdahalelerin yetersiz olduğu veya mümkün olmadığı durumlarda farmakolojik tedavi denenebilir. Bu aşamada metforminin Tip 2 DM gelişme riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Yine yaşam tarzı içeriğinde değerlendirilebilecek olan sigara içiminin değerlendirildiği bir çalışmada sigara içenlerde Tip 2 DM riski %45 daha fazla bulunmuştur. Sadece aktif sigara içiciliğinin değil pasif sigara içiciliğinin de riski arttırdığı gözlenmiştir. Buna sebep olarak sigara içmenin insülin direncini ve santral yağlanmayı artırması gösterilebilir (Zheng et al., 2018).

Fiziksel Aktivite

Yapılan çalışmalar fiziksel aktivitenin (özellikle orta ve yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite) insülin direncini önlemede rolü olduğunu düşündürürken, hareketsiz zaman geçirmenin de Tip 2 DM riskini arttırdığını düşündürmektedir (Zheng et al., 2018).

Genetik Faktörler - Genetik Çevre Etkileşimleri

Yapılan aile ve ikiz çalışmaları Tip 2 DM'nin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Benzer beslenme ve çevresel faktörlere sahip kişiler arasındaki farklılıklar da bu duruma işaret etmektedir (Zheng et al., 2018).

Barsak mikrobiyotasının Tip 2 DM gelişimindeki etkisi üzerine son dönemlerde çalışmalar yapılmaktadır. Hava kirliliğinin de risk faktörü olarak araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Bazı ilaçlar (statinler, tiazidler gibi) risk faktörü olarak Tip 2 DM ile ilişkilendirilmiştir (Zheng et al., 2018).

2.1.1.3.Tip 2 Diabetes Mellitusta Tanı

Amerikan diyabet akademisi ve dünya sağlık örgütü kriterlerine göre diyabet tanısı açlık kan şekerine, 75 gr oral glukoz tolerans sonrası 2 saatlik kan şekeri düzeyine veya yakın zamanlı kan glukoz düzeylerinin geçmişinin ipucunu veren glikozile hemoglobin düzeyi olan HbA1c'ye göre konulabilir (bkz tablo.2.). Tip 2 DM için altın standart olarak açlık plazma glukoz ölçümü

kullanılmakta olup ucuz olması ve ulaşılabilirliği testte kullanım kolaylığı sağlarken 8 saatlik açlık gerektirmesi, tek bir anı yansıtması ve örneklerin taşınması esnasındaki problemler dezavantajlarıdır. Bu dezavantajlara rağmen anlık kan glukoz ölçümü yaygın olarak kullanılan biyokimyasal bir parametredir (Ortiz-Martínez et al., 2022).

Tablo.1.Tip 2 DM Risk Faktörleri (Zheng et al., 2018)

Tip 2 DM Risk Faktörleri
İleri yaş
Birinci derece akrabalarda Tip 2 DM tanısı olması
Etnik kökenin beyaz ırktan olmaması
Genetik faktörler
Polikistik over sendromu olması
Aşırı kiloluluk (VKİ>25 kg/m^2), VKİ'den bağımsız olarak abdominal ya da santral obezite varlığı
Hipertansiyon, bel çevresinde artış, dislipidemi vb. metabolik sendromun diğer belirteçlerinin varlığı
Sigara içiciliği
Sedanter hayat tarzı
Sağlıksız diyet alışkanlıkları
Gestasyonel diyabet öyküsü ya da >4 kg bebek doğurma öyküsü
Statinler, tiazidler ve beta-blokörler gibi bazı ilaçların kullanım öyküsü
Psikolojik stres ve depresyon

DM:Diyabetes mellitus; VKİ: Vücut kitle indeksi

Günümüzde uluslararası kılavuzlarda HbA1c ölçümünün tanısal değeri önemlidir. Açlık gerektirmemesi, numunelerin herhangi bir zamanda alınabilmesi ve uzun dönem komplikasyonları da yansıtabilmesi açısından HbA1c ölçümü avantajlar sağlamaktadır. Son üç aylık süreçteki kan glukoz seviyeleri hakkında ipucu vermektedir. Tedavi izlemi için de kullanılmaktadır. Eritrosit ömrünü, hemoglobin düzeyini değiştiren ek durumlar da yaş, ırk, etnisite gibi HbA1c düzeylerini etkiler; bu durum glukoz konsantrasyonundan bağımsızdır yanlış değerlendirmelere yol açabilir (Ortiz-Martínez et al., 2022). Gebelik, kan transfüzyonu veya yakın zamanlı kanama öyküsü olan hastalarda da diyabet tanısında HbA1c kullanılmamalıdır (Yalçın & Yetkin, 2022).

Oral glukoz tolerans testi**(**OGTT) ise prediyabet ve diyabet tanısında açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeylerine göre daha duyarlı bir yöntemdir. Oral 75 gr glukoz yüklemesi sonrası 2 saat boyunca aralıklı kan şekeri ölçümü yapılır. 2 saat sonunda 200 mg/dl üzeri değerler DM tanısını doğular (Vijan, 2015). Günümüzde daha çok gebelerde tarama amaçlı kullanılan bir testtir. Dezavantajları ise nispeten karmaşık bir test oluşu ve pahalı oluşudur (Ortiz-Martínez et al., 2022).

Tablo.2.Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (Petersmann et al., 2019)

Herhangi bir zamanda bakılan plazma glukoz düzeyi	≥ 200 mg/dl (≥11.1 mmol/l)
Açlık plazma glukoz düzeyi (en az 8-12 saat açlık sonrası)	≥126 mg/dl (≥7 mmol/l)
Oral glukoz tolerans testi ile 2 saat sonra bakılan plazma glukoz düzeyi	≥ 200 mg/dl (≥11.1 mmol/l)
HbA1c düzeyi	>%6.5 (>48 mmol/mol Hb)

HbA1c: glikozile hemoglobin düzeyi

Tablo.3.Prediyabet Tanı Kriterleri (Vijan, 2015)

Prediyabet Tanı Kriterleri	**HbA1c Seviyesi (%)**	**Açlık Plazma Glukozu (mg/dl)**
	5,7-6,4	100-125

HbA1c: glikozile hemoglobin düzeyi

Tanıda kullanılan bu yöntemler eşliğinde poliüri, polidipsi, polifaji semptomları olan ve kilo kaybı tarifleyen hastada herhangi bir anda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'den büyük olması diyabet tanısını koydurur. Hastalar tüm semptomları göstermeyebilir hatta asemptomatik olabilir (Ortiz-Martínez et al., 2022).

Amerikan Diyabet Akademisi (ADA)'ne göre ise özellikle asemptomatik hastalarda tanı için aynı örnekle iki aynı sonucun elde edilmesi veya iki farklı kan örneği ile doğrulama yapılması gerekmektedir (ilk örnek alındıktan sonraki 14 gün içinde farklı bir kan örneği ile) (Ortiz-Martínez et al., 2022).

Diyabet tanısını karşılayacak kriterlere sahip olmamakla beraber plazma glukoz düzeylerinin normalin üstünde olması prediyabet olarak tanımlanır. Prediyabette bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olarak iki tanım mevcuttur (Yalçın & Yetkin, 2022).

Bozulmuş açlık glukozu tanısında açlık plazma glukoz düzeyi 100-125 mg/dl arasında iken OGTT sonrası 2. Saatte plazma glukozunun <140 mg/dl olması anlamlıdır (Yalçın & Yetkin, 2022).

Bozulmuş glukoz toleransı ise açlık plazma glukozunun <100 mg/dl olması ile beraber OGTT sonrası ise plazma glukozunun 140-199 mg/dl olması olarak tanımlanmıştır (Yalçın & Yetkin, 2022).

Tanıda yeni çalışılan göstergeler arasında glikozile albümin, fruktozamin, 1,5-anhidroglutikol bulunmaktadır ve bu göstergelerin diyabet gelişme riski ile ilgili ipuçları verdiği doğrulanmıştır (Ortiz-Martínez et al., 2022).

2.1.1.4.Tip 2 DM Taraması

Türk Endokrinoloji Derneği 2022 önerilerine göre Tip 2 DM taramasının 35 yaş üstünde 3 yılda bir her bireye yapılması; bu taramanın öncelikle açlık plazma glukozu ile olması gerekmektedir. VKİ≥ 25 kg/ m² olan kişilerde tarama sıklığı yaştan bağımsız olarak daha fazla olmalıdır. Daha önce prediyabet kriterlerini sağlayan kişiler yıllık takip edilmelidir. Gestasyonel diyabet tanısı almış kişiler gebelik sonrası tetkiklerde diyabet tanısı ekarte edilse bile tekrar diyabet gelişimi ihtimaline yönelik 3 yılda bir takip edilmelidir (Yalçın & Yetkin, 2022).

2.1.1.5.Tip 2 DM Yönetimi

Tedavi ve takip sürecinde başarıya ulaşmanın en önemli noktası hasta-hekim işbirliği ve hastanın tedavi ve diyete uyumudur. Hastanın ilk değerlendirilmesi sonrası uygun tedavinin başlanması ile beraber uygun diyabet ve diyet eğitiminin verilmesi; yaşam tarzı değişiklikleri açısından eğitim verilmesi, hastanın komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi varsa tedavi edilmesi yoksa hastanın gelişebilecek komplikasyonlar açısından bilgilendirilip takibe alınması gerekmektedir. Uzun süreli takipte hedefler glisemik kontrolün sağlanması, tansiyon ve lipid kontrolünün sağlanması ve komplikasyonların önlenmesidir (Yalçın & Yetkin, 2022).

Tip 2 DM'de mikrovasküler konplikasyonların azaltılması için hedef HbA1c düzeyi %7 ve altı olarak önerilirken; glisemik kontrolde öncelikle açlık ve öğün öncesi plazma glukoz düzeylerinin kontrolü hedeflenmektedir. Açlık plazma glukozu ve öğün öncesi glukoz düzeyi için 80-130 mg/dl olarak hedef belirlenmiştir. Tokluk plazma glukozundaki hedef ise 160mg/dl'nin altı olarak belirlenmiştir (Yalçın & Yetkin, 2022). Hedef HbA1c düzeyine ulaşılan hastalarda asemptomatik mikrovasküler komplikasyonlar açısından daha iyi sonuçlar saptanmıştır (Vijan, 2015).

T2DM tedavisinde hem insülinler hem de oral antidiyabetik ilaçlar kullanılabilmektedir. Oral antidiyabetik ilaçlar sırasıyla biguanidler (metformin); insülin salgılatıcılar (glipizid, gliklazid, glibenklamid, nateglinid, repaglinid); tiazolidindion grubu (pioglitazon, rosiglitazon); alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz, miglitol); glukagon benzerli peptid -1 (GLP-1) reseptör agonistleri (eksenatid, liraglutid…); dipeptidil peptidaz 4 (DPP4-I) inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin, linagliptin); sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin)'dir.

2.1.2.Diyabetik Komplikasyonlar

2.1.2.1.Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları Diyabetik ketoasidoz (DKA), Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), Laktik asidoz (LA), hipoglisemidir. DKA ve HHD patogenez açısından benzeşmekle beraber insülin eksikliği ve hiperglisemi sonucunda meydana gelirler. Diyabetik ketoasidoz majör diyabetik komplikasyonlardandır. Özellikle Tip 1 DM'de insülin yetersizliğine bağlı görülmekle beraber nadiren T2DM'de de görülebilir. HHD'de ön planda dehidratasyon sebep olarak gösterilmektedir. Serum osmolalitesi artmıştır. Hastalar dehidratasyon bulguları ile stuporda hatta komada olabilirler. Hipoglisemi bu hastalarda daha çok tedaviye bağlı meydana gelmekte olup daha çok insülin ilişkilidir. Bir diğer akut komplikasyon laktik asidozdur. Bu durumda ketoasidoz olmaksızın asidoz vardır ve laktik asit düzeylerinin artmıştır. Diyabetle ilişkili diğer faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar (örn; kardiyovasküler hastalıklar ilaçlar gibi laksit asit üretimini artıran durumlarda). Bazen her iki asidoz tablosu kombine olarak görülebilir (Fishbein & Palumbo, 1995).

2.1.2.2.Kronik Komplikasyonlar

Diyabetin kronik komplikasyonları temel olarak makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak tanımlanmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar; kardiyovasküler hadiseler olarak tanımlanabilirken mikrovasküler komplikasyonlar ise böbrek hasarı, görme bozuklukları ve nöral bozukluklar olarak ortaya çıkan nefropati, retinopati ve nöropati olarak adlandırılan triaddır. Bu komplikasyonlar oldukça sıktır. Makrovasküler komplikasyonlar neredeyse hastaların yarısında görülürken; hastaların %27'sinde mikrovasküler komplikasyonlar izlenmiştir (Litwak et al., 2013).

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonlar diyabeti olmayan hastalara göre 10-20 kat daha fazla görülmekte iken mikrovasküler komplikasyonlarda 2-4 kat artış izlenmiştir (Gregg, Sattar, & Ali, 2016).

Bu komplikasyonların hayat kalitesini azaltıp mortalite ve morbiditeyi artırmasının yanı sıra T2DM'de en büyük maddi yükü bu majör komplikasyonlar oluşturmaktadır (X. Zhuo, Zhang, & Hoerger, 2013).

HbA1c'deki her %1 azalmanın mikrovasküler komplikasyonlarda %37, miyokard infarktüsünde %14 azalma sağladığı Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda saptanmıştır (Litwak et al., 2013). Yine 10 yıllık takiple yapılan bir çalışmada iyi glisemik

kontrolün daha düşük miyokard infarktüsü riski ile ve diyabet ilişkili daha az ölümle sonuçlandığı gösterilmiştir (Holman, Paul, Bethel, Matthews, & Neil, 2008).

Makrovasküler Komplikasyonlar

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar: Koroner Arter Hastalığı (KAH), Serebrovasküler Hastalık (SVH), Periferik Arter Hastalığı (PAH) bu grupta bulunmaktadır. Bu hastalıklar mortalite ve morbiditenin temel sebebi olarak gösterilmektedir. Tip 2 DM tanılı hastalarda bu komplikasyonlar diyabeti olmayanlara göre 14.6 yıl daha erken ortaya çıkmakta olup; bu hastalar bu komplikasyonlar sebebi ile iki kattan daha fazla ölüm riskine sahiptir (Zheng et al., 2018). Bu sebeple bu komplikasyonların önlenmesi en önemli basamak olup sigara bırakma, dislipidemi kontrolü, hipertansiyonun kontrol altına alınması ve obezitenin önlenmesi/ tedavi edilmesi önemlidir. Bu komplikasyonların gelişmesinde temel sebep aterosklerozdur. Ateroskleroz hipergliseminin damar endotelinde meydana getirdiği değişiklikler sonrasında meydana gelmektedir. Hiperglisemi neticesinde reaktif oksijen radikal üretiminin arttığı ve birkaç kritik yolu daha aktifleyerek (örn; ileri glikasyon ürün oluşumu, poliol yolu aktivasyonu, protein kinaz C aktivasyonu, heksozamin yolu aktivasyonu gibi) damar endotelinde hasar oluşturduğu öne sürülmektedir. Bunlara ek olarak diyabet harici sebepler olan hipertansiyon, obezite gibi faktörler de damar hasarını tetiklemektedir (Cole & Florez, 2020).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati olarak üçe ayrılmaktadır. Kronik intrasellüler hiperglisemi sonucunda meydana gelirler (Faselis et al., 2020).

Diyabetik Nefropati: Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %25'inde görülmekte olan diyabetik nefropati (Zelnick et al., 2017) süreğen albuminüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı veya her ikisinin beraber olduğu bir tablo ile karşımıza çıkar. Tip 2 DM'de ölümlerin yaklaşık %10'u renal yetmezlikle ilişkilendirilmiştir (Susan van, Beulens, Yvonne T. van der, Grobbee, & Nealb, 2010). Dünyada son dönem böbrek hastalığı olan hastaların %50'sinde diyabet saptanmıştır (Tuttle et al., 2014).

Renal hasar sadece böbrek fonksiyonlarını etkilememektedir. Özellikle mikroalbuminüri ve kardiyovasküler hastalık riski arasında artmış korelasyon saptanmış olup mikroalbuminurinin düzeltilmesi kardiyovasküler hastalık riskinde azalma sağlar (de Zeeuw, Parving, & Henning, 2006).

