

T.C
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ KOMUTANLIĞI

Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı

**HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ UYGULANAN, DİABETES
MELLİTUS VE PERİFERİK DAMAR HASTALIĞI OLGULARINDA
TRANSKÜTAN DOKU PARSİYEL OKSİJEN VE CO₂ BASINÇ
ÖLÇÜMÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hakan AY

İstanbul - 1999

İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ

2- GENEL BİLGİLER

2.1.- Hiperbarik Oksijen Tedavisi

- a- Tarihçe
- b- Fizyoloji
- c- Klinik Kullanım
- d- Komplikasyonları
- e- Kontrendikasyonları

2.2. - Periferik Damar Hastalıkları

- a- Tanım ve Sınıflama
- b- Ateroskleroz
- c- Trombüs oluşumu

2.3. - Diabetes Mellitus

- a- Tanım ve Sınıflama
- b- Epidemiyoloji ve insidans
- c- İnsülin Metabolizması
- d- Etyopatogenez
- e- Klinik
- f- Komplikasyon
- g- Diyabetik Ayak
 - g.1- Anatomi
 - g.2- İnsidans
 - g.3- Genel risk faktörleri
 - g.4- Patogenez

2.4.- Transkutanöz parsiyel doku oksijen ve CO₂ ölçümü (Tc PO₂ - Tc PCO₂)

- a- Giriş
- b- Tarihçe
- c- Kullanımı
- d- Çalışma notları
- e- TcPO₂ - Kalite kontrol
- f- Verilerin yorumlanması

3- MATERYAL - METOD

4- BULGULAR

5- TARTIŞMA

6- SONUÇ

7- ÖZET

8- İNGİLİZCE ÖZET

9- KAYNAKLAR

ÖNSÖZ

Deniz ve Sualtı Hekimliği Servisinde ihtisasıma başladığım andan itibaren tüm çalışmalarında yardımını esirgemeyen ve katkıda bulunan değerli hocam Doç. Dr. M. Emin Elbüken'e teşekkür ederim.

İhtisas sürem boyunca eğitimime katkıda bulunan Yrd.Doç.Dr. Kadir Dünder ve Uz.Dr. Şenol Yıldız'a teşekkür ederim.

Çalışmam süresince bana destek olan Deniz ve Sualtı Hekimliği Servisi personeline ve istatistiklerimde yardımcı olan Sn.Emire Bor'a teşekkür ederim.

Yoğun çalışma programıma rağmen her zaman bana destek olan eşim Serpil'e teşekkür ederim.

1 - GİRİŞ

Diyabet ve periferik damar hastalığına bağlı iyileşmeyen yaralar tedaviye dirençleri, yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hastalığa zemin hazırlayan risk faktörlerinin önceden tespit edilip önlenmesi ve hastaların eğitimi hastalığın ortaya çıkmasını ve komplikasyonlarını engeller.

Son yıllarda yara tedavisi konusunda alternatif tedavi yöntemleri araştırılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu yaklaşımlar oluşmuş yarayı tedavi etmeye yöneliktir.

Hiperbarik oksijen (HBO₂) tedavisi son 30 yılda başta diyabete bağlı olan tüm iyileşmeyen yaraların tedavisi için yaygın olarak kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonu iyi tespit edilip diğer medikal ve cerrahi yöntemlerle birlikte uygulandığında yaranın tedavi şansını yükseltmektedir.

Bu çalışmada servisimize müracaat eden ve çalışma koşullarımıza uygun 40 hastadan 30'u diğer tedavi yöntemleriyle birlikte hiperbarik oksijenle tedavi edilmiş. 10 tanesi de Hiperbarik oksijen haricinde diğer yöntemlerle tedavi edilmişlerdir.

Çalışmada hastaların transkütanöz oksijen ve karbondioksit parsiyel basınçları tedavi öncesi, 15.seans ve 30.seansta, kontrol grubunda ise başlangıç ve bir ay sonra ölçülmüştür.

Risk faktörleri ve genel özellikleri açısından farklılık göstermeyen bu iki grup arasında TcPO₂ ve TcPCO₂ değerleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmada amaç, diyabet ve periferik damar hastalığına bağlı iyileşmeyen yaraların hiperbarik oksijenle tedavisinde TcPO₂ ve TcPCO₂ ölçümlerindeki değişikliklerin değerlendirilmesidir.

2 - GENEL BİLGİLER

2.1 - HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik oksijen tedavisi kapalı bir basınç odasında 1 atmosferden daha yüksek basınç altında, hastaya maske ya da endotrakeal tüp vasıtasıyla oksijen solutulması işlemidir. Tedavi tek ya da birden fazla hasta alabilen basınç odasında yapılır. (1)

2.1.a- TARİHÇE

Hiperbarik sistem ilk olarak 1662 de Henshaw tarafından, körük düzeneği ve kapaklar kullanılarak kapalı bir oda içinde hem yüksek hem de alçak basınç sağlayacak şekilde kurulmuştur. Yüksek basınç akut hastalıkların, alçak basınç ise kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Oksijenin tedavi edici özelliği ise, 1775'de keşfinden sonra ilk kez Priestley tarafından bildirilmiştir. 1830'lu yıllarda Fransa'da Junod, Tabarie, Pravaz adlı araştırmacılar hiperbarik basınç odası sistemi kullanarak 2-4 Atmosfer absolu (ATA) arasındaki basınçlarda bazı hastalıkları tedavi etmişlerdir. 1841 yılında Triger, Loire nehri yatağı kazılırken çalışan işçilerde disbarik problemlerin oluştuğunu tespit ederek ilk Caisson deneyimini bildirmiş, 1879'da Fransız cerrah Fontain tarafından yapılan mobil basınç odası ise çeşitli cerrahi girişimler ve hemili hastalar için kullanılmıştır. Bu arada hiperbarik oksijenin santral sinir sistemi ve pulmoner sistem üzerine olan toksik etkileri 19. yüzyılın başlarında Paul Bert ve Lorrain Smith tarafından tanımlanmıştır. (2)

Hiperbarik oksijen tedavisi 1930 'lardan itibaren Amerikan ve İngiliz donanmaları tarafından dekompresyon hastalığının tedavisi için rutin olarak kullanılmaya başlandı. Daha önceleri uzun süren hava tedavi tabloları kullanılmaktaydı. (3,4)

Klinik hiperbarik oksijen kullanımı Churchill- Davidson ve Boerema 'nın çalışmalarıyla başlamıştır. 1961 yılında Boerema ve Brummelkamp'ın hiperbarik oksijeni gazlı gangren tedavisinde uygulamaya başlamalarını takiben bilim adamları ve klinisyenler tecrübelerini ve çalışmalarını paylaşmak için ilk defa 1963'te Amsterdam'da uluslararası bir toplantıda bir araya gelmişlerdir. Bu tarihten günümüze, oluşturulan uluslararası komiteler her yıl yeniden toplanmakta ve hiperbarik oksijen tedavisinin esaslarını ve yeni gelişmeler ile uygulamaları belirlemektedir. (5,4)

2.1.b- FİZYOLOJİ

Anaerobik bakterilerin haricinde tüm canlılar yeryüzündeki yaşamlarını ve normal hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmek için oksijene ihtiyaç gösterirler. Oksijen hücre içindeki enerji açığa çıkaran biyokimyasal reaksiyonlar zincirinde gereklidir.

Hiperbarik oksijenin klinikte uygulanması ile insan vücudu üzerine iki temel etkisi sözkonusudur.

1. Mekanik etki veya basıncın direk etkisi,
2. Vücuttaki tüm dokularda, kanda ve hücrelerde oksijen parsiyel basıncının artışı.

Basıncın direk etkisi

Temel gaz kanunlarından Boyle kanununa göre, gazların basınçları ve hacimleri arasında ters bir orantı söz konusudur. Basıncın artışıyla, dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri ve gaz kabarcıklarının çapları küçülür. Ayrıca kabarcıkların yüzey gerilimleri de büyüklükleri ile ters orantılıdır. Kabarcıklar küçüldükçe yüzey gerilimi artacağından, çap belli bir değere düştükten sonra kollabe olup absorbe edilir. Basıncın mekanik etkisi en iyi dekompresyon hastalığı ve iatrojenik hava embolisi vakalarının tedavisinde görülür. Bu gibi hastalıkların tedavisinde kabarcıkların küçülüp kollabe olması önem taşımaktadır. Böylece doku perfüzyonu tekrar sağlanabilmektedir. (6)

Artmış oksijen parsiyel basıncı

Hiperbarik ortamda % 100 oksijen solunduğunda Henry gaz kanunu gereğince plazmada oksijenin çözünürlüğü artar. Hastanın fizyolojik ve fizyopatolojik koşullarına bağlı olarak, artmış oksijen basıncının etkisi dokularda, biyokimyasal reaksiyonlarda gözlenir.

Normalde 1 gram hemoglobin 1.34 ml oksijenle bağlanabilir. 100 ml kanda hemoglobin miktarı 15 gramdır. Hemoglobin % 100 satüre olduğunda 100 ml kan 20.1 ml hemoglobinle bağlı oksijen barındırır. 1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda % 97 satüre olan hemoglobinin satürasyonunu % 100 den daha fazla artırmak mümkün olmayacağından kanda hemoglobinle taşınan oksijen miktarı da artmayacaktır. Hiperbarik koşullarda, solunan oksijen parsiyel basıncındaki artıştan ötürü, plazmada çözünen oksijen miktarı da artar. Tablo 1 de görüldüğü gibi 1 ATA'da hava solunduğunda kanın 100 ml'sinde 0.3 ml olan çözünmüş oksijen miktarı, 3 ATA'da % 100 oksijen solunduğunda 100 ml kanda 6.8 ml'ye kadar yükselir.