ADA'nın son kriterlerine göre 3 aydan uzun süre sebat eden GFR düşüklüğü (<60ml/min/1.73 m²) ve/veya albuminüri (≥30 mg/g kreatinin) diyabetik nefropatiyi tanımlar (Tuttle et al., 2014). Hastaların diyabetik nefropati açısından yıllık olarak takip edilmeleri gerekmektedir. Takipte spot idrarda albumin /kreatinin oranı kullanılması uygundur. Spot idrar haricinde 24 saatlik idrar toplanarak da tetkik edilebilir. Günler arasında albuminüri ölçüm farkları yaklaşık %40 olarak saptanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonu, ateş, konjestif kalp yetmezliği, yüksek tansiyon ve yüksek protein alımı gibi durumlarda da albuminüri izlenebilir. Bu sebeple yüksek olarak saptanan her ölçümüm 3-6 ay ara ile tekrar edilmesi ve 3 ölçümden 2'sinin yüksek saptanması tanısal olarak anlamlıdır (Association, 2018; Tuttle et al., 2014). Albuminüri seviyesi A1-normal veya hafif artmış (IAKO <30 mg/g kreatinin) , A2-orta seviyede artmış (IAKO 30-300 mg/g kreatinin), A3-ciddi artmış (İAKO>300 mg/g kreatinin) olarak 3 grupta sınıflanabilir (Levin et al., 2013). Diyabetik nefropatinin kesin tanı yöntemi ise az kullanılmakla beraber renal biyopsidir (L. Zhuo, Ren, Li, Zou, & Lu, 2013).

Diyabetik Retinopati: Diyabetik retinopati tüm dünyada körlüğe en çok yol açan sebeptir. Görme kaybı proliferatif retinopatiye ve maküla ödemine bağlansa da son dönemde retinal nörodejenerasyona bağlı olarak da bu sonucun ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (Lynch & Abràmoff, 2017). Otuzbeş çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde T2DM hastaları arasında diyabetik retinopati prevelansı %25.16 olarak saptanmıştır (Yau et al., 2012). Asya'da diyabetik retinopati insidansı %16-35 arasında değişiklik gösterirken; Amerika'da %28.5 olarak belirlenmiştir (Zheng et al., 2018).

Diyabetik retinopati ciddi komplikasyonlara sebep olup görme kaybı ile sonuçlanabildiğinden T2DM tanılı hastalarda tanı anında retinopati taraması yapılmalı taramayı takip eden iki muayene normal ise muayene sıklığı azaltılmalıdır. Fakat retinopati bulguları saptanır ise sıklık hastalık evresine göre artırılmalıdır (Association, 2018).

Retinopatinin klinik olarak proliferatif ve non-proliferatif olarak iki evresi bulunmaktadır. Non-proliferatif evrede mikroanevrizmalar, sert eksudalar, kanamalar bulunurken proliferatif evrede patolojik preretinal yeniden vaskülarizasyon vardır. Yeni oluşmakta olan frajil kan damarları sebebi ile hemoraji ve dekolman riski fazladır (Yalçın & Yetkin, 2022).

Diyabetik retinopatiden korunmada ve riski azaltmada en önemli hedefler tansiyonun ve gliseminin kontrolüdür. Yine lipit düşürücü tedaviler ve yaşam tarzı değişiklikleri de süreci yavaşlatmaktadır (Yalçın & Yetkin, 2022).

Diyabetik Nöropati: Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nöropati hastaların tanıdan yaklaşık 10 yıl sonra neredeyse yarısında saptanır. Hastaların %20'si ise tanı anında diyabetik nöropatiye sahiptir (Ang, Jaiswal, Martin, & Pop-Busui, 2014).

Hiperglisemi neticesinde uyarılan yolaklar serbest oksijen radikali sentezini uyarır. Bu radikallerin sentezlenme mekanizmaları sonucunda mitokondri fonksiyonu bozulup hücre apoptozla sonuçlanan bir sürece girer. Bu süreç de vasküler, nöronal, glial hücreler üzerinde patolojik değişikliklere yol açarak diyabetik nöropatinin patogenezini oluşturur (Feldman et al., 2019).

Eğer tanı almaz ise nöropatinin hayat kalitesini düşüren ayak ülserleri/ enfeksiyonları / ampütasyonları gibi komplikasyonları izlenebilir. Yine diyabetik Charcot nöroartropatisi de bu sürecin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (Faselis et al., 2020).

Diyabetik nöropati (DNP) bir dışlama tanısı olup daha çok distal simetrik sensorimotor nöropati olarak görülmekle beraber otonom sinirler de etkilenebilir (Boulton, Malik, Arezzo, & Sosenko, 2004), (Dyck et al., 2011).

Küçük sinirlerin etkilenmesinin belirtileri özellikle geceleri belirginleşen ağrılar ve his bozuklukları gibi tipik semptomlarken; büyük sinirlerin etkilenmesi neticesinde uyuşukluk meydana gelir. Yine parasempatik ve sempatik sinirlerin etkilendiği otonom nöropatiler neticesinde kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital sistem de etkilenerek farklı klinik tablolar ortaya çıkar (Faselis et al., 2020).

Kardiyovasküler otonom nöropati tanıdan 15 yıl sonra hastaların yaklaşık %60'ında saptanır (Pop-Busui et al., 2017). Semptomları ortostatik hipotansiyon, istiharat taşikardisi, kan basıncının düzenlenmesinde bozukluk, baş dönmesi şeklindedir (Faselis et al., 2020).

Yine gastroparezi sonucu olan midede açıklanamayan şişkinlik hissi ve kusmalar, özellikle geceleri ortaya çıkan diyabetik diyare, nörojenik mesane ve erektil disfonksiyon da otonom polinöropatilerin neticesinde ortaya çıkan tablolardır (Yalçın & Yetkin, 2022).

Tip 2 DM tanılı hastalar tanıdan itibaren her yıl diyabetik nöropati açısından taranmalıdır (Yalçın & Yetkin, 2022). Tanıda nörolojik çalışmalar değerli olup her hastada kullanımı mümkün olmadığından sıklıkla klinik tanı koyulur (Pop-Busui et al., 2017).

Kesin olarak aksonal dejenerasyonu durduran bir terapinin olmaması sebebi ile diyabetik nöropatiye karşı en önemli basamak gelişimini önlemeye çalışmaktır. Burada da en önemli hedef sıkı glisemik kontroldür (Faselis et al., 2020).

Tüm bu mikrovasküler komplikasyonlar neticesinde meydana gelen DAE'ler ise diyabetin travmatik olmayan alt ekstremite ampütasyonlarının en sık sebebi olması sonucuna yol açmaktadır. İngiltere'de ampute olan üç hastadan biri (Schofield et al., 2006), Avustralya'da ise yarısı diyabet hastasıdır (Lim et al., 2006).

2.2.DİYABETİK AYAK VE DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU

2.2.1.Epidemiyoloji

Diyabetli hastaların hayatları boyunca %25'inde diyabetik ayak ülserleri meydana gelmektedir. Bu ülserlerin ise %24'ü enfekte olmaktadır (Ramsey et al., 1999). 2015 CDC (Center of Disease Control) verilerine göre bu hastaların da %20'sinin diyabetik ayakla ilişkili komplikasyonlar sebebi ile hastane yatışını gerektirmektedir (Association, 1999).

Bu ülserler hayat kalitesini düşürmekte; ülserlere eklenebilen enfektif süreçler neticesinde de uzuv kaybına kadar gidebilecek kötü sonuçlara neden olmaktadır. Ayak ülseri ile başvuran hastalarda da yaklaşık %50 oranında PAH saptanmaktadır (Boyko, Ahroni, Cohen, Nelson, & Heagerty, 2006).

2.2.2.Patogenez

Nöropati, arteryel yetmezlik ve travmaya sekonder gelişen infeksiyon diyabetik ayak patogenezinde temeli oluşturan üç nedendir. Nöropati neticesinde gelişen kas atrofileri anatomik farklılılar oluşmasına yol açar ve ayağın plantar yüzündeki basınç dağılımları değişir. İlk olarak uzun sinir lifleri etkilenir bunun en erken belirtisi aşil tendon refleks kaybıdır. Lumbrikal ve interosseoz kasların atrofiye uğraması neticesinde ayak anatomisi değişir, ekstensor kas kuvvetlerinde artış sebebi ile pençe ayak meydana gelir. Parmaklarda çekiç parmak deformitesi gelişir. Buna ek olarak A tipi miyelin lifleri içeren duyu nöronlarının kaybı da propsiyosepsiyon duyusunun kaybına neden olur, C tipi liflerin kaybı da duysal nöropati gelişimini açıklar. Charcot ayağı olarak adlandırılan nöroartropati tablosu ayak arkusunun çökmesi ve stabilitesinin kaybı sonucunda meydana gelen; ayağın orta kısmını etkileyen, harabiyet oluşturucu bir komplikasyondur. İnflamatuvar evresinde sıcaklık ve ısı artışı görülür; bu tablo enfeksiyonla karıştırılmamalıdır. Bunlara ek olarak otonom nöropati de cildin kurumasına neden olur ve çatlamaya daha yatkın hale gelmesini sağlar (Bandyk, 2018).

Arteryel yetmezlik; hipergliseminin ve hiperglisemi sonucu değişen glikoz metabolizmasının ürünlerinin oluşturduğu endotelyal hasarla birlikte; lipid yüksekliğinin ve trombositlerin artmış aktivitesi sonucunda ateroskleroz gelişmesinin neticesinde ortaya çıkar. Yaygın arteryel tıkanıklık ayak perfüzyonunu ve cilt bütünlüğünü bozacak seviyede etkilediğinde iskemik ülserler, gangrenler meydana gelir. Bu hastalarda peroneal arterin ve arteria dorsalis pedisin etkilenmesi daha tipiktir (Bandyk, 2018).

Ek olarak kötü glisemi kontrolü lökosit aktivasyonunu ve kompleman fonksiyonlarını bozarak immun sistem fonksiyonlarını kötüleştirir. Tüm bu mekanizmaların sonucunda his kaybı olan, yüzeyleri hissetmeyen ve doku kanlanması bozulduğundan kolayca yaralanabilen bir ekstremite ve açılan yaralara invaze olan mikroorganizmalara daha az yanıt veren bir immun sistem neticesinde DAE gelişmektedir (Bandyk, 2018).

Şekil.2.Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Patogenetik Faktörler (Bandyk, 2018)

2.2.3.Klinik Tablo ve Hastayı İlk Değerlendirme

Hasta DAE tablosu ile başvurduğunda multidisipliner yaklaşımla hastayı değerlendirmek erken dönemde tedavi müdahalelerini gerçekleştirmek ampütasyonları ve ileri diğer komplikasyonları önleme açısından anlamlı ve önemlidir. Hastanın mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesinin yanı sıra; yara bakımı, periferik vasküler hastalık ve metabolik durumu açılarından özellikle de glisemi kontrolü açısından değerlendirilmesi ve bu durumların da en uygun tedavisinin düzenlenmesi gerekmektedir. Sadece enfeksiyona odaklanarak diğer durumların tedavisini arka planda tutmak muhtemel tedavi başarısızlığı ile sonuçlanacaktır (É. Senneville et al., 2023).

Diyabetik ayak enfeksiyonunun seyri çoğu diyabetik ayak infeksiyonunda olduğu gibi komplike olmayan selülit gibi hafif seviyede olabileceği gibi ekstremiteyi tehdit eden fasiit, tendinit, miyozit, osteomyelit tablolarına; hatta hayatı tehdit eden enfeksiyonlara kadar ilerleyebilir (Bandyk, 2018; É. Senneville et al., 2023). Tendona yayılan enfeksiyon neticesinde tablo enfeksiyon bölgesinin etrafına yayılıp ilerleme gösterebilir. Yine bakterinin virülans

özellikleri de infeksiyonun komplike olup olamasında etkilidir (Richard, Lavigne, & Sotto, 2012; Sotto et al., 2007).

Klinik seyirde enfeksiyona bağlı gelişen inflamasyon sonucunda kompartman basıncı kapiller basıncı aşabilir bu durumda etkilenen kompartmanda iskemi, doku nekrozu tabloları meydana gelebilir (Bridges Jr & Deitch, 1994).

Diyabetik ayak enfeksiyonunun genel klinik seyrinde ateş, üşüme titreme gibi sistemik semptomların yanında lökositoz ve metabolik bozukluklar izlenebilse de bu tablolar nadirdir ve varlıkları genellikle yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyon tablolarıyla beraberdir (Lavery, Armstrong, Murdoch, Peters, & Lipsky, 2007; Wukich, Hobizal, & Brooks, 2013).

Diyabetik ayak enfeksiyonu hızlı tanı alıp tedavi edilmediği bazı durumlarda çok hızlı progrese olabilir bu yüzden özellikle ciddi DAE olan hastaların 24 saat içinde enfeksiyon hastalıkları uzmanını da içeren bir uzman ekibi tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir (Tan et al., 2011).

Pürülan sekresyon varlığında, kompartman basıncında artış varlığında dekompresyon cerrahisi, apse drenajı işlemleri gibi işlemler erken dönemde yapılmalıdır. Osteomyelitin başarılı tedavisi ise genellikle konservatif yaklaşımların tercih edilmesine rağmen gereklilik durumunda uygun kemik rezeksiyonunu içermelidir (É. Senneville et al., 2023).

2.2.4.Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Tanı

Tanı öncelikle hekimin klinik olarak DAE'nin belirtilerini tanıması ile başlar. Bu belirtiler ısı artışı, kızarıklık, ülser, ödem, ağrı ve/veya pürülan sekresyon şeklinde kendini gösterebilir. Daha sonra hastalığın şiddetinin belirlenmesi ile devam eder. Diyabetik ayak enfeksiyonu şiddetini sınıflamak için birçok sınıflama sistemi geliştirilmiştir. Bunların arasında Meggitt-Wagner sınıflaması, Teksas Üniversitesi diyabetik yara sınıflaması sistemi, Forrest sınıflama sistemi, SAD (size, arteriopati, denervasyon) sınıflaması, Pickwell sınıflaması, Gamborg-Nielsen sınıflama sistemleri sayılabilir. En yaygın kullanılan sınıflama sistemleri ise IWGDF/IDSA (Bkz.tablo.4) ve PEDIS (Bkz.tablo.5) sınıflama sistemi olup bu sınıflamalar; yara genişliği ve derinliğini, enfeksiyonun var olup olmadığını; var ise hangi seviyede tutulumun olduğunu, PAH ve/veya iskeminin varlığını, nöropatinin varlığını değerlendirir. Bu sınıflamalar hastalığın şiddetini belirlemeye hastanın takip ve tedavi sürecine (ayaktan veya hastanede, oral veya parenteral vb.) karar vermeye katkı sağlar.

Tablo.4.Diyabetik Ayak Enfeksiyonunun Tanımlanması ve Şiddetinin Belirlenmesi İçin Sınıflama Sistemi (É. Senneville et al., 2023)

Enfeksiyonun Klinik Sınıflaması, Tanımlamalar	**IWGDF/IDSA Sınıflaması**
Lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusunun olmaması	Evre 1/ Enfekte Değil
Enfekte yara ile beraber aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin mevcut olması **Lokal ödem ya da endurasyon* **Yara çevresinde 0,5-2 cm aralığında eritem* **Lokal ağrı ya da hassasiyet* **Lokal ısı artışı* **Pürülan akıntı varlığı* *(Bu bulguların herhangi bir enfeksiyon dışı sebebe (travma , gut, charcot artropatisi, tromboz veya venöz staz gibi) bağlı olmaması)*	Evre 2/ Hafif Enfeksiyon
Sistemik bulgular olmaksızın aşağıdaki bulgularla beraber enfeksiyonun varlığı *Yara çevresinde ≥2 cm² eritem ve/veya *Cilt-cilt altı dokulardan daha derin lokalizasyonların tutulumu (ör: tendon, kas, kemik veya eklem)	Evre 3/ Orta Şiddette Enfeksiyon
Sistemik bulgular ile beraber ayakta infeksiyonun varlığı (aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı ile beraber) **Ateş >38C° veya <36 C°* **Kalp atım hızı>90 /dk* **Solunum sayısı >20/dk, ya da PaCo2<4,3 kPa (32mmhg)* **WBC>12.000 mm³ veya >%10 bant formu*	Evre 4/ Ciddi Enfeksiyon

2.2.4.1.Klinik Bulgular

Diyabetik ayak enfeksiyonunun seyrinde bulgular sistemik veya lokal olabilir. Enfekte veya enfekte olmamasına rağmen iyileşmeyen ülser şüpheyi oluşturur. Ateş, üşüme, titreme gibi semptomlar daha ileri sistemik tablolarda baş dönmesi, bulantı, kusma gibi septik bulgular görülebilir. Yara yerinde ülser olmaksızın ısı artışı, kızarıklık, ödem, nekroz; ülser varlığında pürülan, kötü kokulu akıntılı yaralar izlenebilir. Ülserin varlığında özellikle 2 cm'den büyük, 3 mm'den derin ülser, sosis parmak olarak adlandırılan inflame görünümde ödemli bir parmak ve akıntı varlığı da klinik olarak osteomyelitin belirtisi olabilse de tüm bunlar olmadan da osteomyelitin olması mümkündür (E. M. Senneville, Lipsky, van Asten, & Peters, 2020).

2.2.4.2.Biyokimyasal Belirteçler

Serumda inflamatuvar belirteçlerin çalışılması tanıda hem kanıtlayıcı hem de destekleyici rol oynar. Bunlardan en sık kullanılanlar tam kan sayımı (özellikle lökosit sayımı açısından),

eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), CRP ve prokalsitonindir. Vakaların neredeyse yarısında lökosit sayısının yüksek olmadığı saptanmıştır (Umapathy et al., 2018).

Tablo.5. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda PEDIS Sınıflama Sistemi (Chuan, Tang, Jiang, Zhou, & He, 2015)

Evre	Perfüzyon	Genişlik	Derinlik	Enfeksiyon Şiddeti	Duyu Kaybı
1	PAH yok	Cilt sağlam	Cilt sağlam	Yok	Yok
2	PAH var, KUİ yok	<1 cm^2	Süperfisiyal ülser	Yüzeyel	Var
3	KUİ var	1-3 cm^2	Fasiya, kas, tendon tutulumu	Apse, fasiit, septik artrit	
4		>3 cm^2		SIRS	

PAH: Periferik arter hastalığı, KUİ: Kritik uzuv iskemisi

Eritrosit sedimentasyon hızının özellikle enfeksiyonu ayırmada başarılı olduğu bulunmakla beraber 70 ve üzerinde saptanan sedimentasyon değerlerinin özellikle osteomyeliti tanımlamada daha duyarlı ve özgül olduğu saptanmıştır (Majeed et al., 2019). Bir diğer meta analizde ise ilk bir saatteki 60 mm ve üzeri değerlerin %81 duyarlılık ve % 90 özgüllük ile osteomyeliti öngördürdüğü belirtilmiştir (Aura Victoria van Asten, Joseph Geradus Peters, Xi, & Alfred Lavery, 2016).

CRP diğer belirteçlere göre serumda daha hızlı artış gösterip tedavi ile daha önce normal seviyelere gerilemeye başlar. C-reaktif protein diyabetik ayak ülseri olanlarda olmayanlara göre; enfekte ülseri olanlarda enfekte ülseri olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (Sharma et al., 2022).

Prokalsitonin en yeni inflamatuvar belirteçlerden biridir. Tiroid C hücrelerinden kalsitonin öncüsü olarak salınabildiği gibi karaciğerden, böbrek parankim hücrelerinden, polimorfonükleer lökositler ve akciğerler gibi başka dokulardan da salınabilmekte olan bir peptiddir. Bakteriyel toksinlere karşı salınır. En önemli faydalarından biri hastalığın şiddetini belirlemeye sağladığı katkıdır. Enfeksiyonun erken döneminde yaklaşık 4-6 saat içinde artış göstermeye başlar (Velissaris, Pantzaris, Platanaki, Antonopoulou, & Gogos, 2018).

2.2.4.3.Mikrobiyolojik İnceleme

Biyokimyasal değerlendirmenin ardından mikrobiyolojik incelemenin yapılması gerekir. Bu aşamada küretaj ya da biyopsi ile alınmış derin doku örneği kültüre edilmelidir. Tedavi yanıtı yetersiz olan hastalarda kültür tekrarı fayda sağlayabilir (É. Senneville et al., 2023) .

Kültür imkânının olmadığı durumlarda tedaviye karar vermek için gram boyama yönteminden faydalanılabilir (Abbas, Lutale, Ilondo, & Archibald, 2012).

Diyabetik ayak enfeksiyonunda her ne kadar uzman yetersizliği veya deneyimsizliği sebebi ile çoğu zaman alınamasa da tanı için kemik doku örneği alınması ve kültüre edilmesi en önemli kriterdir. Kemik kültürleri ve diğer kültürlerin çalışmalarda aralarındaki koreleasyonun %19-42 arasında değiştiği; bununla beraber en yüksek koreleasyonun *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında olduğu görülmüştür (E. M. Senneville et al., 2020).

Yine moleküler yöntemlerle de mikroorganizmalar saptanabilse de konvansiyonel kültür yöntemleri halen mikrobiyolojik tanıda daha kıymetlidir.

2.2.5.Osteomyelitin Saptanması

Tanıda bir diğer aşama osteomyelitin tespiti olup belirlenmesi tedavi ve takip açısından önemlidir. Klinik olarak derin ülser varlığı, sosis parmak olarak adlandırılan eritemli şişkin görünümde parmak varlığı osteomyeliti öngörür (Lázaro-Martínez, Tardaguila-Garcia, & García-Klepzig, 2017).

Prob-to-Bone Test

Steril künt bir metal probun yara içerisine ilerletilmesi ile yapılan bir testtir. Klinisyen deneyimine göre güvenilirliği değişse de muayanede en yararlı testtir. Ülserin bulunduğu konum yaranın değerlendirilme optimizasyonunu etkiler (E. Senneville, 2016).

Testin pozitifliği probun kemiğe uzanması olarak tanımlanır (Leone et al., 2022). Duyarlılığının %87, özgüllüğünün ise %83 olduğu tespit edilmiş olup pozitifliği yüksek anlamda tanıyı desteklerken negatif olması da osteomyelit tanısını dışlamada oldukça anlamlıdır (Lam, Van Asten, Nguyen, La Fontaine, & Lavery, 2016). Kırküç ve üzerindeki sedimentasyon değerleri eşliğinde anlamlı bulunan prob-to–bone testinin; kemik kültürü ve histoloji sonuçları ile korelasyonu değerlendirilmiş ve sonuçların osteomyelit açısından birbiri ile uyumlu olduğu görülmüştür (Xu et al., 2021).

2.2.5.1.Görüntüleme Yöntemleri

X-Ray

Olası bir kemik enfeksiyonunu tanımlamada ucuz ve ulaşılabilir olması nispeten radyasyon oranının düşük olması sebebi ile daha zararsız olması sebebi ile ilk yöntem olarak kullanılmaktadır. Direkt grafide osyeomyelitin karakteristik bulgularının izlenmesi tanısal olabilmekle beraber Charcot artropatisi gibi durumlarda görülen bazı bulgular da osteomyelitle karışabilmektedir. Erken dönemde osteomyeliti göstermemesi dezavantajı olup direkt grafide osteomyelit bulgularının tamamlanması dört haftaya uzayabilmektedir (Leone et al., 2022). Direkt grafide osteomyelit bulguları Tablo.6'da verildi.

Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Osteomyelit tanımlamada en sık kullanılan tetkik MRG'dir. Yumuşak doku anatomisini çok iyi ortaya çıkarır kemik ve eklemi en net şekilde gösteren radyolojik yöntem olup olası bir apseyi saptamada da oldukça faydalıdır. MRG kontraendike olduğunda ise PET/BT veya sintigrafi osteomyelit tanısında faydalanılabilecek diğer görüntüleme yöntemleridir (É. Senneville et al., 2023).

2.2.6. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Etkenler

Coğrafi bölge, yaranın kronik/akut olması, hastane veya toplum kökenli oluşu gibi faktörler DAE'de etkenleri etkileyen faktörlerdir (Lipsky & Uçkay, 2021).

Diyabetik ayak ilişkili kemik yumuşak doku enfeksiyonlarının etkenlerinin incelendiği neredeyse tüm çalışmalar *S.aureus*'u en sık patojen olarak tanımlar (Ertuğrul, Uçkay, Schöni, Peter-Riesch, & Lipsky, 2020).Sonrasında Pseudomonas, *E.Coli*, Proteus, ve Klebsiella en sık etkenler olarak izlenmektedir. Yine Beta-hemolitik Streptokoklar ve daha az oranda Koagülaz Negatif Stafilokoklar ile beraber Enterokoklar da DAE'nin nedenlerindendir (Macdonald, Boeckh, Stacey, & Jones, 2021).

Diyabetik ayak enfeksiyonları polimikrobiyal olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Polimikrobiyal enfeksiyonlar daha çok önceden antibiyoterapi almış kronik enfeksiyonlu hastalarda izlenmiştir (Kwon & Armstrong, 2018).

Anaerop mikroorganizmalar da etken olarak izole edilebilir. Anaerop mikroorganizmalar daha çok nekrotik ve iskemik alanlar içeren diyabetik ayak lezyonlarından izole edilmiştir (Charles, Uçkay, Kressmann, Emonet, & Lipsky, 2015).

Tablo.6. Direkt Grafide Diyabetik Ayak İlişkili Osteomyelitin Göstergeleri (É. Senneville et al., 2023)

DİREKT GRAFİDE DİYABETİK AYAK İLİŞKİLİ OSTEOMYELİTİN GÖSTERGELERİ
Çekilen seri (a) grafilerde yeni gelişen (b) veya değişim gösteren bulgular örn. erozyon ve demineralizasyon ile beraber kemik korteks kaybı, trabeküler paternin veya kemik İliği radyolusensinin lokal olarak kaybolması, periost reaksiyonu
Erozyonla beraber ya da erozyon olmaksızın kemikte skleroz
Subkutan yağlı dokuda anormal dansite veya gaz izlenmesi; ciltten kemiğe uzanan trakt (derin ülser ya da sinus traktı düşündürür)
Sekestrum varlığı (b) ;normal kemikten ayrılmış radyodens görünümlü devitalize kemik
İnvolucrum varlığı (b) ;periosteumun sıyrılmasıyla oluşan ve ortaya çıkan, önceden var olan kemiğin dışında yeni kemik büyümesinin tabakası
Kloakaların varlığı (b): sekestrum veya granülasyon dokusunun boşalabileceği involukrum veya kortekste açıklık
a; Genellikle birkaç hafta arayla görülür. b; Bazı özellikler (örn. sekestrum, involukrum ve kloaka) daha büyük kemiklerin osteomiyeliti olan genç hastalara göre diyabetle ilişkili ayak osteomiyelitli hastalarda daha az sıklıkta görülür.

2.2.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Tedavi

Diyabetik ayak enfeksiyonunda tedavi antibiyotik öncesi dönemde neredeyse tamamen cerrahi rezeksiyona dayanmaktaydı fakat günümüzde antiinfektif tedavi ile gerekli durumlarda cerrahi şeklinde tedavi yönetimi sağlanmaktadır. Uygun antibiyoterapi rejimleri ile cerrahisiz tedavi oranı %64 ile 83 arasında değişmektedir (Lazaro Martinez, Garcia Alvarez, Tardáguila-García, & Garcia Morales, 2019).

2.2.7.1.Antimikrobiyal Tedavi

Antimikrobiyal tedavide önceleri zorunlu parenteral tedavi gerekliliği düşünülürken son dönemde yapılan çalışmalar (OVIVA çalışması gibi) oral biyoyararlanımı yüksek antimikrobiyallerin de DAE dâhil kemik eklem enfeksiyonlarında yeterince etkin olduğunu göstermiştir (H.-K. Li et al., 2019).

Antimikrobiyal ampirik tedavi olası patojenler ve enfeksiyonun şiddeti göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Yakın zamanda antibiyoterapi almamış olan hastalarda özellikle gram pozitif patojenleri kapsayan tedaviler tercih edilmeli eğer Metisilin dirençli

Staphylococcus aureus (MRSA) için endikasyon varsa MRSA'ya da etkin olacak şekilde antimikrobiyal tedavi seçilmelidir. Kültürde izole edilmedi ise veya o bölge için Pseudomonas beklenen bir etken değilse ampirik tedavide antipsödomonal etkinlik şartı yoktur. Beta laktamlar, trimetoprim-sulfometoksazol, linezolid, metronidazol, klindamisin, tetrasiklinler, kinolonlar, vankomisin önerilen antimikrobiyaller arasındadır. Tigesiklin önerilmemektedir. Enfekte olmayan ülserlere antimikrobiyal tedavi verilmemelidir (É. Senneville et al., 2023).

Cilt yumuşak doku düzeyinde olan enfeksiyonlar için 1-2 haftalık tedavi genellikle yeterli olsa da daha yavaş iyileşen hastalarda 3-4 haftalık tedavi yapılmalıdır. Osteomiyeliti olan hastalarda kemik rezeksiyonu yapıldı ise en az 3 haftalık; yapılmadı ise 6 haftalık tedavi planı yapılması uygundur (É. Senneville et al., 2023). Diyabetik ayak enfeksiyonunda olası senaryolarda kullanılabilecek antibiyotikler Tablo.7.de verilmiştir.

2.2.7.2.Cerrahi Tedavi

Kronik diyabetik ayak osteomyeliti/infeksiyonu olan hastalarda nekroze alanların uzaklaştırılması enfekte dokuların temizlenmesi için cerrahi debridman halen geçerliliğini korumaktadır. Günümüzde ampütasyon olmaksızın cerrahi müdahaleler yapılarak tedaviye katkı sağlanabilse de antibiyotik tedavisine rağmen kemikteki hasarın ilerlediği tespit edildiğinde, nekroz veya yayılmaya devam eden yumuşak doku infeksiyonu olduğunda ve kemiği açıkta bırakan ülser varlığında cerrahi gerekmektedir (Aicale, Cipollaro, Esposito, & Maffulli, 2020) .

Cerrahi tedavide öncelikle ayak fonksiyonunu korumak göz önünde bulundurulup, kar zarar oranı sonucunda enfekte dokuyu ortadan kaldıracak en uygun operasyon planlanmalıdır (Aragón-Sánchez, Lázaro-Martínez, Alvaro-Afonso, & Molinés-Barroso, 2015). Bu cerrahi işlem seçimi kemiğin debridmanı, kısmi rezeksiyonunu veya ampütasyonu içerebilir. Eğer mevcutsa apselerin de drenajı gerekmektedir (Lipsky & Uçkay, 2021).

2.3.GALEKTİNLER

Galektinler; çeşitli hücrelerde, dokularda yaygın olarak bulunan yaklaşık 130 aminoasitten oluşan bir grup protein yapıdır ve günümüze kadar bu yapıda 3 gruba ayrılmak üzere yaklaşık 15 galectin memeli hücre ve dokularında saptanmıştır. Bu protein yapılar karbonhidrat tanıma alanları içerirler bu alanlar sayesinde glukokonjugatlara galaktoz bağlanmasını sağlarlar (Srejovic et al., 2020). Galektinlerin tanımlanan görevleri arasında hücreler arası iletişim, sinyal iletimi, programlı hücre ölümü, hücrelerin migrasyonu ve çoğalması yer almaktadır (Liu, Patterson, & Wang, 2002).