1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda 100 ml arteryal kanda 20 ml oksijen bulunurken, karışık venöz kanda 14 ml'ye düşmektedir. Yani, 100 ml kandan dokularda kullanılan oksijen miktarı 6 ml'dir. Bu değer 3 ATA'da % 100 oksijen solunduğunda sadece plazmada çözünen oksijen miktarına eşittir. Bu durumda oksihemoglobine gerek

kalmaksızın, dokuların ihtiyacını karşılayacak yeterli oksijenasyon mümkündür. Plazmada çözülmüş oksijen hücreye direk utilize olabilmektedir. HBO₂ tedavisiyle hemoglobinsiz yaşamı devam ettirmek mümkündür (7,8).

Total basınç		İdeal çözülmüş oksijen içeriği	
ATA	mmHg	Hava soluma	%100 oksijen soluma
1	760	0.32	2.09
1.5	1140	0.61	3.26
2	1520	0.81	4.44
2.5	1900	1.06	5.62
3	2280	1.31	6.80
4	3040	1.80	3 ATA'dan daha fazla
5	3800	2.30	basınçta oksijen
6	4560	2.80	kullanılmaz

Tablo 1 : Çeşitli basınçlarda hava ve %100 O₂ solumla çözülmüş O₂ içeriği (8)

a) Kardiyovasküler etkiler :

Hiperbarik ortam miyokard hücreleri üzerine doğrudan etkiyle uyarılabilirlik ve iletiyi azaltır. Böylece bradikardiye sebep olur. HBO₂ kalp atım hacminde azalmadan çok, bradikardiye bağlı olarak kardiyak outputta %10-20 arasında düşmeye yol açar. Kan basıncında herhangi bir değişiklik olmaz. Hiperoksinin vazokonstriktif etkisinden dolayı dokulara giden kan miktarı azalır, fakat plazmada artmış olan çözülmüş oksijen parsiyel basıncı nedeniyle perfüzyon azaldığı halde dokuların yüksek düzeyde oksijenasyonu sağlanır.

HBO₂' nin oluşturduğu vazokonstriksiyon, kapiller kan basıncını düşürerek vasküler permeabilite artışını azaltır. Böylece transkapiller sıvı geçişi azalarak ekstravasküler sıvı rezorpsiyonu hızlanır. İnterstisyel sıvı basıncını düşürerek hipoksi ve iskeminin yarattığı ödemin gerilemesinde yardımcı olmaktadır. Hiperbarik oksijenin bu etkisinden yanıklarda, serebral ödemde, periferik travmalarda, kompartman sendromunda, embolilerde, purpura fulminans tedavisinde yararlanılmaktadır (1,4,6,8,9).

b) Yara iyileşmesine etkisi :

Yaralanmış doku hipoksiktir; parsiyel oksijen basıncı 5-15 mmHg'ye ve hatta daha düşük değerlere kadar düşebilir. Oysa yara iyileşmesi için gerekli kollajenin fibroblastlarca sentezlenmesi için minimum 30-40 mmHg parsiyel oksijen basıncı gereklidir. HBO₂ ile doku oksijen parsiyel basıncının artırılması, fibroblastik aktivite artışı ve kollajen matriks birikimine yol açar. Angiogenesis ise hipoksi ile uyarılır. Böylece günde 2-4 saat süreyle uygulanacak

hiperbarik oksijen kollajen matris birikimini sağlarken geri kalan sürede de hipoksinin angiogenesi uyarıcı etkisiyle vasküler proliferasyonun gelişimine katkıda bulunur (4,10,11).

HBO₂, kemik dokuda , hipoksiyi ortadan kaldırıp osteogenesi uyararak iyileşmeyi sağlar veya hızlandırır. Bu etkileriyle HBO₂' den diabet ve varis ülserlerinde, termal yanıklarda, deri greft ve fleplerinde, osteoradyonekrozda, osteomyelitte, mikrocerrahiden sonra yardımcı tedavi olarak yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılır (10).

c) Antibakteriyel etkisi :

Oksijen için tedavi sınırları oldukça önemlidir. Tedavide amaç hastaya zarar vermeksizin bakteriyi ortadan kaldırmaktır. Tek hücreli mikroorganizmalar özellikle bakteriler, hiperoksiye bifazik cevap verirler. 1 ATA'da % 100 oksijenli ortamda E.koli, Psödomonas auroginosa, Stafilokokkus aureus gibi aerob bakterilerin gelişmeleri hızlıdır. Fakat 1.3 ATA üzerinde oksijen inhibisyon yapar. (12).

Oksijen-NADPH oksidaz sistemi temel mikrobisidal sistem olsa da, lökositlerin bakterisitik etkilerinin tek mekanizması değildir. Temelde ikiye ayrılan bu mekanizmaların birincisi oksijenden bağımsız, ikincisi ise oksijene bağımlı antimikrobiyal sistemlerdir.

Oksijenden bağımsız antibakteriyel sistemler:

Hipoksik şartlarda bakteriler fagosite edilebilmelerine rağmen, öldürülmeleri bozulabilir. Fagositoz anında vakuol içi pH düşer, ve asid vakuol pnömokoklar gibi bazı organizmalara öldürücü olabilir. Düşük moleküler ağırlıklı olan lizozom hücre duvarını hidrolize ederek bakteriyi lizise uğratar. Laktoferrin, bakteri gelişimi için gerekli olan demir ile şelasyon oluşturarak, antimikrobiyostatik etki gösteren bir proteindir. Ayrıca vakuol içine salınan hidrolitik enzimler, katyonik proteinler mikroorganizmanın lipid, karbonhidrat ve proteinlerini bozarak etkili olurlar. Bu aktivitelerin oksijene bağımlı sistemlerden daha az ve yavaş etkili olduğu tespit edilmiştir (13).

Oksijene bağımlı antibakteriyel sistemler:

Fagositoz düşük oksijen parsiyel basıncından etkilenmese de oksidatif patlama ile bakterilerin öldürülmesi dokudaki oksijen basıncına bağlıdır. HBO₂ hipoksik ve infekte dokulardaki oksijen basıncını nötrofillerin bakterileri öldürebileceği seviyeye kadar yükseltir. (7,14)

HBO₂ bakteriostatik ve bakteriyositik özelliğini, serbest oksijen radikalleri aracılığı ile göstermektedir. Serbest oksijen radikalleri membran lipid ve proteinlerini okside edip, DNA'ya hasar vererek mikroorganizmanın büyümesi için temel metabolik fonksiyonları inhibe ederler. Serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri oluşumunu artıran HBO₂, antioksidan savunma sistemleri olmayan veya sınırlı olan bazı mikroorganizmaların hızla

ortadan kaldırılmasını sağlar. Anaerobların serbest radikallere ve diğer oksidantlara karşı savunma mekanizmaları olmadığından, oksijenin öldürücü etkisine duyarlıdır.

HBO₂ infekte ve nekrotik dokulardaki doku onarımı ve regenerasyonu düzenleyerek, infeksiyonun progresyonunu dolaylı olarak da etkileyebilir. Antibakteriyal ajan olarak seçici değildir. Gram negatifler kadar gram pozitif bakterileri de etkileyen, spektrumu geniş bir drog olarak düşünülebilir (4,12).

d) Antitoksik etkisi :

HBO₂ direk üretimini inhibe ederek yada toksinlerin etki metabolizmasını engelleyerek antitoksik özellik gösterir. Bunlardan ilkinde örnek; hücre membranını parçalayarak kapiller permeabiliteyi bozan Clostridial alfa toksinin ve lesitinazın üretiminin inhibisyonudur. Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesinde ise etki mekanizması üzerinde inhibisyon yaratarak yararlılık göstermektedir. Bilindiği üzere CO toksik bir gaz olup yangınlarda, farkına varılmadan veya intihar amaçlı solunduğunda öldürücü olabilmektedir. CO'in hemoglobine afinitesi 200 kat daha fazla olduğundan oksihemoglobin yerine karboksihemoglobin oluşturarak kanda yeterli düzeyde oksijen taşınmasını zorlaştırır. HBO₂, oksijen parsiyel basıncını artırarak, karboksihemoglobine veya sitokroma bağlanmış olan CO'in eliminasyonunu hızlandırır, plazmada yeterli miktarda çözünmüş oksijen taşınarak dokuların metabolizmasının ve yaşamasının devamını sağlar (4,7,10,15,16).

e) İlaçlar üzerine etkisi :

Aminoglikozitler, trimetoprim, sulfisoksazol'un bakteriyostatik, amfoterisin'in bakterisid etkisinin HBO₂ ile artırıldığı gösterilmiştir.