Tablo.7.Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Olası Patojenler ve Klinik Tablolarda Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Seçenekleri (É. Senneville et al., 2023)

ENFEKSİYONUN ŞİDDETİ	EK FAKTÖRLER	EN SIK GÖRÜLEN PATOJENLER	MUHTEMEL AMPİRİK REJİM
HAFİF	Komplike edici faktör yok	GPK	Semisentetik penisilinaz dirençli penisilin(kloksasilin) , 1.kuşak sefalosporin (sefaleksin) ,
	Beta laktam Allerjisi/intoleransı	GPK	Klindamisin, florokinolon (levo/moksifloksasin) Trimetroprin-sulfometoksazol,doksisiklin ,
	Yakın antibiyotik kullanımı	GPK+GNB	ß-laktam/ß-laktamaz inhibitörü(amoksisilin/klavunat, Ampisilin/sulbaktam), Florokinolon(levo/moksifloksasin), trimetroprin-sulfometoksazol
	MRSA için yüksek risk	MRSA	Linezolid, florokinolon(levo/moksifloksasin),trimethoprim-sulfometoksazol,klindamisin, doksisiklin
ORTA /CİDDİ	Komplike edici faktör yok	GPK±GNB	ß-laktam/ß-laktamaz inhibitörü (amoksisilin/klavunat, Ampisilin/sulbaktam),
	Yakın antibiyotik kullanımı	GPK±GNB	2.-3. Kuşak sefalosporin (sefuroksim, sefotaksim, seftriakson) , ß-laktam-ß laktamaz inhibitörü (tikarsilin/klavulanat, Piperasilin/tazobaktam) 2.-3.kuşak sefalosporin (sefuroksim, sefotaksim, seftriakson) grup 1 karbapenem (ertapenem)(önceki tedavileri gözden geçirilerek planlama yapılmalı)
	Ülserde maserasyon olması ya da ılıman iklimde yaşam	Pseudomonas sp. dahil GNB	B-laktam-ß laktamaz inhibitörü (tikarsilin/klavulanat, Piperasilin/tazobaktam) ;yarı sentetik penisilinaz dirençli penisilin (kloksasilin) + seftazidim veya siprofloksasin Grup 2 karbapenem (meropenem/imipenem)
	İskemi-nekroz ya da gaz olması	GPK±GNB ± anaeroplar	ß-laktam-ß laktamaz inhibitörü (amoksisilin/klavulanat, Ampisilin/sulbaktam) veya ß-laktam-ß laktamaz inhibitörü (tikarsilin/klavulanat, piperasilin/tazobaktam) grup 1 (ertapenem) veya 2 (mero/imi-penem) karbapenem 2. (sefuroksim) veya 3.kuşak (sefotaksim, seftriakson) sefalosporin + klindamisin veya metronidazol
	MRSA için yüksek risk	MRSA	Glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin) veya aşağıdaki ajanların eklenmesi açısından değerlendirilmeli linezolid; daptomisin; fusidik asit, trimetoprim-sülfametoksazol; doksisiklin
	Dirençli Gram Negatif Bakteri Risk Faktörleri	GSBL	Karbapenem (Erta/Mero/İmi-Penem); Florokinolon (Siprofloksasin); Aminoglikozid (Amikasin); Kolistin

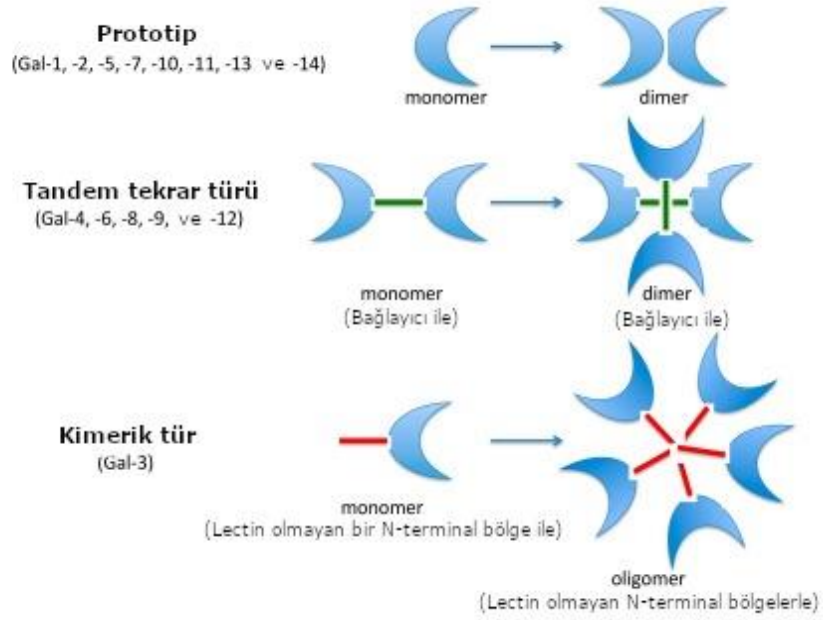
GPK: Gram pozitif kok; GNB: Gram negatif basil; MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus;* GSBL:Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

3 gruba ayrılan galektinler; prototip galektinler, tandem tekrar eden tip galektinler ve kimera tip galektinler olarak sınıflanır. Bu sınıflama karbonhidrat tanımlama bölgelerine göre yapılmaktadır (Srejovic et al., 2020).

Prototip galektinler tek karbonhidrat tanıma bölgesi içeren; kovalent olmayan bağla bağlanmış homodimerlerdir ve bu grubun içinde sırasıyla galectin-1,2,7,10,13,14 yer alır (Sciacchitano et al., 2018).

Tandem tekrar eden galektinler ise iki adet artarda tekrar eden karbonhidrat tanıma bölgesi bulundururlar. Bu grubun galektinleri 4,6,8,9 ve 12'dir (Sciacchitano et al., 2018).

Kimera tip galektinler grubunun ise tek üyesi galectin-3 tür. Galectin-3 tek karbonhidrat tanıma bölgesi barındırır ve oligomerizasyonu sağlayan N-terminal bölgesi vardır. Pentamer oluşturabilen tek yapı galectin-3'tür. Bu galektin canlı vücudunda patolojik ve fizyolojik mekanizmalarda önemli görevler yapar (Sciacchitano et al., 2018).



Şekil.3.Galektinlerin Yapısal Gösterimi (Sciacchitano et al., 2018)

2.3.1.Galectin-3

Gal-3 β-galaktozid bağlayıcı lektinler ailesinden bir lektin olup 31kDa ağırlığındadır (Krześlak & Lipińska, 2004). Kodlandığı bölge 14. kromozomdadır. Bu kromozomdaki LGALS3 geni gal-3'ü kodlar (Dong et al., 2018). İlk olarak makrofajlarda tanımlanmış ve MAC-2 adı verilmiş olsa da daha sonradan fare fibroblastlarında, bazı tümöral hücrelerde, lösemi hücrelerinde, insan akciğerinde vb. de saptanmıştır (Sciacchitano et al., 2018). Son olarak 1994 yılında galectin-3 olarak adlandırılmıştır (Barondes et al., 1994).

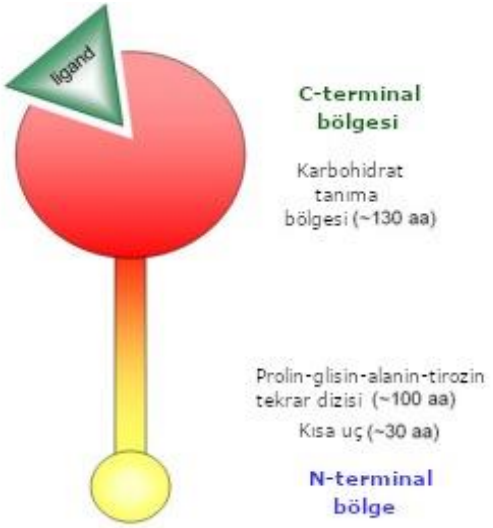
2.3.1.1.Galectin-3'ün Biyokimyasal Yapısı

Gal-3 üç bölümden oluşmaktadır;

-aminoterminal bölge; 30 aminoasitten oluşur.

-kollajen benzeri dizi; 100 aminoasitten oluşan glisin, prolin ve lizinden zengindir. Bir tekrar dizisidir.

-karboksi terminal bölge;130 aminoasitten oluşan karbonhidrat tanıyan bölgeyi de içeren bölgedir (Pugliese, Iacobini, Pesce, & Menini, 2015).



Şekil.4.Galectin-3'ün Yapısı (Pugliese et al., 2015)

N-Terminal Bölge;

Prolin, glisin, tirozin ve glutaminden zengin dokuz aminoasit dizisinin tekrarlayan yapısından oluşan ve yaklaşık 100-150 aminoaside sahip bir N-terminal bölgeye sahiptir. Bu bölge lektinin salgılanması için önemli bazı bölgeler ile fosforilasyonu sağlayan alanları içerir (Huflejt, Turck, Lindstedt, Barondes, & Leffler, 1993) (Mazurek, Conklin, Byrd, Raz, & Bresalier, 2000; Menon & Hughes, 1999).

Bu bölge karbonhidrat bağlama fonksiyonu göstermez fakat galectin-3'ün biyolojik aktivitesini tam olarak sağlayabilmesi için gereklidir (Seetharaman et al., 1998).

Bu bölüm multimer oluşumundan sorumlu bölge olarak bilinmekle beraber; hücre dışında gal-3 salınımında rol oynadığı gösterilmiştir. Antiapopitotik sinyallerin de bu bölge aracılığı ile ortaya çıktığı bilinmektedir (Dumic et al., 2006).

Karbonhidrat Tanıyan Bölge (CRD);

Bu bölge 130 aminoasitten oluşan C-terminal bölgededir. Tüm karbonhidratlar bu bölgede tanınır. Bu sebeple gal-3'ün lektin aktivitesini bu bölge sağlar. Bu bölgede de antiapopitotik etkide görevli aminoasit dizisi bulunmaktadır (Dumic et al., 2006).

2.3.1.2.Galectin-3'ün Fosforilasyonu

Galectin-3 hem serin6 hem de serin12 pozisyonundan fosforilasyona uğrayabilir. Fosforile olmamış gal-3 sadece sitoplazmada bulunurken; fosforile olmuş formu hem çekirdekte hem de sitoplazmada saptanmıştır (Cowles, Agrwal, Anderson, & Wang, 1990). Galectin-3'ün fosforilasyonu da bazı diğer etkilerine aracılık etmektedir (Dumic et al., 2006).

2.3.1.3.Galectin 3'ün Ekspresresyonu

Embriyogenez esnasında doku ve zamana bağlı değişiklik gösterse de erişkinde tüm dokularda galectin-3'ün eksprese edildiği gösterilmiştir. İnce barsak kolon epitelleri, kornea, konjunktiva epitelleri, timüs, akciğer dokusu, böbrek, meme, prostat gibi organlarla beraber osteoblastlar, osteoklastlar, keratinositler, schwann hücreleri, endotel hücrelerinde galectin-3 sentezi mevcuttur (Dumic et al., 2006).

İmmun sistem hücrelerinden nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller, langerhans hücrelerinde de galectin-3 sekresyonuna dair veriler vardır. Yine pankreas, karaciğer, kolon, akciğer, meme kanserlerinde olduğu gibi tümöral hücreler de galectin-3 eksprese edebilmektedir (Sciacchitano et al., 2018).

2.3.1.4.Galectin-3'ün Klinik Önemi

Galectin-3'ün eksprese edildiği bölgeler arasında çekirdek, sitoplazma, hücre yüzeyi, hücre dışı alan ve mitokondri bulunmaktadır. Hücreler arası ve hücre matriks iletişimi, hücrenin büyüme/ farklılaşma süreçlerinde, makrofajların aktivasyonunda, apoptoz ve anjiogenez gibi olaylarda bunlara ek olarak da antimikrobiyal etkide görevlere sahiptir (Hara et al., 2020).

Sitoplazmadaki Etkileri

Galectin-3 sitoplazmada bazı apoptotik ligandlara bağlanarak antiapopitotik etki gösterir. Bunlardan ilk tanımlananı BCL-2'dir (Yang, Hsu, & LIu, 1996). Bir ölüm reseptörü olan CD95'in de galectin-3 ile etkileşimde olduğu saptanmıştır. Ek olarak galectin–3 mitokondriyal membran bütünlüğünü koruyarak sitokrom-c salınımını önler. Bu da apoptozu engelleyici etkileri arasındadır (Fukumori et al., 2004).

Yine sitozolik galectin-3 etkileri arasında olan hücre farklılaşması, yaşamın devamı ve ölüm etkilerini gerçekleştirirken K-Ras ve Akt proteinlerini aktif hale getirerek işlev görür (Dumic et al., 2006).

Çekirdekteki Etkileri

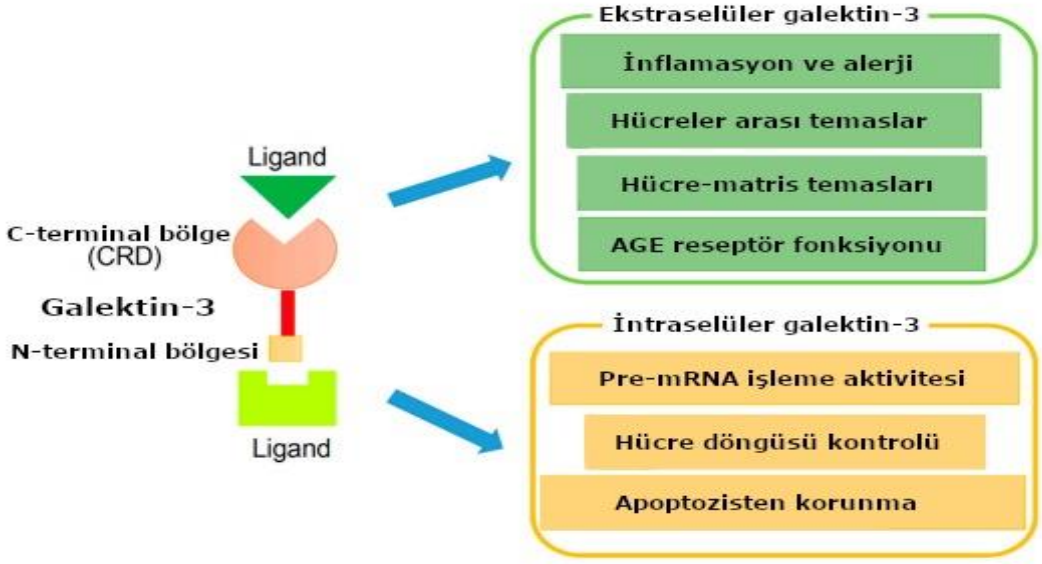
Galectin-3 çekirdekte ribonükleoprotein yapıları ile ilişkilidir ve mRNA öncesi birleşme faktörü olarak işlev görür (Dumic et al., 2006). Nükleer galectinin gen transkripsiyonundaki etkisi de ortaya koyulmuştur. Bu etkisini SiklinD1'in promoter aktivitesini indükleyerek ortaya çıkardığı düşünülmektedir (H.-M. Lin, Pestell, Raz, & Kim, 2002).

Yine β-katenin de galectin-3'ün çekirdekte bağlandığı bir diğer bölge olup Wnt sinyal ailesindendir. Bu da galectin-3'ün bu yolakta da düzenleyici olduğuna işaret etmektedir (Shimura et al., 2004).

Ekstrasellüler Etkileri

Galectin-3'ün endozomal membrandan tomurcuklanma ile oluşturulan eksozomların bir bileşeni olduğu gösterilmiştir. Bu yapıların antijen sunma ve immun sisteme uyarıcı etki yapma görevleri bulunmaktadır (Garin et al., 2001; Théry et al., 2001).

Ekstraselüler galectin–3'ün hücre adezyonu/ aktivasyonu, kemoatraksiyon gibi görevleri mevcuttur. Bu etkileri neticesinde homeostazda, immun sistemde, organ ve damar oluşumunda, tümöral hadiselerde etkileyici rol oynar (Dumic et al., 2006).



Şekil.5.Galectin-3'ün İntrasellüler ve Ekstrasellüler Etkileri (Hara et al., 2020)

Hücre Adezyonu

Galectin-3 hücre adezyonunda görev yapmaktadır. Bu görevine hücre yüzeyindeki glikoprotein yapılara ve ekstraselüler matriksteki glikozile yapılara bağlanması aracılık eder (Dumic et al., 2006). Yine galectin-3'ün integrin adlı hücre adezyonunun temel zar molekülleri olarak bilinen yapılara bağlanması da bu göreve aracılık eder (Ochieng, Leite-Browning, & Warfield, 1998). İnsan ve hayvan aktive T lenfositler ve makrofajlarda bulunan CD98 ağır zincirine bağlanan galectin-3'ün bu yol ile integrini aktive ettiği de düşünülmektedir (Hughes, 2001).

Galectin-3 ekstraselüler matriks proteinleri üzerine bağlanma etkileşimlerini değiştirerek farklı hücrelerin yapışmasını kolaylaştırabildiği gibi inhibisyonuna da sebep olabilir. İnsanda nötrofillerin laminine ve endotelyal hücrelere adezyonuna aracılık ettiği gibi lenfositlerin dendritik hücrelere bağlanmasının kolaylaştırıcısı olarak da görev alır (Kuwabara & Liu, 1996; Sato et al., 2002; Swarte, Mebius, Joziasse, Van den Eijnden, & Kraal, 1998).

Yüzeysel galectin-3'ün ise homotipik hücre yapışmasına dair atfedilen rolü ile metastaz sürecinde dolaşımda tümöral hücrelerin toplanmasına sebep olduğu düşünülmektedir (Inohara, Akahani, Koths, & Raz, 1996).

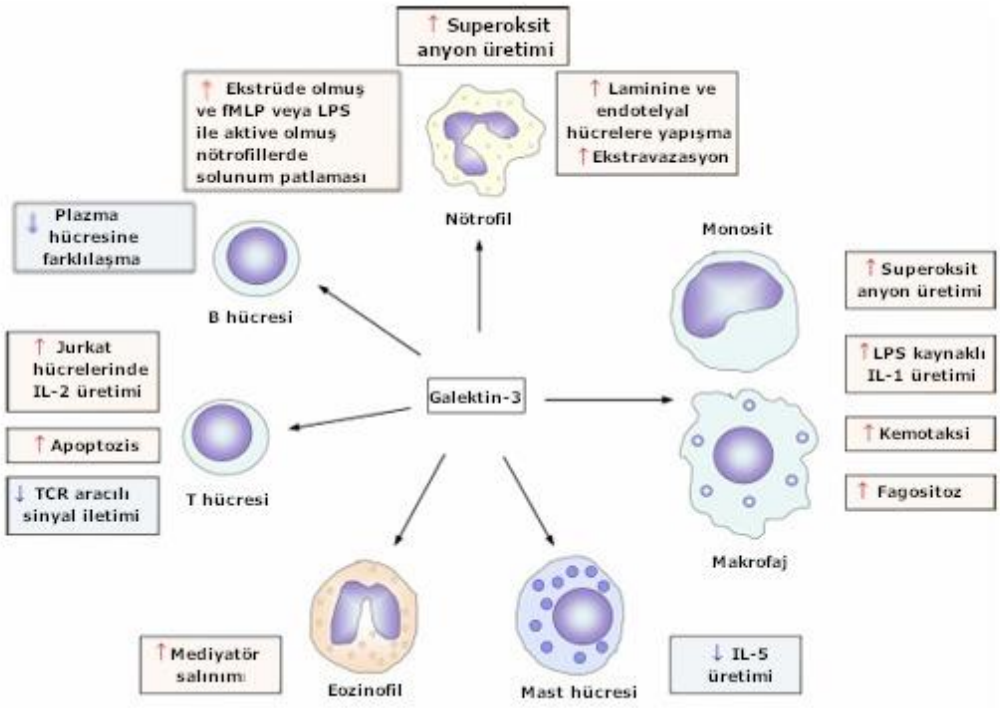
Kemoatraksiyon

Galectin-3 IL-1 üretimini artırmasının yanı sıra; kanda bulunan monositlerin ve nötrofillerin süperoksit üretimini uyarır. Oksidatif yanıtı uyarıcı etkisi bulunmakta olup bu etki nötrofiller üzerinde bulunan muhtemel fonksiyonel reseptörleri olarak tanımlanan CD66a ve CD66'ya bağlanması ile açıklanır. Yine mast hücrelerinden de immun sistem ilişkili mediatörlerin salınımına aracılık eder (Dumic et al., 2006). Galectin-3 monositler, makrofajlar için bir kemoatraktandır (Sano et al., 2000). Yapılan çalışmalarda galectin–3'ün hücre göçünü sağlayıcı etkisi için N-terminal ucunun ve karbonhidrat bağlayan bölgesinin gerekli olduğu saptanmıştır. Düşük konsantrasyonlarda yönsüz hücre hareketlerini artırırken yüksek konsantrasyonlarında kemotaktik etki sağlar (Dumic et al., 2006). Galectin-3'ün endotelyal hücreler üzerinde anjiogenetik etkisi olduğu gösterilmiştir (Nangia-Makker et al., 2000).

Hücre Büyümesi-Farklılaşması-Apoptoz-Hücre Döngüsü

Galectin-3'ün hücrelerin büyüme çoğalmasına yönelik etkisi hücre tipine göre değişiklik göstermekle beraber bazı hücrelerde büyümeyi uyarıcı etki yaparken bazısında durdurucu etki yapmaktadır. Intrasellüler galectin-3 apoptozu önleyici etkide iken ekstraselüler olarak bulunan galectin-3 apoptozu indükleyici etkiye sahiptir. Yine apoptotik uyarıları sağlaması neticesinde

hücre döngüsünün farklı noktalarında döngüyü durdurucu etkiler yapabilmektedir (Dumic et al., 2006).



Şekil.6.Galectin-3'ün İmmun Sistem Hücreleri Üzerindeki Etkileri (Dumic et al., 2006)

Immun Yanıtta Galectin-3

Galectin-3'ün immun yanıtta temel etkisi inflamasyonu indükleyici yöndedir. Otokrin ve parakrin etki yoluyla inflamatuvar hücrelerde uyarı oluşturur. Nötrofil ve monosit gibi hücrelerde oksidatif patlamaya yol açar. Monosit-makrofajlara kemoatraktan etki gösterir. Mast hücrelerinin inflamatuvar mediatör salmasına sebep olur. Henüz mekanizması net olarak anlaşılamamakla beraber galectin-3'ün fagositoz yanıtında da önemli olduğu bilinmektedir. Galectin-3'ün hücre içi formunun inflamatuvar hücrelerin apoptozunu önlemesi de inflamatuvar yanıta katkı olarak değerlendirilebilir (Dumic et al., 2006).

Aynı zamanda galectin-3'ün mikroorganizmalar üzerinde bulunan galaktoz içeren glukokonjugatları tanıma özelliği de mevcuttur (Mandrell, Apicella, Lindstedt, & Leffler, 1994). *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimirum* ve *E.coli*'de bulunan lipopolisakkarid yapıları bağlayabildiği gösterilmiş olup bu yapıları hem laktoz bağımlı olarak karbohidrat tanıma bölgesiyle hem de bağımsız olarak N-terminal bölge ile bağlayabildiği saptanmıştır (Mey, Leffler, Hmama, Normier, & Revillard, 1996).

Galectin-3'ün tüberküloz basilinin glikolipid bileşeniyle etkileştiği ve fagozomun içinde patojenle beraber bulunduğu tespit edilmekle beraber fareler üzerinde yapılan bir araştırmada galectin-3 eksikliği olanların, galectin-3 düzeyi normal olan farelere göre tüberküloz infeksiyonunda iyileşme olasılıkları daha düşük bulunmuştur (van den Berg et al., 2004).

Kanserde Galectin-3

Galectin-3'ün malign hastalıklarda patogenez, hücre çoğalması ve yayılımda rol oynadığı saptanmıştır. Bu rol hücre içindeki galectin-3 dağılımından da etkilenmekte olup hücre içi ise neoplaziye zemin hazırladığı çekirdek içinde ise anti tümör etki oluşturduğu saptanmıştır (Dumic et al., 2006).

Tanısal veya prognoz belirlemeye yönelik galectin-3 çalışmalarında özellikle tiroid kanserleri olmak üzere bazı malignitelerde kullanılabilecek bir belirteç olduğu saptanmıştır (Danguy, Camby, & Kiss, 2002; Volante, Bozzalla-Cassione, Orlandi, & Papotti, 2004).

Diyabette Galectin-3

Yakın geçmişte yapılan çalışmaların sonuçları galectin-3'ün obezite ve Tip 2 Diyabette artış göstermekte olduğunu destekler niteliktedir. Galectin-3'ün diyabetin patogenezindeki rolünün özellikle yağ doku üzerindeki etkileri ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (Menini, Iacobini, Blasetti Fantauzzi, Pesce, & Pugliese, 2016). Galectin-3 ileri glikasyon ürünlerini bağlayan bir moleküldür. Bu ileri glikasyon ürünleri serbest radikal olarak görevlidir. Endotel bozuklukluklarına, diyabetteki uç organ hasarları olan mikrovasküler komplikasyonlara neden olurlar (Saad, El Mancy, Bayomy, & Abd-Elhady, 2024). Son dönemde yapılan çalışmaların sonuçları da komplikasyonlu veya komplikasyonsuz diyabet, obezite gibi kronik inflamatuvar süreçlerin galectin-3 seviyeleri ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Y. Li, Li, Zhou, & Xiao, 2022).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023/4564 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ve Polikliniği'ne 06.10.2023-30.07.2024 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü DAE olan 36 hasta, Tip 2 DM tanılı 24 hasta, ek kronik hastalığı olmayan 24 sağlıklı gönüllü olmak üzere 84 kişi gönüllülük esasına dayanarak; sözlü ve yazılı onamları alınıp çalışmaya dahil edildi. Yine üniversitemiz

Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulundan 23TU18033 proje numarası ile kitlerin temini ve çalışılması için onay ve maddi destek alındı.

Hariç tutma kriterleri; 18 yaş altı olmak, Tip 1 diyabetes mellitus olmak, diğer kronik/inflamatuvar hastalıklardan (kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım vb.) birine sahip olmak, DAE harici aktif enfeksiyon hastalığı bulunmak olarak belirlendi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabetik olan hastalarda kaç yıldır diyabet tanısı olduğu, semptomları, fizik muayene bulguları ile beraber VKİ'leri kaydedildi. Yine bu hastalarda rutin olarak bakılmakta olan üre, kreatinin, AST, ALT, glukoz, CRP, prokalsitonin, ESH, HbA1c düzeyleri, lökosit sayıları belirlenerek kayıt altına alındı. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan grupta kültüre uygun yara mevcut ise alınan yara / derin doku kültür sonuçları kayıt altına alındı.

Bu parametrelere ek olarak rutin tetkikler yapılırken alınan kan örneklerinden artan serum örnekleri sarı kapaklı jelli tüplere alınarak 3000 devirde 20 dakika boyunca santrifüjlendi. Galectin-3 düzeyinin çalışılması için çalışma zamanına kadar sorumlu hekim tarafından -80 o C derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.1. DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONU TANISININ KOYULMASI

Diyabetik ayak enfeksiyonu tanısı koyulurken daha önceden diyabeti olduğu bilinen veya enfeksiyon sebebi ile başvurusu esnasında plazma glukozu>200 mg/dl veya HbA1c düzeyi >6,5 olan hastalar DAE açısından incelendi. Bu hastaların başvuru şikayetleri ayakta ülser, akıntı, ısı artışı-kızarıklık gibi selülit bulguları ile nekroz şeklinde idi. Hastalar anamnez, fizik muayene bulguları, laboratuvar parametreleri ve radyolojik bulguları incelenerek DAE'de tedavi ve takip açısından yol gösterici olan PEDIS evrelemesine göre evrelenerek kategorize edildi (Evreleme sistemi tablo.5'te verildi). Selülit tanısı konulurken ciltte akut dönemde gelişen ısı artışı, kızarıklık, ödem ve sınırları belirsiz eritem gibi klinik bulguların beraberliği baz alındı. Osteomyelit tanısı sosis parmak görünümü, cilde fistülize 2 cm'den derin ülser varlığı gibi klinik bulguların yanında; direkt grafi ve MRG gibi görüntüleme yöntemlerine dayanılarak konuldu.

3.2.GALECTİN-3 SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

Galectin-3 düzeyi serum numunelerinden ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. BT-LAB marka E-1951HU katalog no'lu galectin-3 ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm işleminde şu prosedürler uygulandı:

1. Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve örnekler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Deney oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

2. Deney için gereken şerit sayısı belirlendi. Şeritler kullanım için çerçevelere yerleştirildi.

3. Standart kuyuya 50ul standart eklendi. Standart solüsyon biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyuya antikor eklenmedi.

4. Örnek kuyularına 40ul örnek eklendi ve ardından örnek kuyularına 10ul insan LGALS3 antikoru eklendi, ardından örnek kuyularına ve standart kuyulara 50ul streptavidin-HRP eklendi (boş kontrol kuyusuna eklenmedi). Plaka üstü örtülerek 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

5. Örtü çıkarıldı ve plaka yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı. Her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika boyunca kuyular 300ul yıkama tamponuyla ıslatıldı

6. Her kuyuya 50ul substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyuya 50ul substrat solüsyonu B eklendi. Plaka yeni bir sızdırmaz örtü ile kapatılarak karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

7. Her kuyuya 50ul durdurma solüsyonu eklendi.

8. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucusu kullanılarak hemen her kuyunun optik dansitesi (OD değeri) belirlendi.

Sonuçlar standart optik dansite eğrisi oluşturularak elde edildi.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 21 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizler için ortanca,1-3.çeyreklikler verildi. Nominal ve ordinal değişkenler için yüzde (%) ve frekans tabloları verildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı belirlenen sayısal veriler için ikili gruplar arasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grupta Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: r=0,05-0,30 ise düşük derecede korelasyon, r=0,30-0,40 ise düşük-orta derecede korelasyon, r=0,40-0,60 ise orta derecede korelasyon, r=0,60-0,70 ise iyi derecede korelasyon, r=0,70-0,75 ise çok iyi derecede korelasyon, r= 0,75-1,00 ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırmaya DAE olan 36 hasta, T2DM olan 24 hasta ve sağlıklı 24 kişi katıldı. DAE, DM ve sağlıklı grupta sayısal değerler Tablo.8'de verildi.

DAE olan 36 hastadan 25 (%69,4)'i erkek, DM olan 24 hastadan 15 (%62,5)'i erkek ve sağlıklı gruptaki 24 kişiden 16 (%66,7)'sı kadından oluşmaktadır.

DAE, DM olan hastalar ile sağlıklı gruptaki kişilerin yaş ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Yapılan post-hoc analizlerde bu farklılığın DAE olan hastaların yaş ortancasının (61,5 (55,2-70)), sağlıklı gruptaki yaş ortancasından (48,0 (41,2-58,2)) yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi.

DAE, DM olan hastalar ile sağlıklı gruptaki kişilerin VKİ ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,002$). Yapılan post-hoc analizlerde bu farklılığın DM olan hastaların VKİ ortancasının (31,2 (27,8-34,2)), sağlıklı gruptaki VKİ ortancasından (27 (24,7-28,9)) yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi.

DAE ve DM olan hastaların diyabet yılı ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). DAE olan hastaların diyabet yılı ortancası 15 (10-20), DM olan hastaların diyabet yılı ortancası 7,5 (0,2-10) şeklinde bulundu.

DAE olan hastaların 14 (%38,9)'ü OAD, 12 (%33,3)'si OAD ve insülin, 9 (%25)'u sadece insülin kullanmakta; 1(%2,8)'ine ise yeni tanı koyulmuş tedavi başlanmamış idi. DM olan hastaların 15 (%62,5)'i OAD, 5 (%20,8)'i OAD ve insülin kullanmaktaydı; 4 (%16,7)'ü ise yeni tanı almış henüz tedavi başlanmamış hastalardı.

DAE olan hastaların 9 (%25)'u, DM olan hastaların 6 (%25)'sı ve sağlıklı gruptaki hastaların 6 (%25)'sı sigara içmekteydi.

DAE olan hastalarda fizik muayene bulguları incelendiğinde 16 (%44,4)'sında ülser ve akıntının beraber olduğu, 5 (%13,9)'inde ülser ve nekrozun beraber olduğu, 4 (%11,1)'ünde nekroz ve selülitin beraber olduğu, 4 (%11,1)'ünde ülser, selülit ve akıntının beraber olduğu, 3 (%8,5)'ünde ise ülser ve selülitin beraber olduğu görüldü.

DAE, DM olan hastalar ile sağlıklı gruptaki kişilerin glukoz ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Yapılan post-hoc analizlerde bu farklılığın DAE olan hastaların ortancasının (234 (163-335)), DM olan hastaların ortancasından (143 (118-199)) ve sağlıklı gruptaki kişilerin ortancasından (91,5 (82,2-98)) yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi.

DAE, DM olan hastalar ile sağlıklı gruptaki kişilerin HbA1c ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,001). Yapılan post-hoc analizlerde bu farklılığın DAE olan hastaların ortancasının ((10,3 (8,5-11,9)) ve DM olan hastaların ortancasının (7,5 (7-10,7)) , sağlıklı gruptaki kişilerin ortancasından (5,6 (5,4-5,8)) yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi

DAE, DM olan hastalar ile sağlıklı gruptaki kişilerin WBC ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,001). Yapılan post-hoc analizlerde bu farklılığın DAE olan hastaların ortancasının (13175 (7750-21125)) DM olan hastaların ortancasından (8205(7382-9552)) ve sağlıklı gruptakilerin ortancasından (6650(6012,5-7745)) yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi.