2.1.c- KLİNİK KULLANIM

Amerika Birleşik Devletlerinde 1989 yılında "*Undersea and Hyperbaric Medical Society*" tarafından oluşturulan Hiperbarik Oksijen Tedavisi Komitesinin yayınladığı indikasyon listesi Tablo.. da belirtilmiştir. Bu liste tüm ülkelerde kabul edilmiş olan indikasyon listesidir. Tedaviden yarar gören fakat halen araştırmaların devam ettiği hastalıklar ise HBO₂'nin araştırıldığı endikasyonlar grubunda sıralanmıştır. (Tablo 3) (4)

- *Akut hava veya gaz embolisi
- *Dekompresyon hastalığı
- *Karbonmonoksit zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu, siyanid zehirlenmesi
- *Klostridyal myonekroz (Gazlı gangren)
- *Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar:Diabetik yara, venöz staz ülserleri,dekübitus ülserleri, arteryel dolaşım yetersizliği ülserleri
- *Aşırı kan kaybı
- *Yumuşak dokunun nekrotizan infeksiyonları (derialtı, fassia, kas)
- *Kronik refrakter osteomyelit
- *Radyasyon nekrozu: Yumuşak doku radyasyon nekrozu ve osteoradyonekroz
- *Tutması şüpheli deri greft ve flepleri
- *Termal yanıklar

Tablo 2: Hiperbarik Oksijenin kesinleşmiş endikasyonları (4)

- * Kırık iyileşmesi
- * Mikst ve anaerobik beyin abseleri
- * Akut trombotik veya embolik serebrovasküler hastalıklar
- * Serebral ödem
- * Hidrojen sülfid zehirlenmesi
- * Lepramatöz lepra
- * Menenjit
- * Multipl skleroz
- * Akut karbontetraklorid zehirlenmesi
- * Pyoderma gangrenozum
- * Radyasyon enteriti ve proktiti
- * Radyasyon myeliti
- * Akut santral retinal arter yetmeziği
- * Ani işitme kaybı
- * Refrakter mikozlar
- * İntraabdominal abseler
- * Örümcek sokması: Kahverengi redusa
- * Psodomembranöz enterokolit
- * Skleroderma, Felty sendromu gibi kollajen metabolizması hastalıkları
- * Medulla spinalis yaralanmaları
- * Migren

Tablo 3: Hiperbarik Oksijen Tedavisinin araştırıldığı endikasyonlar (4)

Avrupa ülkelerinde UHMS listeleri kabul görmekle birlikte, Eylül 1994'te Fransa'da ve Eylül 1996'da İtalya'da biraraya gelen Avrupa Hiperbarik Tedavi Komitesi (ECHM) HBO₂ endikasyonlarını daha farklı bir yaklaşımla saptamıştır. Tablo 4 (17,18)

<u>Akut endikasyonlar</u>	<u>Kronik endikasyonlar</u>
*Gaz embolisi	*Problem yaralar
*Dekompresyon hastalığı	Diyabetik
*CO zehirlenmesi	Non diyabetik
*Duman inhalasyonu	*Radyonekroz
*Gazlı gangren	-Enterit
*Diyabetik gangren ve yumuşak dokunun karma enfeksiyonları	-Myelit
*Crush sendromu	-Osteoradyonekroz
*Kompartman sendromu	-Yumuşak doku nekrozu
*Termal yanıklar	*Kronik refrakter osteomyelit
*Anoksik ansefalopati	*Deri greft ve fleplerinde
*Ani işitme kaybı	*Kemik iyileşmesi
*Oftalmolojik patolojiler (CRAO, DR)	
Sentral retinal arter oklüzyonu, diyabetik retinopati	

Tablo 4 : ECHM endikasyon listesi (4)

2.1.d- KOMPLİKASYONLAR

Hiperbarik oksijen tedavisi sırasında en sık rastlanan komplikasyon orta kulak barotravmasıdır. Daha çok üst solunum infeksiyonu varlığında ve valsalva ile kulak açma hareketinin doğru yapılmamasından kaynaklanmaktadır. Bunun dışında zorlu valsalva sonrasında kulakta oval veya yuvarlak pencere rüptürü, sinüs sıkışması, myopi, oksijenin santral sinir sistemi ve pulmoner sistem toksisitesi görülebilecek diğer komplikasyonlardır. Yapılan çalışmalarda 2- 2.4 ATA basınçta hava molalı oksijen tedavisiyle pulmoner semptomlar görülmemiştir. 2.4 ATA'da santral sinir sistemi komplikasyonu görülme sıklığı ise 1.3 /10.000 dir (19,7).

2.1.e- KONTRENDİKASYONLAR

Göğüs tüpü yerleştirilerek tedavi edilmemiş pnömotoraks olgularında HBO₂ tedavisi kesinlikle kontrendikedir. Bunu dışında ağır aritmiler, KOAH da dikkat edilmesi gereken durumlardır. Üst solunum yolu infeksiyonu, yüksek ateş, konjenital sferositoz, amfizem, epilepsi, geçirilmiş toraks operasyonu, kondüktif tip sağırlıkla ilgili geçirilmiş cerrahi müdahale, gebelik ise relatif kontrendikasyonlardır (20).

2.2 - PERİFERİK DAMAR HASTALIKLARI

2.2.a- TANIM VE SINIFLAMA

İlk olarak Hipokrat travma ya da oklüzyondan sonra gangren geliştiğini bildirmiştir. Buna bağlı ilk amputasyon ise 1517 yılında Hans Von Gersdorff tarafından yapılmıştır. Vasküler hastalıklar tek başlarına tüm dünyada en sık ölüm nedenidir (% 50). Yaş, sigara, coğrafya, genetik eğilim, hiperlipidemi gibi risk faktörlerine Diabetes Mellitus eklenmesi ile gelişim hızı ve mortalitesi daha da artmaktadır. Arteriyel değişiklikler genel olarak damarları daraltarak (ateroskleroz), intravasküler tromboza zemin hazırlayarak (trombüs), damar duvarını zayıflatarak (kan akımında değişiklikler) periferik vasküler hastalık gelişiminde etkili olurlar.

2.2.b- ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz eski Mısırdan beri bilinmektedir. (21) Başlıca tuttuğu arterler; aort, koroner, serebral ve periferik arterlerdir. Neden olduğu hastalıklar ise iskemik kalp hastalığı, myokard infarktüsü, serebral vasküler hastalık, alt ekstremitenin iskemik hastalıkları olarak sayılabilir. Hastalık erken çocukluk çağına başlar ve yavaş bir gelişim gösterir. Yine de risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıyla 70 li yıllarda neredeyse epidemik karakter gösteren hastalığın komplikasyonlarından iskemik kalp hastalığında % 40, serebral vasküler hastalıklarda % 60 oranında azalma sağlanmıştır. (22,23)

Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan başlıca etkenler; hiperinsülinemi (lipoprotein lipaz, insülin bağımlıdır), hiperglisemi, sigara (karboksihemoglobin, karbonmonoksit vb.), dislipidemi, beslenme biçimi, trunkal obesite, hipertansiyon, albüminüri, prostasiklin artışı gibi nedenler sayılabilir. (24,25)

Ateroskleroz patogenezinde birçok hipotez olmasına karşın, risk faktörleri ve klinik ile en uyumlu olanı endotel hasarı hipotezidir.

Endotel hasarı: Endotel hasarı nedenleri; dolaşan endotoksinler, anoksi, karbonmonoksit, sigara dumanı ürünleri, virüsler, spesifik endotel toksinleri, hemodinamik bozukluklar (türbülant akım) ve lipid-lipoproteinler olarak sayılabilir.

Diyabet zedelenmeye karşı oluşan endotel cevabını bozar, dolayısıyla ateroskleroz gelişimini aşağıdaki faktörlere etki ederek hızlandırır. (21)

- * Epidermal derived releasing factor (EDRF) salgılanmasını azaltır,
- * Prostaglandin I₂ salgılanmasını azaltır,

- * Tromboksan A₂ salgılanmasını artırır,
- * Plazma endotelin seviyesini artırır,
- * Von willebrand faktör seviyesini artırır.

Lipit ve lipoproteinlerin tek başına endotel hasarına yol açabileceği gösterilmiştir. (21,25,26). Diyabetin lipit metabolizması üzerine olan etkileri şunlardır:

Insulin Dependent Diabetes Mellitus: VLDL'yi artırır, HDL normal veya artmıştır. Trigliserit temizlenmesinde, lipoprotein lipaz fonksiyonunda defekt vardır ve hipertrigliseridemi ve orta dereceli hiperkolesterolemi görülür.

Non-insülin Dependent Diabetes Mellitus : VLDL'yi artırır, HDL normal veya azalmıştır. Trigliserit temizlenmesinde ve hiperinsülinemi nedeniyle üretiminde artış vardır. Hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi görülür.

Lipit ve lipoproteinlerin etki mekanizmaları:

- * Endotel hücre membranlarının kolesterol-fosfolipit oranını artırarak sertleşmesini sağlar, intrasellüler ilişkilerini zayıflatır ve sonuçta endotel zedelenmesine yol açarak mekanizmayı tetikler
- * LDL' nin oksidatif modifikasyonu ve glikozilasyonu. Adezyon gösteren monosit ve endotel hücrelerinin ürettikleri serbest radikallerce oksitlenen LDL endotel hücrelerine toksik etki gösterir. Ayrıca monosit ve makrofajlara da kemotaktik etkileri vardır. Hiperglisemi sırasında benzer şekilde glikolize LDL' ler oluşmakta ve aynı etkileri göstermektedirler. Bu mekanizma tavşanlara antioksidan verilerek önlenmiştir. Ayrıca DM'de bir antioksidan olan vitaminE miktarının azaldığı gösterilmiştir. (21,25)

Glikolize olmuş LDL' ye karşı oluşan immün yanıt nedeniyle, glikolize LDL endotele karşı antijen özelliği gösterir. Bu da ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Yukarıda bahsedilen nedenlerle endotel hücrelerine adhezyon gösteren monositler, migrasyon yaparak subendotelyal bölgeye geçip makrofajlara transforme olur, okside ve glikolize olmuş LDL' leri fagosite ederek köpüksü hücrelere dönüşür. Makroskopik olarak yağlı çizgilenme olarak adlandırılan görünüme neden olurlar. Bu aşamada hiperlipideminin kontrolü ile geri dönüşümün mümkün olabileceği gösterilmiştir. Köpüksü hücre odakları çevresinde düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile yağlı çizgilenme olgun yağlı-fibröz ateroma dönüşür.

Sonuç olarak diyabet aşağıda özetlenen ile ateroskleroz gelişimini hızlandırır. (21)

- 1- Fruktoz, lizin, karboksimetisilin, pentosidin artışı ,
- 2- Plazma proteinleri: glikolize LDL, HDL, VLDL artışı ,

- 3- Vasküler duvar proteinleri: arteriel rigidite, EDRF salgılanmasında azalma,
LDL kollagen birleşmesi artışı ,
4- LDL immün kompleks artışı görülür.