DAE, DM olan hastalar ile sağlıklı gruptaki kişilerin CRP ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,001). Yapılan post-hoc analizlerde bu farklılığın DAE olan hastaların ortancasının (117 (41-217)), DM olan hastaların ortancasından (2,5 (1-4)) ve sağlıklı gruptaki kişilerin ortancasından (1,2 (0,7-2)) yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi.

DAE, DM olan hastalar ile sağlıklı gruptaki kişilerin PCT ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,001). Yapılan post-hoc analizlerde bu farklılığın DAE olan hastaların ortancasının (0,10 (0,04-0,32)), DM olan hastaların ortancasından (0,03 (0,02-0,05)) ve sağlıklı gruptaki kişilerin ortancasından (0,03 (0,02-0,04)) yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi.

DAE, DM olan hastalar ile sağlıklı gruptaki kişilerin ESH ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,001). Yapılan post-hoc analizlerde bu farklılığın DAE olan hastaların ortancasının (47,5 (36,2-64)), DM olan hastaların ortancasından (4 (4-9)) ve sağlıklı gruptaki kişilerin ortancasından (6,5 (4-10,5)) düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi.

DAE, DM olan hastalar ile sağlıklı gruptaki kişilerin Galectin-3 seviyesi ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,097).

DAE olan hastalardan alınan yara kültürlerinin 9 (%25)‘unda üreme olmadı. Hastaların 6 (%16,6)’sında ise kültüre uygun yara alanı veya pürülan akıntı yoktu. Alınan yara kültürlerinden 14 (%38,8)’ünde gram pozitif, 7 (%19,4)’sinde gram negatif mikroorganizmalar izole edildi.

Tablo 8:DAE, DM ve Kontrol Gruplarında Sayısal Değerlerin Tanımlayıcı İstatistikleri ve Karşılaştırılması

Parametreler	DAE	DM	KONTROL	p-değeri
Hastanın yaşı, yıl, ortanca (1.-3.çeyreklik)	61,5 (55,2-70)	57 (50-62)	48 (41,2-58,2)	p<0,001[1]
Diyabet yılı ,yıl, ortanca (1.-3.çeyreklik)	15 (10-20)	7,5 (0,2-10)		P<0,001[2]
VKİ, kg/m², ortanca (1.-3.çeyreklik)	28,8 (23,6-31,2)	31,2 (27,8-34,2)	27 (24,7-28,9)	p=0,002[1]
WBC, /uL, ortanca (1.-3.çeyreklik)	13175 (7750-21125)	8205,0 (7382-9252)	6650,0 (6012,5-7745)	p<0,001[1]
NEU, /uL, ortanca (1.-3.çeyreklik)	10215 (5862-17942)	4975,0 (4207,5-5685)	3555 (2945-4347,5)	p<0,001[1]
Lenfosit, /uL, ortanca (1.-3.çeyreklik)	1630 (1162-2247)	2395,0 (2217,5-2750)	2295,0 (1982,5-2672,5)	p<0,001[1]
Hgb, g/dl, ortanca (1.-3.çeyreklik)	11,6 (9,5-12,9)	15 (14-16)	13 (12-14)	p<0,001[1]
Trombosit×10³, /uL, ortanca (1.-3.çeyreklik)	325 (259-391)	245 (207,5-286,5)	277 (215,5-309,7)	p=0,002[1]
ESH, mm/sa, ortanca (1.-3.çeyreklik)	47,5 (36,2-64)	4 (4-9)	6,5 (4-10,5)	p<0,001[1]
Glukoz, mg/dl, ortanca (1.-3.çeyreklik)	234 (163-335)	143 (118-199)	91,5 (82,2-98)	p<0,001[1]
Üre, mg/dl, ortanca (1.-3.çeyreklik)	45 (28,2-69)	31 (26,2-42,5)	26,5 (20-31,7)	p<0,001[1]
Kreatinin, mg, ortanca (1.-3.çeyreklik)	1 (0,7-1,4)	0,8 (0,6-1)	0,8 (0,7-0,9)	p=0,036[1]
AST, u/L, ortanca (1.-3.çeyreklik)	13 (9,5-17)	19 (15-21)	17 (14,2-19)	p=0,003[1]
ALT, u/L, ortanca (1.-3.çeyreklik)	12 (9-18)	23 (15,5-32,7)	15 (13-20,2)	p<0,001[1]
CRP, mg/dl, ortanca (1.-3.çeyreklik)	117 (41-217)	2,5 (1,0-4)	1,2 (0,7-2)	p<0,001[1]
PCT, mg/dl, ortanca (1.-3.çeyreklik)	0,10 (0,04-0,32)	0,03 (0,02-0,05)	0,03 (0,02-0,04)	p<0,001[1]
HbA1c, %, ortanca (1.-3.çeyreklik)	10,3 (8,5-11,9)	7,5 (7,0-10,7)	5,6 (5,4-5,8)	p<0,001[1]

1:Kruskal Wallis testi yapıldı.

2:Mann Whitney U testi yapıldı.

DAE: Diyabetik ayak enfeksiyonlu hasta grubu; DM: Diabetes mellituslu hasta grubu; n: Kişi sayısı; VKİ: Vücut kitle indeksi; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; CRP: C-reaktif protein; PCT: Prokalsitonin; HbA1c: Glikozile hemoglobin değeri

Mikroorganizmalar kendi içlerinde değerlendirildiğinde 6 (%16,6)'sında MSSA (Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*), 3 (%8,2)'ünde *Proteus spp*., 2 (% 5,6)'sinde *Streptococcus agalactia*, 2 (%5,6)'sinde *Klebsiella spp.*, 2 (%5,6)'sinde *Enterecoccus spp*., 1 (%2,8)'inde *Streptococcus pyogenes*, 1 (%2,8)'inde *Enterobacteriaceace*, 1 (%2,8)'inde *Staphylococcus haemolyticus*, 1 (%2,8)'inde *Streptococcus dysgalactia* ve 1 (%2,8)'inde *Enterobacteriaceace* ve *E.coli* üremesi olduğu görüldü. Tablo 9'da verildi.

Tablo.9.DAE Olan Hastalarda Meydana Gelen Kültür Üremeleri

KÜLTÜR ÜREMESİ	N	%
Kültür üremesi olmayan hastalar	9	25
Kültür alınamamış olan hastalar	6	16,6
MSSA	6	16,6
Proteus spp.	3	8,2
Streptococcus agalactia	2	5,6
Klebsiella spp.	2	5,6
Enterecoccus spp.	2	5,6
Streptococcus pyogenes	1	2,8
Enterobacteriaceace	1	2,8
Enterobacteriaceace+*E.coli*	1	2,8
Staphylococcus haemolyticus	1	2,8
Streptococcus dysgalactia	1	2,8
Corynebacterium spp.	1	2,8

MSSA; Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*

DAE, DM ve kontrol gruplarının galectin-3 seviyeleri ortancaları sırası ile 232.54, 209.14, 277.85 olarak saptandı. DAE, DM ve kontrol grubunda galectin-3 seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Tablo.10.'da verildi.

Tablo.10.DAE, DM ve Sağlıklı Grupta Galectin-3 Seviyelerinin Ortanca Değerleri ve Karşılaştırılması

GALEKTİN-3 SEVİYELERİ	**DAE**	**DM**	**KONTROL**	**P**
ORTANCA (1.-3.ÇEYREKLİK)	232,54 (152,90-295,30)	209,14 (153,56-261,06)	277,85 (192,81-916,25)	0,097

Kruskal Wallis testi yapıldı.

DAE olan hastalar PEDIS evrelemesine göre sınıflandırıldı. Hastaların 16 (%44,4)'sı PEDIS 4, 11 (%30,6)'i PEDIS 3, 9 (%25)'u PEDIS 2 olarak saptandı. Tablo.11.'de verildi.

Tablo.11.PEDIS Evrelerine Göre Hasta Grupları

PEDIS EVRESİ	N	%
PEDIS 2	9	25,0
PEDIS 3	11	30,6
PEDIS 4	16	44,4

DAE olan hastalarda PEDIS evresine göre galectin-3 seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Tablo.12.'de verildi.

Tablo.12.DAE Olan Hastaların PEDIS Evresine Göre Galectin-3 Seviyelerinin Ortanca Değerleri ve Karşılaştırılması

GALEKTİN-3 SEVİYELERİ	PEDIS -2	PEDIS -3	PEDIS -4	P
ORTANCA (1.-3.ÇEYREKLİK)	246,13 (176,85-281,27)	194,40 (138,05-302,30)	232,54 (159,13-300,50)	0,847

Kruskal Wallis testi yapıldı.

Galectin-3 seviyeleri ile CRP, PCT, WBC, ESH değerleri ile aralarında korelasyona bakıldı. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05). Tablo 13.'te verildi.

Tablo.13.Galectin-3 Seviyelerinin CRP, PCT, WBC, ESH ile Korelasyonu

		CRP	PCT	WBC	ESH
GALEKTİN-3 SEVİYELERİ	R	-0,11	-0,154	-0,061	-0,049
	P	0,323	0,161	0,579	0,659

Spearman Korelasyon testi yapıldı.

CRP: C-reaktif protein; PCT: prokalsitonin; WBC: White Blood Cell count; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

5.TARTIŞMA

Galectin-3'ün hücre içi ve hücrelerarası iletişimde, hücrenin büyüme/farklılaşma/ aktivasyon süreçlerinde, makrofajların aktivasyonunda, kemoatraksiyonda, apoptoz ve anjiogenez gibi olaylarda rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkileri ile immun sistem üzerinde ve antimikrobiyal etkide görevlere sahiptir (Dumic et al., 2006; Hara et al., 2020). Çalışmamızda DAE olan hastalarda; süregelen immun sistem aktivasyonu ve periferik vasküler patolojilerin patogenezi ışığında galectin-3 seviyelerini inceledik.

Çalışmamızda DAE olan hastaların daha yüksek oranda (%69,4) erkek cinsiyette olduğu saptanmıştır. Yine bu şekilde Kumar ve ark. da çalışmasında komplikasyonlu diyabetik hastaların erkek cinsiyette yoğunlaştığını belirtmiştir (Kumar et al., 2022). Bu bulgu erkek cinsiyetin diyabetik ayak ülserinin enfekte olmasında ve kötü prognoz göstermesinde bir risk faktörü olduğunu belirten çalışmalarla uyumlu görünmektedir (Lipsky et al., 2007).

Güneş ve ark.'nın çalışmasında DAE, DM ve kontrol gruplarının ortalama VKİ değerleri sırasıyla 30.5±5.4 kg/m², 29.2±3.6 kg/m², 27.8±3.4 kg/m² olup istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Gunes, Eren, Koyuncu, Taskin, & Sabuncu, 2018). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları açısından yapılan bir diğer galectin-3 seviyesi araştırmasında komplikasyonu olan hastaların VKİ değerlerinin mikrovasküler komplikasyonsuz diyabetik hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik grup, komplikasyonsuz diyabetik grup ve kontrol grubu olarak sırası ile 28.7±2.5 kg/m², 26.1±2.6 kg/m², 20.2±2.1 kg/m², p=0.0001) (Kumar et al., 2022). Çalışmamızda ortalama VKİ değerleri DAE, DM ve kontrol grubunda sırasıyla 28,8±5,7 kg/m², 31,2±3,5 kg/m² ve 27,0±3,0 kg/m² olarak bulunmuştur. DAE ve DM gruplarının VKİ değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,002). Yapılan post-hoc analizlerde bu farklılığın DM olan hastaların VKİ ortancasının (31,2 (27,8-34,2)), sağlıklı gruptaki VKİ ortancasından (27,0 (24,7-28,9)) yüksek olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir.

Diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalar ile diyabetik hastaların diyabet yılına bakıldığında diyabetik mikrovasküler komplikasyonu olan ve komplikasyonsuz diyabeti olan iki grubun kıyaslandığı bir çalışmada mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik grupta diyabet süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Komplikasyonsuz diyabetik hastalarda ortalama diyabet süresi 2,15±1,65 yıl iken mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalarda 7,95 ± 4,14 yıl olarak tespit edilmiştir (p<0,0001) (Kumar et al., 2022). Zoungas ve ark. tarafından yapılan diyabetik hastalarda yaş, diyabet tanı alma yaşı ve diyabet süresinin komplikasyonlar üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada mikrovasküler komplikasyonlara sahip hastaların diyabet yıllarının daha uzun olduğu saptanmış. Komplikasyonlu grupta ortalama 7,9±6,4 yıl iken komplikasyon olmayan grupta 2,3±1,96 yıl olarak saptanmıştır (Zoungas et al., 2014). Çalışmamızda DAE grubunda ortalama diyabetli geçen sürenin 15 yıl; komplikasyonsuz Tip 2 DM olan grupta ise 6,5 yıl olduğu ve bu farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,001). Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızın verileri diyabet süresindeki uzamanın diyabet komplikasyonlarının gelişme ihtimalini artırdığını desteklemektedir.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında en sık etkenler *S.aureus* ve streptokoklar gibi aerobik gram pozitif mikroorganizmalardır. Bunların yanı sıra geniş nekroz alanları olan; yaş gangreni olan, uzun süre geniş spektrumlu antibiyoterapi kullanan hastalarda ve kronik enfekte yaraları olanlarda gram negatif basillerden *E.coli*, Proteus spp., Klebsiella spp., Pseudomonas spp. da etken olarak saptanabilmektedir. Ek olarak bu hastalarda anaerobik patojenler de etken olarak saptanabilir. Bu enfeksiyonlar monomikrobiyal olabileceği gibi polimikrobiyal de olabilir (Ghotaslou, Memar, & Alizadeh, 2018). 2015 yılında yayınlanmış olan bir derlemede DAE etkenlerinin *S.aureus* (%43), *P.aeruginosa* (%7-33), streptokoklar, gram negatif basiller olarak sıralandığı bildirilmiştir. Polimikrobiyal patogeneze ise daha çok kronik ülserlerde rastlandığı belirtilmiştir (Noor, Zubair, & Ahmad, 2015). Diyabetik ayak enfeksiyonlarında mikrobiyolojik etkenler açısından yapılan 112 çalışmanın dahil edildiği 2021 tarihli bir meta analizde elde edilen sonuçlara göre etkenler sıklık sırasına göre S.*aureus, E.coli* ve Pseudomonas spp. olarak saptanmıştır. En sık etken %23,4 ile *S.aureus*'tur (Macdonald et al., 2021). Çalışmamızda örneklem büyüklüğümüz çok geniş olmamakla beraber %16,6 ile diğer çalışmalara benzer olarak en sık etken *S.*aureus olarak saptanmıştır. Bu sonuç bugüne kadar saptanan en sık etkenin *S.aureus* olduğunu belirten çalışmaları desteklemektedir.

Weigert ve ark.'nın çalışmasında Tip 2 diyabetli hastalarda ve obezlerde serum galectin-3 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Metformin tedavisi alan hastalarda ise galectin-3 seviyelerinin gerilediği saptanmıştır. Bu durumun sebebi olarak da azalan ileri glikasyon üretiminin galectin-3 ekspresyonunu azaltması olarak belirtilmiştir. Bununla beraber glikozile hemoglobin değerleri ile galectin-3 seviyesi arasında ters bir orantı izlenmiştir (Weigert et al., 2010). Yine 2019 yılından bir çalışmada prediyabetik grup ve kontrol grubunda galectin-3 seviyelerinde fark görülmezken Tip2 DM hasta grubunda galectin-3 seviyeleri yüksek bulunmuştur (Atalar et al., 2019). Kumar ve ark.'nın çalışmasında da HbA1c düzeyleri daha yüksek olan hastalarda galectin-3 seviyeleri de anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Kumar et al., 2022).

Diyabetik, prediyabetik ve sağlıklı grubun galectin-3 seviyeleri açısından kıyaslandığı başka bir çalışmada sonuçlar diyabetik hastalarda prediyabetiklerden; prediyabetik hastalarda ise sağlıklı kişilerden daha yüksek seviyede olduğu yönündedir. Bu durum prediyabeti öngörmede galectin-3 seviyelerinin anlamlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Yine bu çalışmada obezite ile galectin-3 seviyeleri arasında koreleasyona rastlanmamıştır (Yilmaz, Cakmak, Inan, Darcin, & Akcay, 2015). Jin ve ark.'nın çalışmasında galectin-3 seviyelerinin

diyabetik hasta grubunda kontrol gruba göre anlamlı seviyede yüksek olduğu bulunmuştur (Jin et al., 2013).