2.2.c- TROMBÜS OLUŞUMU

Hemostaz sisteminin uygunsuz uyarılması sonucu olur. Trombüs oluşumundan başlıca 3 mekanizma sorumludur;

- a- Endotel hasarı,
b- Staz ve çalkantılı akımlar,
c- Kanın pıhtılaşma eğiliminin artması (22,25)

Endotel hasarı: Endotel hücreleri bir yandan anti-trombosit, anti-koagulan ve anti-fibrinolitik özelliklere sahipken diğer yandan da pıhtılaşmayı başlatıcı fonksiyonları vardır.

* Antitrombosit özellikler: Hasar görmüş endotelde trombositlerin normal endotel hücrelerine yapışması PGI_2 ve nitrik oksit ile engellenir. Bunların endotel hücrelerindeki sentezi ADP, trombin gibi serum faktörleri tarafından uyarılır.

* Antikoagulan özellikler: Membrana bitişik heparin benzeri moleküller ve özgün bir trombin reseptörü olan trombomodülin tarafından oluşturulur. Antikoagulan protein antitrombin III'ün etkisini güçlendirirler. Antitrombin III, trombin, faktör IXa, Xa, XIa, XIIa, gibi faktörleri inhibe eder. Ayrıca protein C de; Va ve VIIIa'yı enzimatik olarak parçalayarak pıhtılaşmayı inhibe eder. Endotel hücrelerinden protein S de buna kofaktör olarak yardım eder. Vitamin K' ya bağımlıdır ve trombomodülin ile uyarılırlar. Plazminojen-plazmin sistemi de fibrini parçalamaya ve polimerasyonu kontrol etmeye yarar.

* Fibrinolitik özellikler: Endotel hücreleri kan pıhtılarına karşı, kanda fibrinolitik aktiviteyi başlatan ve endotel yüzeylerinden fibrin birikimlerini temizlemeye yardım eden plazminojen aktivatörlerini sentez ederek yanıt verir.

* Endotel hücreleri , aynı zamanda trombositlerin subendotelial kollagene yapışması için gerekli olan v.W.F faktörünü sentezler ve serbestleştirirler.

* Ayrıca pıhtılaşma sisteminin intrensek bölümünü harekete geçiren TNF, IL-1 gibi doku faktörlerini de serbestleştirirler. (21,22,23,27,28,29)

Sonuç olarak endotel hücreleri bir yandan pıhtılaşma ve trombüse karşı durur, diğer yandan da trombosit ve pıhtılaşma proteinlerini etkileyerek hemostaza öncülük eder.

Trombositler hemostazda anahtar rol oynarlar. İçlerinde iki tip granül vardır: alfa granül; fibrinojen, fibronektin, faktör V, VIII, heparini nötralize eden trombosit faktörü IV ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) içerir. Diğer granül; HDP, ATP, iyonize Ca, histamin ,

serotonin, ve epinefrin içerir. Damarın zedelenmesi ile öncelikle trombositler v.W.f yardımı ile tercihen kollagene yapışırlar ve içlerindeki salgırlar. Özellikle ADP, trombosit kümeleşmesine neden olur ve diğer trombositlerden ADP salgılanmasını artırır. Böylece kendi kendisini büyütür. Başlangıçta gevşek olan hemostatik tıkaç, trombin, TXA₂ ve ADP artışı ile sıkılaştır ve kalıcı trombosit kümesi oluştururlar. Pıhtılaşmanın son ürünü olan fibrin ise kümeleşmiş trombositleri birbirine kaynaştırır.(22,23,27)

Diyabet yukarıda bahsedilen mekanizmaları etkileyerek trombüs oluşmasını kolaylaştırır. (24) Bu etkileri şöyle sıralanabilir; 1-Endojen hasarına ilk cevap olarak nörojen mekanizma ile gelişen vazokonstrüksiyon otonom nöropati nedeniyle bozulmuştur. 2-Trombüs formasyonunu artırır.3-Trombosit agregasyonunu artırır. 4-Fibrinojeni artırır.5-v.W.F' ü artırır. 6-Plazminojen miktarını azaltır.7-Plazminojen aktivatörlerini azaltır.

Staz ve Çalkantılı Akımlar. Önemli bir trombüs yapıcı etkidir. Trombüs oluşumunu çeşitli mekanizmalarla başlatır.

- * Laminer akımı bozar ve trombositlerin endotele temas etmesine yol açar.
 - * Aktive olan pıhtılaşma faktörlerinin kritik düzeyin altına kadar sulandırılmasını engeller.
 - * Pıhtılaşma faktörü inhibitörlerinin bölgeye ulaşmasını geciktirir.
 - * Trombosit kümesi ve fibrin oluşumuna izin verir.
 - * Endotel hasarı oluşturur.
 - * Diyabet kan vizkozitesinin artmasıyla trombosit hiperaktivitesine yol açılır ve fibrinojen artışı olur, kırmızı kan hücreleri rijidite ve agregasyonu artar, vWF artar ve kan akımı azalır. Aşağıda diyabetin bu faktörleri nasıl etkilediği gösterilmiştir;
- Endotel fonksiyonları; vWF, adezyon, agregasyon, tromboksan A₂ artar.
- Prostoglandinler; PGE₁, PGE₂, PGF₁, PGF₂ artar.
- Pıhtılaşma faktörleri; F V, F VII, F VIII, F X, antitrombin III, fibrinojen, fibrin ürünleri artar.
- Viskozite; artar. (21,30,31,24,32,33,34)

Kanın pıhtılaşma eğiliminin artması (hiperkoagülabilité):

- * Protein C ve S'nin kalıtsal eksikliği
- * Oral kontraseptif kullanımı, bazı tümörler, gebelik, kalp yetmezliği gibi sebepler
- * Varfarin türü ilaçların diyabetlilerde kullanılması da patolojiyi hızlandırır. (35,36)

DM'ta periferik vasküler hastalık görülmesi diyabet süresi ile doğrudan ilişkilidir; 10 yıldan az diyabette % 8, 10-20 yıl arası diyabette % 15, 20 yıldan fazla olan diyabette %45 olarak saptanmıştır. Kötü glisemi regülasyonu gelişmesinde önemli rol oynar.(35,36)

Damarların histolojik değişimleri (lipit, kolesterol, kalsiyum depositleri, düz kas hücreleri ve plateletlerin birikimi)diyabetik ve non-diyabetiklerde aynıdır. Ancak gelişim daha hızlı olur.Ayrıca klinik olarak da değişim gösterirler. Tablo 5 (37)

Obstrüktif olaylar en sık metatarsal arterlerde görülür. Daha sonra plantar ve dorsal ark tutulur. İnfektif süreçler ise daha çok dijital arterleri tutar.(38) Genel olarak klinik semptomlar şöyle sıralanabilir. İntermittant klodikasyo, soğuk ayak, ağrı, nabızların alınamaması, elevasyon ile rahatlama, subkütan dokularda atrofi, deride kuruluk ve tüylerin dökülmesi, gangren, mavi parmak sendromu ve diğer akut vasküler oklüzyonlar.

	Diyabetik	Non-diyabetik
Klinik	sık görülür hızlı gelişir genç hastalarda sıktır	nadir görülür yavaş gelişir yaşlı hastalarda sıktır
Cinsiyet	ayırım gözetmez	erkeklerde sık görülür
Oklüzyon	multisegmental komşu yapılar da tutulmuştur	tek segmentte komşu yapılar da tutulum yoktur
Kollateral damarlar	tutulmuştur	genellikle normal
Alt ekstremitte	bilateral	unilateral
Damarlar	tibial ve peroneal arterleri tutar	iliak ve femoral arterleri tutar

Tablo 5 : Diyabetik ve non-diyabetik periferik vasküler hastalıkların karşılaştırılması

2.3.- DİABETES MELLİTUS

2.3.a- TANIM VE SINIFLAMA

Diyabet eski Mısırdan beri bilinen bir hastalıktır. Ebers papirüslerinde poliüri olarak tanımlanmıştır. (39,40)

Diabetes Mellitus (DM); karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozukluğunu içeren, ortak özelliği hiperglisemi olan heterojen bir hastalık grubunun ortak adıdır. Primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Sekonder DM; inflamatuvar pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, tümörler ve çeşitli ilaçlarla gelişebilir. (41,37)

2.3.b- İNSİDANS

Genel popülasyonun % 5-6'sında glukoz toleransı bozuktur, % 1-2'sinde ise Diabetes Mellitus görülür.(41,42) Bu yüzdeler ırk ve coğrafyaya göre değişir. Amerikan kızılderililerinde % 50 lere varan insidans vardır. Meksika, Küba gibi ülkelerde % 10-15 arasında, Kuzey Amerikada % 10 civarında Kuzey Avrupa ve Asyada ise % 5den az insidans saptanmıştır. Türkiyede ise % 5 civarındadır. Siyah ırkta da diğer ırklara göre daha yüksek bir insidans vardır. (40,41,42,43)

Tip 1 diyabet çocukluk çağından başlar ve 8-15 yaşları arasında klinik olarak ortaya çıkar, Tip 2 diyabetin büyük çoğunluğu 40 yaştan sonra ortaya çıkar. Cinsiyet olarak hafif bir erkek üstünlüğü vardır. (42,40)

DM' un morbidite ve mortalitesini süreç içinde gelişen komplikasyonlar belirler. Hastalığın normal süreci sayılabilecek bu değişimler, ABD'de DM'un senede 35000 ölümle 7.sırada yer almasını sağlar. (37) Geçmişte daha yüksek olan bu oran günümüzde gelişmiş tedavi yöntemleri ve komplikasyon gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin kontrolü çalışmaları ile daha da azaltılmaya çalışılmaktadır. Yine de ABD'de bu hastalık için yıllık harcama 20 milyar dolardır. DETAE'nin verilerine göre, Türkiye'de yıllık 700- 800 milyon dolarlık bir harcama yapıldığı tahmin edilmektedir. İyi tedavi ve hasta eğitimi ile hem komplikasyonları hem de maliyeti azaltmak mümkündür.

2.3.c- İNSÜLİN METABOLİZMASI

Diyabet patolojisini belirleyen insülin metabolizması bozukluğudur. Diğer hormonlar ile yağ ve protein metabolizmasının etkilenmesi yetersiz ve etkisiz insülin metabolizmasına sekonder olarak gelişir.

Pankreas beta hücrelerinin granüllerindeki insülin geni, insülin üretiminden ve salınımından sorumludur. Beta hücrelerinden insülin salgılanması bifazik bir süreçtir; kan glukoz seviyesindeki yükselme öncelikle beta hücrelerindeki depolardan hızlı bir insülin salınımına neden olur, uyarının devamı halinde insülinin aktif sentezi başlar ve gecikmiş cevap ortaya çıkar. Glukoz insülinin sentezini ve salgılanmasını uyaran en önemli etkidir. Glukoz dışında bazı aminoasitler (lösin-arginin) ve sülfonilüreler de insülin salınımını stimüle edebilir. (44,37)

İnsülin majör anabolik hormondur, etkileri şöyle özetlenebilir;

- * Glukoz ve aminoasitlerin hücre içine transportu,
- * İskelet kasları ve karaciğerde glukojen oluşumu,
- * Glukozun trigliseritlere dönüşmesi,
- * Protein ve nükleik asit sentezi,

İnsülin bu etkilerini, hedef hücrelerdeki insülin reseptörlerine bağlanarak gösterir. Bu reseptörlerin miktarı ve fonksiyonları, insülini etkilerinin düzenlenmesi açısından önemlidir. Reseptörüne bağlanan insülin, mitokondrideki insüline duyarlı enzimlerin aktivasyonu veya inhibisyonunu, protein ve DNA sentezini içeren birçok intrasellüler cevabı harekete geçirir. (37,41,44,45)

2.3.d- ETYOPATOGENEZ

Primer DM etyolojisinde genetik, immünolojik ve mikrobiyal faktörler rol oynamaktadır, fakat bu faktörlerin mekanizması tam olarak aydınlanmamıştır. (43,41,37,40)

Primer DM klinik, etyolojik ve patolojik farklılıkları nedeniyle; insülin bağımlı (Tip 1) ve insülin bağımlı olmayan (Tip 2) DM olarak iki alt grupta incelenir. (Tablo6) Bu farklılıklara rağmen gelişen komplikasyonlar açısından benzerlik gösterirler. (37)

	Tip 1 DM	Tip 2 DM
Klinik		
Başlangıç yaşı:	20 nin altı	30 un üstü
Kilo:	sıklıkla normal	sıklıkla obez
İnsülin:	kan insülini düşük	normal ya da yüksek
Ketoasidoz:	sık	çok nadir
Görülme sıklığı:	%10-20	% 80-90
Genetik	HLA ile ilişkili Çift yumurta ikizlerinde %50 görülür	HLA ile ilişkisi yok Çift yumurta ikizlerinde %90-100
Patogenez	Otoimmünite İmmünopatolojik mekanizmalar Ağır insülin yetersizliği	İnsülin direnci Göreceli insülin yetersizliği
Adacık hücreleri	İnsülinitis (erken) Belirgin atrofi ve beta hücre azalması	İnsülinitis yok Fokal atrofi ve amiloid birikimi, hafif beta hücresi azalması

Tablo 6 : Tip 1 ve Tip 2 DM' un genel özellikleri (37)

Tip 1 DM patogenezi; Temel olarak, beta hücre kitlesinde azalma sonucunda gelişen insülin eksikliği sonucunda gelişir. Çoğunlukla çocukluk çağında başlar ve pubertede klinik olarak ortaya çıkar. İnsüline bağımlıdırlar ve eksikliğinde ketoasidoz gibi ciddi metabolik komplikasyonlar gelişir.(Tablo 6)

Tip 2 DM patogenezi; Periferik dokulardaki insülin direnci ve yetersiz insülin sekresyonu birlikte etkili olmaktadır. Normalde pulsatil olan insülin sekresyonunun birinci fazı Tip 2 diyabette bozulmuştur. Bu olay beta hücrelerindeki glukoz reseptörlerinin bozukluğunu akla getirir. Ayrıca obezitenin sorumlu olabileceği düşünülen hafif ya da orta dereceli insülin yetersizliği vardır. (Tablo1) (37,41)

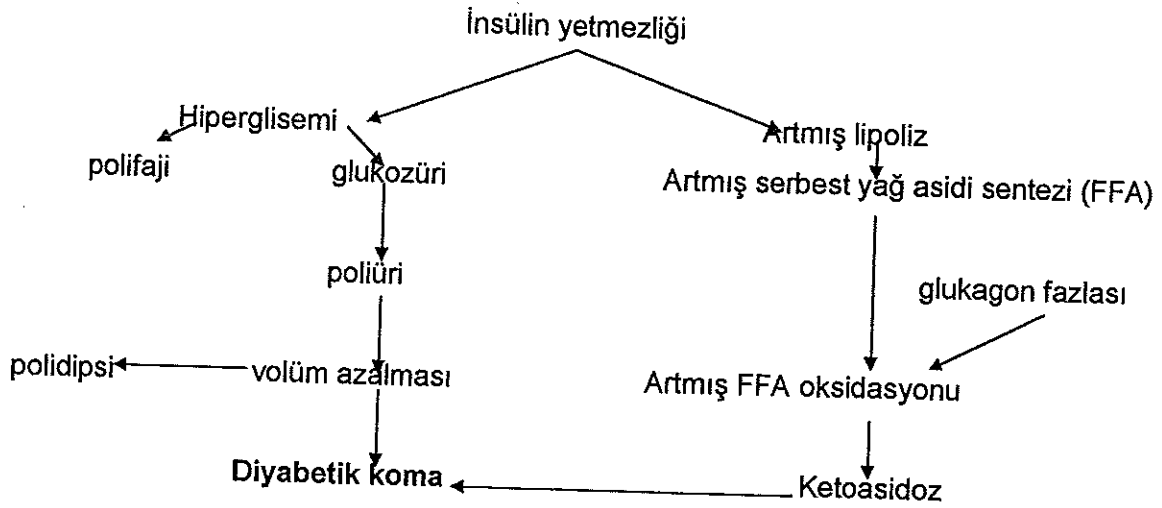
2.3.e- KLİNİK

İnsülin vücuttaki ana metabolik hormonlardan olması nedeniyle, karbonhidrat metabolizmasının yanısıra yağ ve protein metabolizması da etkilenir.

İnsülin metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımı azalmış ya da bozulmuştur. İnsülin tarafından inhibe edilen, glukogan tarafından uyarılan glukojenolizde artış vardır.(Şekil 1) Bunun sonucunda açlık kan glukozu normalden çok

yüksek seviyelere ulaşabilir ve renal eşiği aştığında glukozüri görülür. Aşırı glukozüri (ozmotik diürez) ve poliüri sonucunda ağır su ve elektrolit (Na,K,Mg) kaybı gelişir. Bu elektrolit, su kaybı ve kandaki hiperozmolarite sonucunda intrasellüler su azalır. Böylece yoğun susama hissi (beynin susama merkezinde uyarılma) ortaya çıkar. Nedeni anlaşılammış yollarla, aşırı yemek yeme (polifaji) ortaya çıkar. Sonuç olarak DM'un klasik triadı; poliüri, polidipsi ve polifaji tamamlanmış olur.

İnsülin yetersizliği nedeniyle metabolizma insüline bağlı anabolizmadan, protein ve yağların katabolizmasına kayar. Proteoliz gelişir ve glukojenik aminoasitler karaciğer tarafından alınır ve bozuk karbonhidrat metabolizmasını daha da kötüleştiren glukoneogenezde yapı taşları olarak kullanılırlar. Ayrıca insülin yetersizliği yağ depolarının aşırı yıkımına neden olarak serbest yağ asit seviyelerini artırır. Bu yağ asitlerinin karaciğerde asetil coA ile oksidasyonu keton cisimciklerini oluşturur. Sonuç olarak bu olayları izleyerek iki önemli metabolik komplikasyon ortaya çıkar: Diyabetik ketoasidoz (Tip 1 diyabette görülür, mutlak ya da göreceli glukogan artışı vardır) ve nonketotik hiperozmolar koma (Tip 2 diyabette, öz.yaşlılar(41,37)



Şekil 1: Diyabette patogenezi ve klinik

2.3.f- KOMPLİKASYONLAR

Her iki tip diyabette de morbidite ve mortalite gelişen komplikasyonlarla direkt ilişkilidir. Komplikasyon gelişimini ise hastalığın süresi, metabolik kontrol, genetik özellikler, çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları gibi birçok faktör etkiler.

Komplikasyon gelişim patogenezinde birçok mekanizma üzerinde durulur; bu mekanizmaların hepsi beraber komplikasyon gelişiminde önemlidir.