Hayvan deneyi çalışmalarına bakıldığında her iki yönde de sonuçlar saptanmıştır. Bir çalışmada yağ oranı yüksek diyet ile beslenen farelerde galectin-3 ekspresyonunun arttığı izlenmiştir. Yine bu çalışmada rekombinant insan galectin-3'ün adiposit öncüsü hücrelerde çoğalmayı indüklediği saptanmıştır (Kiwaki, Novak, Hsu, Liu, & Levine, 2007). Bu çalışmalarda obeziteye ve diyabete eğilim yapabileceğine dikkat çekilirken; yapılan başka bir hayvan deneyi çalışmasında galectin-3'ten mahrum bırakılan fareler yüksek yağlı diyet ile beslenmiş ve bu farelerde açlık kan şekeri, insülin oranı ve toplam visseral yağ doku miktarı artmış; inflamatuvar hücre sayılarında artış görülürken antiinflamatuvar immun sistem hücrelerinin azaldığı saptanmıştır (Pejnovic et al., 2013). Yine farklı bir hayvan deneyi çalışması galectin-3'ün beslenmeye karşı düzenleyici görev üstelenerek obezite ve Tip2DM'ye karşı koruyucu etkisinin olduğu savunmaktadır (Pang et al., 2013). Yine bir diğer çalışmada galectin-3 eksikliği olan grup vahşi tip farelerle kıyaslandığında her iki grup arasında galectin-3 eksikliği olanlarda hiperglisemi daha çok saptanmıştır (Darrow & Shohet, 2015). Tüm bu çalışmalar sağlıklı gruptaki galectin-3 yüksekliğinin galectin-3'ün henüz aydınlatılamamış olan diyabetten muhtemel koruyucu etkisine dayanabilir.

Buna ek olarak 2014 yılından 20 diyabetik hasta ile yapılan bir kesitsel çalışmada düşük galectin-3 seviyelerinin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu bulunmuş. Buna ek olarak hs-CRP düzeyleri ile galectin-3 düzeyleri arasında korelasyona rastlanmamış (Ohkura et al., 2014). Bu çalışma da galectin-3'ün insülin direncinden koruyucu etkisi olduğunu düşündürse de yeni tanı almış 135 Tip2 DM hastası ve 270 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir kesitsel çalışmada düşük adiponektin düzeyleri ile yüksek galectin-3 düzeylerinin diyabetle ilişkisi yüksek olarak bulunmuştur (D. Lin et al., 2021). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda galectin-3 seviyelerinin ortanca değerinin sağlıklı grup, diyabetik grup DAE olan grupta istatistiki olarak farklı olmadığı gösterilmiştir. Bu durum galectin-3 ve diyabet arasındaki ilişkinin henüz netlik kazanmadığına işaret eden çalışmalara atıfta bulunabilir. Zira bazı çalışmalar galectin-3'ü diyabet patogenezinde rol alan bir marker olarak tanımlarken bazı çalışmalarda ise aksi yönde diyabetten koruyan bir molekül olduğu fikri öne sürülmektedir (Sciacchitano et al., 2018).

2018 yılında Güneş ve ark. tarafından yapılan çalışmada diyabetik ayak ülserli hastalarda galectin-3 seviyelerinin diyabetli ($p=0,001$) ve normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Yine bu çalışmada galectin-3 seviyelerinin rutin

kullanımdaki akut faz reaktanları olan CRP ve ESH ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Gunes et al., 2018). Çin'de yapılmış olan galectin-3 seviyeleri ile vasküler patolojilerin ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda galectin-3 seviyelerinin yüksek olması periferik vasküler hastalık gelişimi açısından artmış risk olarak saptanmış fakat diyabetik ayak patogenezinde bir diğer önemli faktör olan nöropati açısından bakıldığında galectin-3 seviyeleri ile ilişki saptanmamıştır. Serum galectin-3 seviyeleri ile CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Jin et al., 2013). Çalışmamızda DAE olan, diyabetli ve sağlıklı gruplar arasında galectin-3 seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine Spearman korelasyon analizi yapıldığında galectin-3 seviyeleri ile CRP, PCT, ESH ve WBC düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda galectin-3 seviyeleri ve PEDIS evrelemesi arasında değerlendirme yapan bir çalışmaya literatürde rastlamamakla beraber çalışmamızda PEDIS evresi ile galectin-3 seviyeleri arasında da herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Histopatolojik incelemeler üzerinden yapılan bir çalışmada; elektif ekstremite ampütasyonu yapılmış kronik yaraları olan 16 hastanın yara kenarlarından örnekler alınmış ve normal dokuda ve yara dokusunda galectin-3 ve AGE lokalizasyonları incelenmiş. Normal epidermis yapısında ve normal derinin vasküler yapılarında galectin-3 immunhistokimyasal boyama yöntemleri ile belirgin şekilde tespit edilmiştir. Fakat kronik yaraların hem epidermisinde hem de bu dokuların vasküler yapılarında galectin-3 seviyesinin immunhistokimyasal olarak belirgin azaldığı görülmüş. AGE'lerin bu dokularda belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları yara iyileşmesinde galectin-3'ün AGE birikimine karşı koruyucu olabileceğini düşündürmüştür (Pepe, Elliott, Forbes, & Hamilton, 2014).

Galectin-3'ün diyabette ve komplikasyonlarında yararlılığını araştırmak üzere yapılan bir çalışmada 217 T2DM hastası ve bu hastaların birinci derece akrabası olan 226 kişi araştırmaya dâhil edilmiş. Hastaların galectin-3, glukoz ve hs-CRP düzeylerine bakılmıştır. Sonuçlarda galectin-3 seviyeleri ile glukoz seviyeleri orantılı bulunmuş ve glukoz tolerasyonu kötüleştikçe de galectin-3 düzeyi artmıştır. Yapılan ileri analizlerde ise komplikasyonlu diyabetik hastalarda galectin-3'ün daha yüksek olduğu saptanmış ve bu komplikasyonları öngördürücü olacağı düşünülmüştür (Abdella & Mojiminiyi, 2019).

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ve galectin-3 ilişkisinin incelendiği bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılmış kontrol, komplikasyonsuz diyabetik ve mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalar olarak sınıflanmıştır. Her üç grup arasında yapılan galectin-3 seviyelerinin kıyaslanması neticesinde hem diyabetik hem de komplikasyonlu

diyabetik hasta grubunda galectin-3 seviyelerinin anlamlı düzeyde kontrol grubundan yüksek olduğu bulunmuştur. Yine mikrovasküler komplikasyonlar nöropati, nefropati ve retinopati olarak alt gruplarda incelendiğinde de bu üç alt grubun galectin-3 düzeyleri bu komplikasyonlara sahip olmayan diyabetik hastalardan anlamlı seviyelerde yüksek bulunmuştur (Kumar et al., 2022).

Tip 2 DM tanılı ve prediyabetik hastaların mikrovasküler komplikasyonları ile galectin-3 arasındaki korelasyonu inceleyen bir çalışmada galectin-3 seviyeleri komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabetik gruplarda sağlıklı gönüllülere göre anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. Yine prediyabetik hastaların da galectin-3 seviyeleri komplikasyonsuz diyabetli hastalardan istatistiki olarak anlamlı derece düşük bulunmuştur. Makrovasküler komplikasyonlu diyabetik hastalar ile mikrovasküler komplikasyonlu hastaların alt grupları kendi içlerinde analiz edildiğinde makrovasküler komplikasyona sahip diyabetik hastalarda galectin-3 seviyeleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Yine bu komplikasyonlu hasta gruplarında galectin-3 seviyeleri ile hs-CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Saad et al., 2024).

Çalışmamızı kısıtlayan faktörler gözden geçirildiğinde hasta sayısının az olması başlıca kısıtlayıcı faktör olarak düşünülmüştür. Bu nedenle galectin-3'ün diyabet ve diyabetin komplikasyonları ile ilişkisini inceleyen daha önceki çalışmalara göre çalışmamızda istatistiki açıdan anlamlı sonuçlar saptanmamış olabilir. Daha geniş hasta popülasyonları ile yapılacak olan çalışmalar daha anlamlı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

6.SONUÇ

Çalışmamız farklı evrelerde DAE olan hastalarda galectin-3 seviyelerini değerlendiren bildiğimiz ilk çalışmadır. Daha önce diyabet ve diyabetin komplikasyonları üzerine yapılan çalışmaların çoğu ile ters yönde olacak şekilde çalışmamızda diyabetik, diyabetik ayak enfeksiyonu olan ve sağlıklı hasta gruplarında galectin-3 seviyeleri arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Bu duruma galectin-3'ün diyabetten koruyucu olabileceğine işaret eden araştırmalar destekleyici olabilir.

Yine diyabetin komplikasyonları ve bu komplikasyonlar dahilinde meydana gelen DAE açısından incelenerek galectin-3'ün immun sistem üzerindeki etkileri düşünüldüğünde bu hastaların yetersiz immun yanıtları neticesinde ciddi enfeksiyon ve yara gelişimi meydana geliyor olabilir. Direkt olarak diyabetik ayak ülseri/enfeksiyonu ile ilgili tek bir çalışma olup bu çalışmanın aksine çalışmamızda Tip 2 diyabetli, DAE olan ve sağlıklı gruptaki galectin-3

seviyelerinin Tip 2 diyabetle, DAE ile ve DAE olan hasta grubunda enfeksiyonun şiddeti ile korele olarak anlamlı seviyede artmadığı saptanmıştır. Bu sonuç DAE ve galectin-3 ilişkisi ile ilgili henüz kesin yargıya varmak için erken olduğuna; daha ileri araştırmaların gerektiğine işaret etmektedir.

7.KAYNAKÇA

Abbas, Z. G., Lutale, J. K., Ilondo, M. M., & Archibald, L. K. (2012). The utility of Gram stains and culture in the management of limb ulcers in persons with diabetes. *International wound journal, 9*(6), 677-682.

Abdella, N. A., & Mojiminiyi, O. A. (2019). 547-P: Utility of Galectin-3 as a Biomarker of Prediabetes and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, 68*(Supplement_1).

Aicale, R., Cipollaro, L., Esposito, S., & Maffulli, N. (2020). An evidence based narrative review on treatment of diabetic foot osteomyelitis. *The Surgeon, 18*(5), 311-320.

Ang, L., Jaiswal, M., Martin, C., & Pop-Busui, R. (2014). Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Current Diabetes Reports, 14*, 1-15.

Aragón-Sánchez, J., Lázaro-Martínez, J. L., Alvaro-Afonso, F. J., & Molinés-Barroso, R. (2015). Conservative surgery of diabetic forefoot osteomyelitis: how can I operate on this patient without amputation? *The International Journal of Lower Extremity Wounds, 14*(2), 108-131.

Association, A. D. (1999). Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. American Diabetes Association. *Diabetes care, 22*(8), 1354-1360.

Association, A. D. (2018). 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care, 41*(Supplement_1), S105-S118.

Atalar, M. N., Abuşoğlu, S., Ünlü, A., Tok, O., İpekçi, S. H., Baldane, S., & Kebapcılar, L. (2019). Assessment of serum galectin-3, methylated arginine and Hs-CRP levels in type 2 diabetes and prediabetes. *Life sciences, 231*, 116577.

Aura Victoria van Asten, S., Joseph Geradus Peters, E., Xi, Y., & Alfred Lavery, L. (2016). The role of biomarkers to diagnose diabetic foot osteomyelitis. A meta-analysis. *Current diabetes reviews, 12*(4), 396-402.

Bandyk, D. F. (2018). *The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment.* Paper presented at the Seminars in vascular surgery.

Barondes, S. H., Castronovo, V., Cooper, D., Cummings, R. D., Drickamer, K., Feizi, T., . . . Kasai, K.-i. (1994). Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell, 76*(4).

Boulton, A. J., Malik, R. A., Arezzo, J. C., & Sosenko, J. M. (2004). Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes care, 27*(6), 1458-1486.

Boyko, E. J., Ahroni, J. H., Cohen, V., Nelson, K. M., & Heagerty, P. J. (2006). Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes care, 29*(6), 1202-1207.

Bridges Jr, R., & Deitch, E. A. (1994). Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. *The Surgical Clinics of North America, 74*(3), 537-555.

Charles, P. G., Uçkay, I., Kressmann, B., Emonet, S., & Lipsky, B. A. (2015). The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe, 34*, 8-13.

Chuan, F., Tang, K., Jiang, P., Zhou, B., & He, X. (2015). Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PloS one, 10*(4), e0124739.

Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews nephrology, 16*(7), 377-390.

Cowles, E. A., Agrwal, N., Anderson, R. L., & Wang, J. L. (1990). Carbohydrate-binding protein 35. Isoelectric points of the polypeptide and a phosphorylated derivative. *Journal of Biological Chemistry, 265*(29), 17706-17712.

Danguy, A., Camby, I., & Kiss, R. (2002). Galectins and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1572*(2-3), 285-293.

Darrow, A. L., & Shohet, R. V. (2015). Galectin-3 deficiency exacerbates hyperglycemia and the endothelial response to diabetes. *Cardiovascular diabetology, 14*, 1-13.

de Zeeuw, D., Parving, H.-H., & Henning, R. H. (2006). Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *Journal of the American Society of Nephrology, 17*(8), 2100-2105.

Dong, R., Zhang, M., Hu, Q., Zheng, S., Soh, A., Zheng, Y., & Yuan, H. (2018). Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *International journal of molecular medicine, 41*(2), 599-614.

Dumic, J., Dabelic, S., & Flögel, M. (2006). Galectin-3: an open-ended story. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1760*(4), 616-635.

Dyck, P. J., Albers, J. W., Andersen, H., Arezzo, J. C., Biessels, G. J., Bril, V., . . . Russell, J. W. (2011). Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes/metabolism research and reviews, 27*(7), 620-628.

Ertuğrul, B., Uçkay, I., Schöni, M., Peter-Riesch, B., & Lipsky, B. A. (2020). Management of diabetic foot infections in the light of recent literature and new international guidelines. *Expert review of anti-infective therapy, 18*(4), 293-305.

Faselis, C., Katsimardou, A., Imprialos, K., Deligkaris, P., Kallistratos, M., & Dimitriadis, K. (2020). Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology, 18*(2), 117-124.

Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., . . . Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature reviews Disease primers, 5*(1), 41.

Fishbein, H., & Palumbo, P. (1995). Acute metabolic complications in diabetes. *Age, 30*, 30.

Fukumori, T., Takenaka, Y., Oka, N., Yoshii, T., Hogan, V., Inohara, H., . . . Raz, A. (2004). Endogenous galectin-3 determines the routing of CD95 apoptotic signaling pathways. *Cancer research, 64*(10), 3376-3379.

Garin, J., Diez, R., Kieffer, S., Dermine, J.-F., Duclos, S., Gagnon, E., . . . Desjardins, M. (2001). The phagosome proteome: insight into phagosome functions. *The Journal of cell biology, 152*(1), 165-180.

Ghotaslou, R., Memar, M. Y., & Alizadeh, N. (2018). Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *Journal of wound care, 27*(7), 434-441.

Gregg, E. W., Sattar, N., & Ali, M. K. (2016). The changing face of diabetes complications. *The lancet Diabetes & endocrinology, 4*(6), 537-547.

Gunes, A. E., Eren, M. A., Koyuncu, I., Taskin, A., & Sabuncu, T. (2018). Investigation of galectin-3 levels in diabetic foot ulcers. *Journal of wound care, 27*(12), 843-848.

Hara, A., Niwa, M., Noguchi, K., Kanayama, T., Niwa, A., Matsuo, M., . . . Tomita, H. (2020). Galectin-3 as a next-generation biomarker for detecting early stage of various diseases. *Biomolecules, 10*(3), 389.

Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., & Neil, H. A. W. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine, 359*(15), 1577-1589.

Huflejt, M., Turck, C., Lindstedt, R., Barondes, S., & Leffler, H. (1993). L-29, a soluble lactose-binding lectin, is phosphorylated on serine 6 and serine 12 in vivo and by casein kinase I. *Journal of Biological Chemistry, 268*(35), 26712-26718.

Hughes, R. C. (2001). Galectins as modulators of cell adhesion. *Biochimie, 83*(7), 667-676.

Inohara, H., Akahani, S., Koths, K., & Raz, A. (1996). Interactions between galectin-3 and Mac-2-binding protein mediate cell-cell adhesion. *Cancer research, 56*(19), 4530-4534.