1- Non enzimatik glukolizasyon:

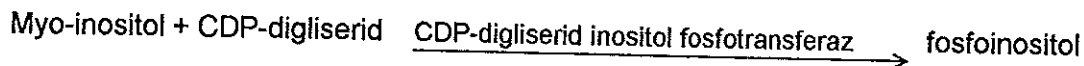
Glukozun enzim yardımı olmaksızın proteinlerin amino gruplarına kimyasal olarak bağlanmasıdır. Non-enzimatik glukolizasyon hızı direk olarak artmış glukoz sekresyonu ile ilgilidir. Hemoglobin, serum albümini, kollagen, miyelin, lipoproteinler (öz. LDL), glikozillenmeye maruz kalabilir. Ayrıca süperoksit gibi oksijen radikallerinde de artışa neden olur. Diyabetin geç komplikasyonlarına önemli katkılarda bulunurlar. (Şekil 2,3) ()

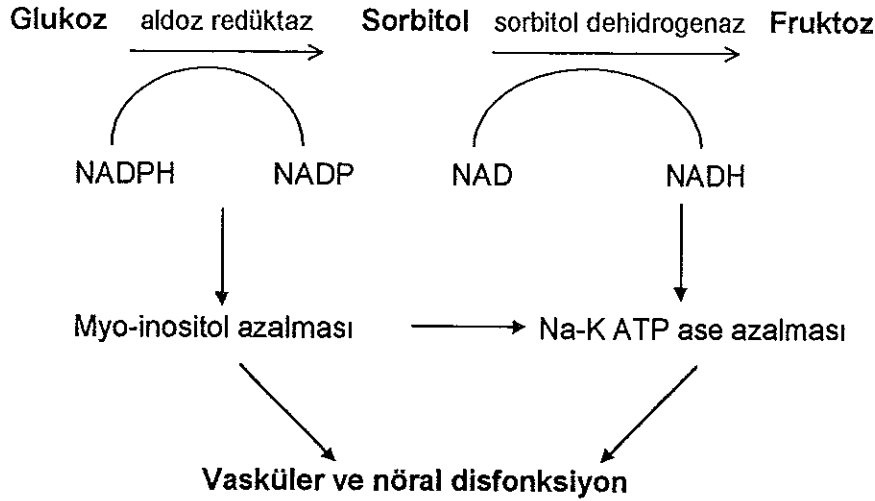
2- Poliöl yolundaki bozukluk:

Glukoz transportu için insüline ihtiyacın olmadığı bazı dokularda (sinirler, kas, böbrekler, kan damarları) gelişen hiperglisemi intrasellüler kompartmanda glukoz artışına neden olabilir. Buradaki fazla glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole ve daha sonrada fruktoza metabolize olur. Bu sentez aşamalarında meydana gelen NADH / NAD artışı da psödohipoksi etkisiyle patolojiye yardımcı olur. Sonuçta gözde ve sinirlerde diyabete özgü komplikasyonlar gelişir. (Şekil--) ()

3-Myo-inositol aktivitesinde bozukluk:

Hiperglisemi kompetitive inhibisyon yolu ile Na bağlı myo-inositol düzeyi düşer. Sonuç olarak Na-K ATP az aktivitesi azalır. Aynı zamanda CDP-diaçilgliserid inositol fosfotransferaz enzimi de yüksek glukoz düzeylerinde inhibe olur. Klinik olarak damar ve sinir lezyonlarından sorumludur. ()





Şekil 2 : Diyabette gelişen vasküler ve nöral komplikasyonlarda Sorbitol ve Fruktozun rolü (48)

4- Diaçilgliserol - protein kinaz C aktivitesi :

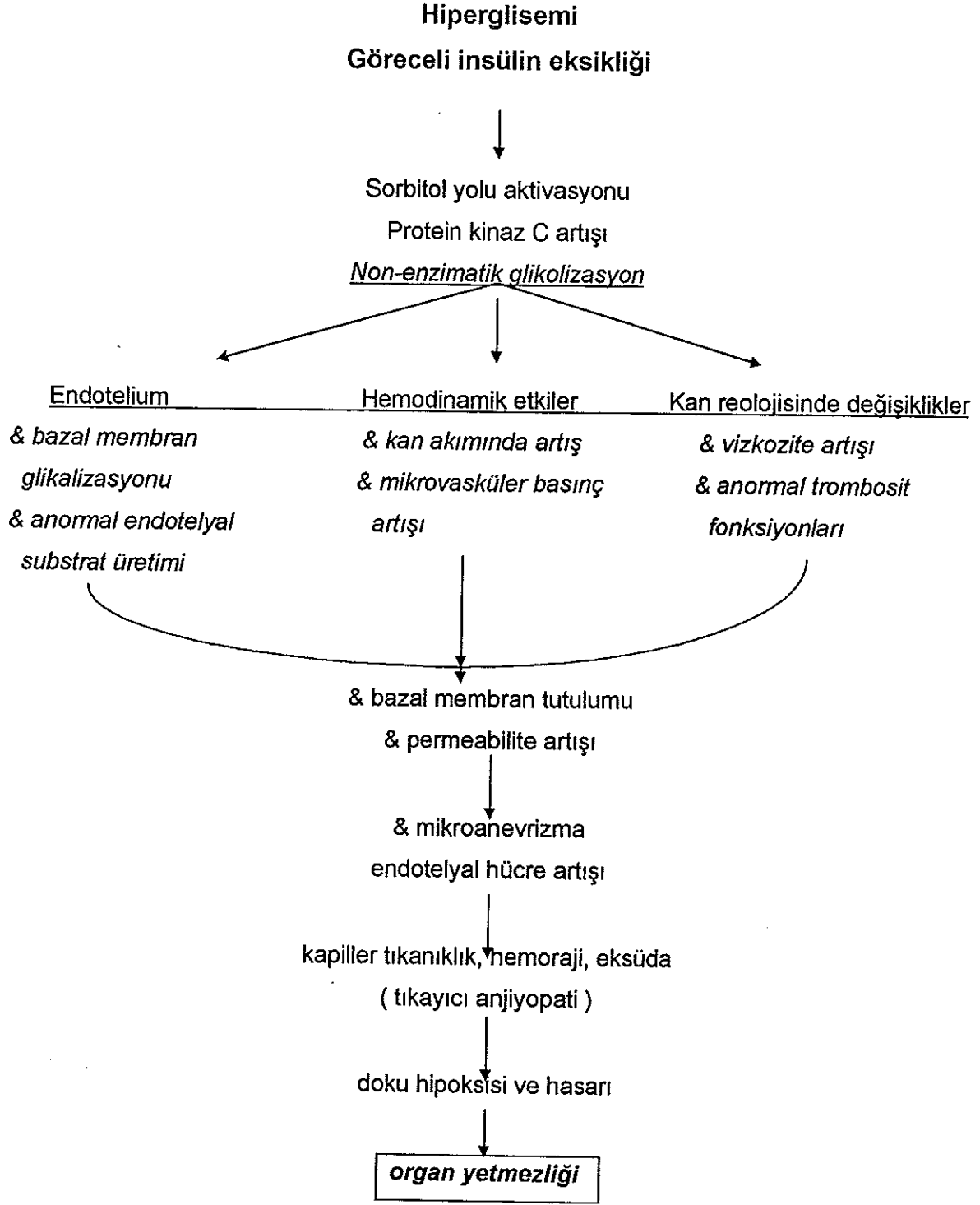
Hiperglisemi, alternatif glukoz metabolizmasını çalıştırarak, gliseraldehit artışına neden olur. Bu da diaçilgliserolün novo sentezini ve protein C aktivitesini sağlayarak damar ve sinirler üzerindeki patolojiyi oluşturur. (Şekil 3) (48,37,51)

5- Bazal membran kalınlaşması ve mikroanjyopati :

Bazal membran kalınlaşması DM'un karakteristik özelliğidir. Kapillerler de tutulursa mikroanjyopati adını alır. Diyabetin süresi ile direkt ilgilidir, 0-4 yıl arası diyabetiklerde % 40, 5-9 yıllık diyabetlilerde % 45, 10-19 yıllık diyabetlilerde % 65 ve 20 yıl üstündeki diyabetlilerde % 85 oranında saptanır. (53)

Mikrosirkülasyon regülasyonu; santral nöral mekanizmalar, lokal refleks dolaşan mediatörler, lokal substratlar (nitrik oksit - vazodilatasyon, endotelin-vazokonstrüksiyon) gibi mekanizmalarla sağlanır. Hiperglisemi ile doğrudan ilişkili bu faktörlerden erken bozukluklar, erken glisemi kontrolü ile geri dönüşlüdür. (Şekil 3) (54,37)

Bu mikrovasküler değişiklikler deri, iskelet kası, retina ve renal glomerül ve medülla kapillerlerinde belirgindir. Ancak renal tübüller, bowman kapsülü, periferik sinir ve plasenta gibi diğer bölgelerde de görülebilir. Normal bazal lamina, parankimal ve endotelyal hücreleri bağ dokusu stromasından ayırır. Diabetes Mellitusta bazal lamina tabakası genişler ve esas olarak tip IV kollajenden oluşan konsantrik hyalin madde tabakaları ile yer değiştirir. Bu kalınlaşmaya rağmen, diyabetik membranlar normale göre daha geçirengendir.



Şekil 3 : Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde rol oynayan mekanizmaların hücre düzeyinde etkileri

Diabetes Mellitusta mikrovasküler dolaşım ve bazal membranın fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri şöyle sıralanabilir; (54,55)

- * kapiller permeabilite artışı
- * kan akımında artış

- * viskosite artışı
- * trombosit fonksiyonlarında bozukluk
- * tip IV kollajende artış
- * glikolizasyon proteinlerinde artış
- * heparan sülfat , proteoglikan birikmesi
- * plazma proteinlerinde (albümin, IgG, IgM, protein C₃ gibi) artış
- * siyalik asit ve lizin miktarlarında azalma

Bu değişiklikler glomerüler lezyonlar, vasküler hastalıklar, göz tutulumu ve nöropati gibi komplikasyonlarda önemli rol oynar. Şekil 3 de bazal membran tutulumu ve yapısal değişiklikleri gösterilmiştir. (56,23,48,50,51) Fonksiyonel diyabetik mikroanjyopati gelişimini Breuer ve arkadaşları TcPO₂ ölçümleri araştırmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir.(57) Benzer değişiklikler diyabetik olmayanlarda da bildirilmiştir, çok nadir ve hafif seyirlidir.

Diyabetin başlıca komplikasyonları *periferik vasküler hastalık, nöropati, nefropati ve retinopatidir.*

Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindedir. ABD'de edinsel körlüğün nedenleri arasında dördüncü sıradadır. 15 yıllık diyabetlilerde, tip 1 diyabette % 98, insülin kullanan tip 2 diyabette % 82, kullanmayanlarda % 58 olarak saptanmıştır. (58)

Diyabetik retinopati retina kapillerlerinin yüksek kan şekeri düzeylerine uzun süre maruz kalmaları sonucu, meydana gelen yapısal değişiklikleri ve bunların doğurduğu fonksiyonel bozuklukları ifade eder. Kapiller oklüzyon ve damar geçirgenliğinin artması klinik patolojilere öncülük eden başlıca morfolojik değişikliklerdir.

Diyabetik retinopati, bazal membran kalınlaşması ve poliol yolundaki bozukluk nedeniyle gelişir. Biriken aşırı sorbitol ve fruktoz lenste intrasellüler osmolariteyi artırarak hücre içine su akımını artırır, sonuçta osmotik hücre hasarı oluşur. Lensten osmotik olarak çekilen su şişme ve opasiteye neden olarak görme bozukluğuna ya da total körlüğe neden olur. Oküler tutulum retinopati (proliferatif, non-proliferatif), katarakt ve glokom şeklinde olabilir. (48,37)

Diyabetik nefropati

Diabetes Mellitus'un ölüme yol açan komplikasyonları arasında ikinci sırayı almaktadır. Genel olarak bazal lamina kalınlaşması patogeneze sorumludur, ayrıca büyük renal arterlerdeki ateroskleroz da patogeneze etkilidir. Klinik olarak 300 mg/dl persistan albüminüri, glomerüler filtrasyon hızının azalması, kan basıncının yükselmesi şeklinde belirtilir. (59,60,37,61,62) Diyabetik nefropati dört tip lezyon içerir:

1- Renal vasküler lezyonlar (ateroskleroz), 2- Piyelonefrit (nekrotizan papillit),
3- Tübüler epitelde glikojen birikmesi (Armani-Ebstein hücreleri) ve yağlı değişiklikler, 4-
Glomerüler lezyonlar, özellikle nodüler glomerüloskleroz (Kimmelstiel Wilson lezyonu)
Diyabetiklerin %10-20 sinde bulunur, morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir.
Gelişiminde hastalığın süreci ve genetik eğilim önemli rol oynar. Diffüz glomerüloskleroz ise
10 yıl üstü diyabetiklerin tümünde bulunur ve zamanla nefrotik sendrom gelişebilir.
(60,37,62,63)

2.3.g- DİYABETİK AYAK

g.1- Anatomi :

Diyabetik ayak oluşumunda vasküler hastalık ve nöropatinin taşıdığı büyük önem ve sonuçta kemik yapıda meydana gelen patolojik değişiklikler nedeniyle ayağın damarlanması, innervasyonu ve iskelet yapısı şekil 4 te özetlenmiştir. (64)

g.2- İnsidans :

Diabetes Mellitus sürecinde diyabetik ayak gelişme insidansı çeşitli kaynaklara göre ortalama %15 olarak bildirilmiştir. ABD'de %15, İngiltere'de %20, Türkiye'de ise % 4 olarak gösterilmektedir. Ancak bu yüzde sınırlı araştırmalara dayanmaktadır. Tüm ülkede yapılacak geniş bir çalışmada daha yüksek bir insidans saptanması olasıdır. (65,66,38,42,67)

Diabetes Mellitus'un hospitalizasyon gerektiren komplikasyonları arasında diyabetik ayak % 25 ile ilk sıradadır.(68,69,42) Diyabetik hastalar hayatlarında %5 -15 oranında amputasyona maruz kalırlar. Non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarında, diyabetik ayak %60 (%9 ayak, %31 dizaltı, %30 dizüstü) oranındadır. (38,24,42) İzleyen 3 sene içinde yeni bir ayak problemi gelişme riski ise %50dir.

Diyabetik ayak nedeniyle ABD'de yapılan yıllık harcama ise 200 milyon doları geçmektedir.(70,24,65,66,67)

g.3- Genel Risk Faktörleri :

a- Yaş: İlerlemiş yaş ile diyabetik ayak ve amputasyon görülme sıklığı artar. % 90 hasta 40 yaş üstündedir. Ancak tip I diyabeti olan genç erkeklerde de sık rastlanır. (71,42)

b- Cinsiyet: 4 ve 5.dekatlarda kadın ve erkekler arasındaki görülme sıklığı neredeyse eşitlenir. Menopoz öncesi kadınlarda daha az (40 / 60), tip I diyabetli genç erkeklerde belirgin olarak fazladır. (71)

c- *Coğrafya ve ırk*: Gelişmiş batı toplumlarında ve siyah ırkta daha sık olarak görülür. (66,42,40)

d- *Hiperglisemi*: Komplikasyonların gelişiminde hipergliseminin rolü çok önemlidir. Patolojinin esasını oluşturur. (66,48,36) Hipergliseminin erken kontrolü ile birçok komplikasyonun önlenileceği ve oluşmuş olanların da geri dönebileceği gösterilmiştir. Kötü glisemi regülasyonu olan 2795 hastada yapılan çalışmada nöropati, nefropati, retinopati gibi komplikasyonlara sık rastlanmıştır. HbA_{1c} seviyesi %7'den az olanlarda komplikasyonlara çok daha az rastlanmıştır. (56,36)

e- *Diyabetin tipi*: Tip II diyabette daha sık görülür. (38,42) Risk faktörlerinin, diyabetik ayağın tip II diyabette daha sık görülmesindeki etkisi tablo 7 de gösterilmiştir. Bu bulgular, diyabetik ayak patogenezinde risk faktörlerinin etkisine iyi bir örnektir.

	Tip 1 DM	Tip 2 DM
<i>Dislipidemi</i>	-	+
<i>Hipertansiyon</i>	-	++
<i>Hiperinsülinemi</i>	-	++
<i>İnsülin rezistansı</i>	-	++
<i>Trunkal obezite</i>	-	+
<i>Sigara</i>	-	+
<i>Aterosklerozis</i>	- / +	+

Tablo - 7 : Risk faktörlerinin Tip 1 ve Tip 2 DM' ta dağılımı

f- *Sigara*: Diyabete bağlı komplikasyonların gelişiminde önemli olan faktörleri potansiyalize eder ve genel olarak diyabetik ayak gelişme riskini iki kat artırır. Etkileri şöyle özetlenebilir :

* Ateroskleroz üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir ancak PGI₂ inhibisyonu yaptığı ve CoHb düzeyini artırdığı gösterilmiştir.

* Lipit metabolizmasını etkileyerek kolesterol, trigliserit, VLDL düzeylerini artırır, HDL düzeyini ise düşürür.

* Albüminüri hızını artırarak hipertansiyon ve ateroskleroz gelişimini kolaylaştırır.

* Kan tablosu üzerine vizkoziteyi, trombosit agregasyonunu ve v.W.F düzeyini, eritrosit deformabilitesini artırarak etki eder.

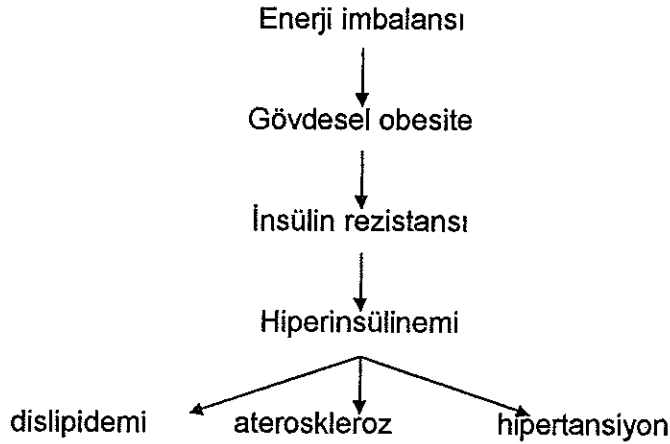
* Ayrıca nöropati gelişimini hızlandırdığını bildiren yayınlar da vardır.

* Gövdesel obeziteyi artırır.

g- *Hipertansiyon*: Tek başına olduğu kadar aterosklerozu kolaylaştırması, kan akımını bozması açısından da diyabetik ayak patogenezi de önemlidir. (22,24) Hiperinsülinemi de, böbreklerden Na ve su geri emilimini artırarak, sempatik sinir sistemini aktive ederek, Na K ATP ase aktivitesini azaltarak hipertansiyona yol açabilir.