Jin, Q.-h., Lou, Y.-f., Li, T.-l., Chen, H.-h., Qiang, L., & He, X.-j. (2013). Serum galectin-3: a risk factor for vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Chinese medical journal, 126*(11), 2109-2115.

Kiwaki, K., Novak, C. M., Hsu, D. K., Liu, F. T., & Levine, J. A. (2007). Galectin-3 stimulates preadipocyte proliferation and is up-regulated in growing adipose tissue. *Obesity, 15*(1), 32-39.

Krześlak, A., & Lipińska, A. (2004). Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett, 9*(2), 305-328.

Kumar, S., Ranawat, C. S., Bhandiwad, C., Arya, H., Mali, M., Singh, C. P., . . . Wasim, S. (2022). Galectin-3 as a Potential Biomarker of Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 26*(5), 490-497.

Kuwabara, I., & Liu, F.-T. (1996). Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), 156*(10), 3939-3944.

Kwon, K. T., & Armstrong, D. G. (2018). Microbiology and antimicrobial therapy for diabetic foot infections. *Infection & chemotherapy, 50*(1), 11.

Lam, K., Van Asten, S. A., Nguyen, T., La Fontaine, J., & Lavery, L. A. (2016). Diagnostic accuracy of probe to bone to detect osteomyelitis in the diabetic foot: a systematic review. *Clinical infectious diseases, 63*(7), 944-948.

Lavery, L. A., Armstrong, D. G., Murdoch, D. P., Peters, E. J., & Lipsky, B. A. (2007). Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clinical infectious diseases, 44*(4), 562-565.

Lázaro-Martínez, J. L., Tardaguila-Garcia, A., & García-Klepzig, J. L. (2017). Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.), 64*(2), 100-108.

Lazaro Martinez, J. L., Garcia Alvarez, Y., Tardáguila-García, A., & Garcia Morales, E. (2019). Optimal management of diabetic foot osteomyelitis: challenges and solutions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 947-959.

Leone, A., Bianco, N. C., D'Ambra, G., Lucchesi, S., La Rosa, E., Infante, A., . . . Gullì, C. (2022). The role of serial radiographs in diagnosing diabetic foot bone osteomyelitis. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, 14*(1).

Levin, A., Stevens, P. E., Bilous, R. W., Coresh, J., De Francisco, A. L., De Jong, P. E., . . . Lamb, E. J. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements, 3*(1), 1-150.

Li, H.-K., Rombach, I., Zambellas, R., Walker, A. S., McNally, M. A., Atkins, B. L., . . . Kümin, M. (2019). Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *New England journal of medicine, 380*(5), 425-436.

Li, Y., Li, T., Zhou, Z., & Xiao, Y. (2022). Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 23*(3), 569-577.

Lim, T. S., Finlayson, A., Thorpe, J. M., Sieunarine, K., Mwipatayi, B. P., Brady, A., . . . Angel, D. (2006). Outcomes of a contemporary amputation series. *ANZ journal of surgery, 76*(5), 300-305.

Lin, D., Hong, X., Sun, K., Zhang, X., Lian, H., Wang, J., . . . Yan, L. (2021). Galectin-3/adiponectin as a new biological indicator for assessing the risk of type 2 diabetes: a cross-sectional study in a community population. *Aging (Albany NY), 13*(11), 15433.

Lin, H.-M., Pestell, R. G., Raz, A., & Kim, H.-R. C. (2002). Galectin-3 enhances cyclin D1 promoter activity through SP1 and a cAMP-responsive element in human breast epithelial cells. *Oncogene, 21*(52), 8001-8010.

Lipsky, B. A., Sheehan, P., Armstrong, D. G., Tice, A. D., Polis, A. B., & Abramson, M. A. (2007). Clinical predictors of treatment failure for diabetic foot infections: data from a prospective trial. *International wound journal, 4*(1), 30-38.

Lipsky, B. A., & Uçkay, İ. (2021). Treating diabetic foot osteomyelitis: a practical state-of-the-art update. *Medicina, 57*(4), 339.

Litwak, L., Goh, S.-Y., Hussein, Z., Malek, R., Prusty, V., & Khamseh, M. E. (2013). Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A 1 chieve study. *Diabetology & metabolic syndrome, 5*, 1-10.

Liu, F.-T., Patterson, R. J., & Wang, J. L. (2002). Intracellular functions of galectins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1572*(2-3), 263-273.

Lynch, S. K., & Abràmoff, M. D. (2017). Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision research, 139*, 101-107.

Macdonald, K. E., Boeckh, S., Stacey, H. J., & Jones, J. D. (2021). The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC infectious diseases, 21*(1), 1-10.

Majeed, A., Mushtaq, A., Iftikhar, A., Zahid, U., Malik, M. N., Razzaq, F., & Al Mohajer, M. (2019). Role of inflammatory markers in diagnosing diabetic foot infection: a meta-analysis. *Infectious Diseases in Clinical Practice, 27*(5), 251-259.

Mandrell, R. E., Apicella, M. A., Lindstedt, R., & Leffler, H. (1994). Possible interaction between animal lectins and bacterial carbohydrates *Methods in enzymology* (Vol. 236, pp. 231-254): Elsevier.

Mazurek, N., Conklin, J., Byrd, J. C., Raz, A., & Bresalier, R. S. (2000). Phosphorylation of the β-galactoside-binding protein galectin-3 modulates binding to its ligands. *Journal of Biological Chemistry, 275*(46), 36311-36315.

Menini, S., Iacobini, C., Blasetti Fantauzzi, C., Pesce, C. M., & Pugliese, G. (2016). Role of galectin-3 in obesity and impaired glucose homeostasis. *Oxidative medicine and cellular longevity, 2016*(1), 9618092.

Menon, R. P., & Hughes, R. C. (1999). Determinants in the N-terminal domains of galectin-3 for secretion by a novel pathway circumventing the endoplasmic reticulum–Golgi complex. *European journal of biochemistry, 264*(2), 569-576.

Mey, A., Leffler, H., Hmama, Z., Normier, G., & Revillard, J.-P. (1996). The animal lectin galectin-3 interacts with bacterial lipopolysaccharides via two independent sites. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), 156*(4), 1572-1577.

Nangia-Makker, P., Honjo, Y., Sarvis, R., Akahani, S., Hogan, V., Pienta, K. J., & Raz, A. (2000). Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *The American journal of pathology, 156*(3), 899-909.

Noor, S., Zubair, M., & Ahmad, J. (2015). Diabetic foot ulcer—a review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 9*(3), 192-199.

Ochieng, J., Leite-Browning, M. L., & Warfield, P. (1998). Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. *Biochemical and biophysical research communications, 246*(3), 788-791.

Ohkura, T., Fujioka, Y., Nakanishi, R., Shiochi, H., Sumi, K., Yamamoto, N., . . . Ueta, E. (2014). Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & metabolic syndrome, 6*, 1-7.

Ong, K. L., Stafford, L. K., McLaughlin, S. A., Boyko, E. J., Vollset, S. E., Smith, A. E., . . . Hagins, H. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet, 402*(10397), 203-234.

Ortiz-Martínez, M., González-González, M., Martagón, A. J., Hlavinka, V., Willson, R. C., & Rito-Palomares, M. (2022). Recent developments in biomarkers for diagnosis and screening of type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports, 22*(3), 95-115.

Pang, J., Rhodes, D. H., Pini, M., Akasheh, R. T., Castellanos, K. J., Cabay, R. J., . . . Fantuzzi, G. (2013). Increased adiposity, dysregulated glucose metabolism and systemic inflammation in Galectin-3 KO mice. *PloS one, 8*(2), e57915.

Pejnovic, N. N., Pantic, J. M., Jovanovic, I. P., Radosavljevic, G. D., Milovanovic, M. Z., Nikolic, I. G., . . . Lukic, M. L. (2013). Galectin-3 deficiency accelerates high-fat diet–induced obesity and amplifies inflammation in adipose tissue and pancreatic islets. *Diabetes, 62*(6), 1932-1944.

Pepe, D., Elliott, C. G., Forbes, T. L., & Hamilton, D. W. (2014). Detection of galectin-3 and localization of advanced glycation end products (AGE) in human chronic skin wounds.

Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., . . . Schleicher, E. (2019). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 127*(S 01), S1-S7.

Pop-Busui, R., Boulton, A. J., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., . . . Ziegler, D. (2017). Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care, 40*(1), 136.

Pugliese, G., Iacobini, C., Pesce, C. M., & Menini, S. (2015). Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications. *Glycobiology, 25*(2), 136-150.

Ramsey, S. D., Newton, K., Blough, D., Mcculloch, D. K., Sandhu, N., Reiber, G. E., & Wagner, E. H. (1999). Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes care, 22*(3), 382-387.

Richard, J. L., Lavigne, J. P., & Sotto, A. (2012). Diabetes and foot infection: more than double trouble. *Diabetes/metabolism research and reviews, 28*, 46-53.

Saad, M. E. M. E., El Mancy, I. M., Bayomy, I. M., & Abd-Elhady, R. M. (2024). Evaluation of Serum Level of Galectin-3 in Prediabetic and Type-2 Diabetic Patients With and Without Vascular Complications. *Al-Azhar International Medical Journal, 5*(4), 45.

Sano, H., Hsu, D. K., Yu, L., Apgar, J. R., Kuwabara, I., Yamanaka, T., . . . Liu, F.-T. (2000). Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *The Journal of Immunology, 165*(4), 2156-2164.

Sato, S., Ouellet, N., Pelletier, I., Simard, M., Rancourt, A., & Bergeron, M. G. (2002). Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *The Journal of Immunology, 168*(4), 1813-1822.

Schofield, C. J., Libby, G., Brennan, G. M., MacAlpine, R. R., Morris, A. D., Leese, G. P., & Collaboration, D. M. (2006). Mortality and hospitalization in patients after amputation:

a comparison between patients with and without diabetes. *Diabetes care, 29*(10), 2252-2256.

Sciacchitano, S., Lavra, L., Morgante, A., Ulivieri, A., Magi, F., De Francesco, G. P., . . . Ricci, A. (2018). Galectin-3: one molecule for an alphabet of diseases, from A to Z. *International journal of molecular sciences, 19*(2), 379.

Seetharaman, J., Kanigsberg, A., Slaaby, R., Leffler, H., Barondes, S. H., & Rini, J. M. (1998). X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-Å resolution. *Journal of Biological Chemistry, 273*(21), 13047-13052.

Senneville, E. (2016). Editorial Commentary: Probe-to-Bone Test for Detecting Diabetic Foot Osteomyelitis: Rapid, Safe, and Accurate—but for Which Patients? (Vol. 63, pp. 949-950): Oxford University Press.

Senneville, É., Albalawi, Z., van Asten, S. A., Abbas, Z. G., Allison, G., Aragón-Sánchez, J., . . . Oz, O. (2023). IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes/metabolism research and reviews*, e3687.

Senneville, E. M., Lipsky, B. A., van Asten, S. A., & Peters, E. J. (2020). Diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes/metabolism research and reviews, 36*, e3250.

Sharma, H., Sharma, S., Krishnan, A., Yuan, D., Vangaveti, V. N., Malabu, U. H., & Haleagrahara, N. (2022). The efficacy of inflammatory markers in diagnosing infected diabetic foot ulcers and diabetic foot osteomyelitis: Systematic review and meta-analysis. *PloS one, 17*(4), e0267412.

Shimura, T., Takenaka, Y., Tsutsumi, S., Hogan, V., Kikuchi, A., & Raz, A. (2004). Galectin-3, a novel binding partner of β-catenin. *Cancer research, 64*(18), 6363-6367.

Sotto, A., Richard, J.-L., Jourdan, N., Combescure, C., Bouziges, N., Lavigne, J.-P., & Foot, N. U. H. W. G. o. t. D. (2007). Miniaturized oligonucleotide arrays: a new tool for discriminating colonization from infection due to Staphylococcus aureus in diabetic foot ulcers. *Diabetes care, 30*(8), 2051-2056.

Srejovic, I., Selakovic, D., Jovicic, N., Jakovljević, V., Lukic, M. L., & Rosic, G. (2020). Galectin-3: roles in neurodevelopment, neuroinflammation, and behavior. *Biomolecules, 10*(5), 798.

Susan van, D., Beulens, J. W., Yvonne T. van der, S., Grobbee, D. E., & Nealb, B. (2010). The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 17*(1_suppl), s3-s8.

Swarte, V. V., Mebius, R. E., Joziasse, D. H., Van den Eijnden, D. H., & Kraal, G. (1998). Lymphocyte triggering via L-selectin leads to enhanced galectin-3-mediated binding to dendritic cells. *European journal of immunology, 28*(9), 2864-2871.

Tan, T., Shaw, E., Siddiqui, F., Kandaswamy, P., Barry, P., & Baker, M. (2011). Inpatient management of diabetic foot problems: summary of NICE guidance. *Bmj, 342*.

Théry, C., Boussac, M., Véron, P., Ricciardi-Castagnoli, P., Raposo, G., Garin, J., & Amigorena, S. (2001). Proteomic analysis of dendritic cell-derived exosomes: a secreted subcellular compartment distinct from apoptotic vesicles. *The Journal of Immunology, 166*(12), 7309-7318.

Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., De Boer, I. H., Goldstein-Fuchs, J., . . . Navaneethan, S. D. (2014). Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care, 37*(10), 2864-2883.

Umapathy, D., Dornadula, S., Rajagopalan, A., Murthy, N., Mariappanadar, V., Kesavan, R., & Mohanram, R. K. (2018). Potential of circulatory procalcitonin as a biomarker reflecting inflammation among South Indian diabetic foot ulcers. *Journal of vascular surgery, 67*(4), 1283-1291. e1282.

van den Berg, T. K., Honing, H., Franke, N., van Remoortere, A., Schiphorst, W. E., Liu, F.-T., . . . van Die, I. (2004). LacdiNAc-glycans constitute a parasite pattern for galectin-3-mediated immune recognition. *The Journal of Immunology, 173*(3), 1902-1907.

Velissaris, D., Pantzaris, N.-D., Platanaki, C., Antonopoulou, N., & Gogos, C. (2018). Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in diabetic foot infection. A current literature review. *Rom J Intern Med, 56*(1), 3-8.

Vijan, S. (2015). In the clinic. Type 2 diabetes. *Annals of internal medicine, 162*(5), ITC1-16.

Volante, M., Bozzalla-Cassione, F., Orlandi, F., & Papotti, M. (2004). Diagnostic role of galectin-3 in follicular thyroid tumors. *Virchows Archiv, 444*, 309-312.

Weigert, J., Neumeier, M., Wanninger, J., Bauer, S., Farkas, S., Scherer, M. N., . . . Schölmerich, J. r. (2010). Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95*(3), 1404-1411.

Wukich, D. K., Hobizal, K. B., & Brooks, M. M. (2013). Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. *Foot & ankle international, 34*(3), 351-358.

Xu, J., Cheng, F., Li, Y., Zhang, J., Feng, S., & Wang, P. (2021). Erythrocyte sedimentation rate combined with the probe-to-bone test for fast and early diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *The International Journal of Lower Extremity Wounds, 20*(3), 227-231.

Yalçın, M., & Yetkin, İ. (2022). DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022.

Yang, R.-Y., Hsu, D. K., & LIu, F.-T. (1996). Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 93*(13), 6737-6742.

Yau, J. W., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., . . . Grauslund, J. (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care, 35*(3), 556-564.

Yilmaz, H., Cakmak, M., Inan, O., Darcin, T., & Akcay, A. (2015). Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? *Journal of endocrinological investigation, 38*, 527-533.

Zelnick, L. R., Weiss, N. S., Kestenbaum, B. R., Robinson-Cohen, C., Heagerty, P. J., Tuttle, K., . . . De Boer, I. H. (2017). Diabetes and CKD in the United States population, 2009–2014. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN, 12*(12), 1984.

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews endocrinology, 14*(2), 88-98.

Zhuo, L., Ren, W., Li, W., Zou, G., & Lu, J. (2013). Evaluation of renal biopsies in type 2 diabetic patients with kidney disease: a clinicopathological study of 216 cases. *International Urology and Nephrology, 45*, 173-179.

Zhuo, X., Zhang, P., & Hoerger, T. J. (2013). Lifetime direct medical costs of treating type 2 diabetes and diabetic complications. *American journal of preventive medicine, 45*(3), 253-261.

Zoungas, S., Woodward, M., Li, Q., Cooper, M. E., Hamet, P., Harrap, S., . . . Poulter, N. (2014). Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia, 57*, 2465-2474.