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar da risk artırırlar. Örneğin beta blokörler; glukoz, HbA_{1c}, insülin, trigliserit, VLDL düzeylerini artırır, HDL düzeyini düşürürler. Tiazidler glukoz, kolesterol, LDL, trigliserit düzeyini artırır ve insüline karşı da rezistans gelişimine neden olurlar. Bu nedenlerle diyabetli hastalarda hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokörleri ve ACE inhibitörleri seçilmelidir.)

h- *Obezite* : Şişmanlığın kendisinin insülin direncine neden olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Özellikle trunkal obezite kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Obesite, hiperinsülinemi ve daha sonra da ateroskleroz, hipertansiyon ve dislipidemi gelişiminde rol oynar. (Şekil 5) (22,72,23)



Şekil 5 : Obesitenin diyabet ve kronik komplikasyon gelişimindeki rolü

ı- *Diyabetin süresi*: Diyabetik ayak gelişiminde çok önemlidir ve prognozu çok etkiler. Bailey ve arkadaşlarının araştırma sonuçlarına göre diyabetik ayak gelişiminde birinci risk faktörü olarak gösterilmiştir. (66,38,69)

i- *Hiperlipidemi*: Çok önemli bir risk faktörüdür ve diyabetik ayak patogenezi de ayrıntılı olarak üzerinde durulacaktır.

j- *Hiperinsülinemi*: İnsülin metabolizması bozulmasıyla anabolizma katabolizmaya kayar ve ayrıca büyüme hormonu gibi etki göstererek diyabetik ayak patolojisinde önemli rol oynar. (22,21,24) Hiperinsülineminin hipertansiyon, dislipidemi gelişimindeki etkileri ve dolayısıyla aterosklerozu hızlandırıcı etkisi bilinmektedir. (şekil 5) (22)

Bailey ve arkadaşları tüm bu risk faktörlerini incelemişler ve diyabetik ayak gelişiminde belirtilen faktörleri kombine ederek diyabetik ayak görülme sıklığına göre şöyle sıralamışlardır: ()

- 1- PDH (periferik damar hastalığı) + nöropati + sigara
- 2- PDH + hipertansiyon + sigara
- 3- Hipertansiyon + nöropati + sigara
- 4- PDH + nöropati
- 5- PDH + sigara
- 6- Geçirilmiş ampütasyon
- 7- Nöropati + sigara
- 8- Sigara
- 9- Nöropati + ayak deformasyonu
- 10- Nöropati
- 11- Diyabet süresi
- 12- Yaş
- 13- Hipertansiyon
- 14- Diğer komplikasyonların varlığı

g.4- Diyabetik ayak patogenezi :

Diyabetik ayak patogenezi karmaşık pek çok mekanizmayı ihtiva eder. Kompleks bir problem olan diyabetik ayak gelişimini anlayabilmek için patogenezi incelemek gerekir. Bu patogeneizde başlıca 4 faktör rol aynar.

- a- Periferik vasküler hastalık gelişimi
- b- Nöropati gelişimi
- c- Yara iyileşmesi gecikmesi
- d- İnfeksiyon (65,66,38,69,73,67,70,24,35,42)

Bunlar içinde nöropati ve periferik vasküler hastalık % 90, infeksiyon % 71, iyileşmeyen yara % 65 oranıyla ampütasyona neden olmaktadır. (67)

Diyabetik ayak gelişiminde asıl sebep ne olursa olsun mutlak olan hücre hasarıdır. Hücre hasarına yol açan ana nedenler hipoksi, fiziksel travmalar, infeksiyonlar, immünolojik ve genetik etkenler, beslenme bozuklukları, yaşlılık, kimyasal ajanlar ve çeşitli ilaçlar olarak sıralanabilir. Hipoksi diyabetik ayak gelişiminde çok önemli rol oynamaktadır. İrreversibl hücre hasarını hipoksinin derecesi ve süresi belirlemektedir. Ciddiyeti tutulan doku ve organa göre de değişebilir. Genel hipoksi nedenleri görülme sıklığına göre;

* Damar lümenini tıkayacak veya daraltacak trombüs, ateroskleroz, emboli gibi herhangi bir nedenle kan akımının bozulması en sık hipoksi nedenidir.

* Kalp ve solunum yetersizliğine bağlı yetersiz kan oksijenasyonu

* Anemi, karbonmonoksit zehirlenmesi gibi kanın oksijen taşımamasını azaltan nedenlerdir.

Hücre hasarından sorumlu diğer nedenlerin de tek tek veya birbiri ile ilişkili olarak diyabetik ayak gelişiminde rolü vardır. Sonuç olarak bu etkenlerin yol açtığı hasarın diyabete özgü patolojilerle birleşiminde diyabetik ayak kompleks bir problem olarak ortaya çıkmaktadır. (74)

g.4.a- Periferik vasküler hastalık :

Periferik damar hastalıkları bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. (sayfa 14)

g.4.b- Nöropati :

Nöropati hammer parmakları, pes cavus gibi karakteristik kemik değişikliklerine neden olur, ayrıca önemli klinik semptomlarından biri olan ve karakteristik olarak tek taraflı ve ağrısız olarak gelişen tarsal tünel sendromu da görülebilir. (69)

Nöropatinin klinik olarak değerlendirilmesi;

Klinik semptom ve bulgular, duyu kaybı, DTR kaybı, kas zayıflığı ve atrofisi, deformite varlığı gibi, elektrofizyolojik (EMG) değişiklikleri, vibrasyon ölçümleri, termal ölçümler, dokunma hissi ve ağrı eşliğinin değerlendirilmesi yoluyla yapılır. (24,52,75)

Evre 0 (nöropati yok)	: semptom yok, ikiden az testte anormallik
Evre 1 (asemptomatik nöropati)	: semptom yok, ikiden fazla testte anormallik
Evre 2 (semptomatik nöropati)	: iki veya daha az fonksiyonda anormallik
Evre 3 (belirgin nöropati)	: ikiden fazla fonksiyonda anormallik

Tablo 8 : Klinik ve muayene bulgularına göre evreleme. (24,55)

Diyabetik nöropati fokal veya diffüz olabilir. Diffüz nöropati siktir ve hızlı gelişir. Ağrı ve sıcaklık duyusu kayb olduğundan hasta travmaya açıktır, motor fonksiyonların kaybolması ile özellikle interossöz kaslarda atrofi gelişir. Fokal nöropati ise, kraniyal nöropati, radikülopati, pleksopati ve mono nöropati şeklinde olabilir.

Distal simetrik sensorimotor polinöropati, diyabetik nöropatinin en sık görülen şeklidir. Sensoriyel bölümü motor bölüme göre daha ağır seyredir.

Otonom nöropati, termoregülatör mekanizmayı etkileyerek terleme azalmasına ve küçük kan damarlarına etki ederek mikrosirkülasyon bozukluğuna yol açması bakımından da büyük önem taşır. (76,53,77,75)

Diyabetik ayakta nöropati nedeniyle ayak statüğünün bozulması yeni basınç noktaları oluşturmaktadır. (78,79)

g.4.c- Charcot Ayağı (Nöropatik osteoartropati) :

1868 yılında J.M.Charcot tarafından tanımlanmıştır. (80) Diabetes Mellitus'ta % 0.08- % 2.5 oranlarında görülür. (81). 5. Dekattan sonra sıklığı artar. Diyabetik ayak dışında, metabolik kemik hastalıkları, sirengomiyeli, lepra, kronik alkolizm, spinal kord travmaları ve cerrahisi, periferik sinir operasyonları sonrası, renal transplantasyon gibi immünsupresyon gerektiren durumlar ve steroide bağlı olarak da gelişebilir. (80,24,81)

Charcot patogenezinde rol oynayan faktörler şöyledir; sensori-motor nöropati sonucu duyu kaybı, DTR yokluğu, vibrasyon azalması, kas zayıflığı ve atrofisi, equinus deformitesi gelişir. Otonom nöropati gelişimi, sempatik denervasyon ve vazomotor kontrolün kaybı sonucunda periferik kan akımında, arteriyovenöz shuntlarda, kemik kan akımında artış meydana gelir ve kemik yapının dengesinin bozulması ile sonuçlanır. Ayrıca metabolik anormallikler, immünosupresif tedavi, kollagenazın glikolizasyonu, kartilaj büyüme faktörlerinde azalma görülür. Bu değişiklikler ayağı en küçük travmaya karşı savunmasız kılar ve bozulmuş fizyonomi nedeniyle diyabetik ayak gelişimini kolaylaştırır. Sık olarak tutulan bölgeler sırasıyla şöyledir: interfalangeal eklemler, tarsometatarsal eklemler, kalkaneus, navikulokuneiform, talonaviküler, kalkaneokuboid eklemler, ayak bileği eklemleridir. Bu bölgeler aynı zamanda ülserasyonun sık görüldüğü bölgelerdir. (81)

Kliniği belirleyici kriterler, hastalığın ilerleyici olması, deformitenin ağırlığı, tekrarlayıcı ülserlere yol açması, tedaviye direnç gelişmesi, dolaşım bozukluğunun ağırlaşması ve aktif infeksiyon bulgularıdır. Bunların en azından üç tanesinin birarada olması cerrahi kaçınılmaz kılar. (82)

g.4.d- Yara İyileşmesi ve Diabetes Mellitus :

Yara iyileşmesi kompleks bir olaydır; hücreler arası ilişkiler, biyokimyasal mediatörler, ekstrasellüler matriks molekülleri ve hücrel mikroelementleri içerir. (83) Doku zedelenmesine organizma onarım mekanizmalarını çalıştırarak yanıt verir.

Yara iyileşmesi genel olarak primer ve sekonder iyileşme başlıkları altında incelenir.

Primer iyileşme: temiz ve çok doku kaybı olmayan (insizyon kesisi gibi) yaralardır. Altı evrede gelişir ;

a- 24 saat içinde gelişmiş fibrin tıkaçta doğru hareket eden nötrofiller görülür. Kesi kenarında ise epidermis bazal tabakası mitozla çoğalarak kalınlaşmaya yolaçar.

b- 24-48 saat içinde epitel hücreleri kenarlardan göç ederek ve kesik kenar boyunca büyüyerek bazal membran yapılarını depolarlar. Yüzeydeki kabuk altında ve orta hatta kaynaşarak sürekli fakat ince bir epitel tabaka oluştururlar. Bu büyümeyi durduran kontakt inhibisyon ve yoğunluk artışıdır.

c- 3.gün içinde nötrofillerin yerini büyük ölçüde makrofajlar alır. Granülasyon dokusu insizyon mesafesini giderek invaze eder. İnsizyon kenarlarında kollagen lifler görülür. Fakat bunlar başlangıçta vertikal olarak yönlendirilmiştir ve insizyonu geçemezler. Epitel hücre çoğalması devam eder ve epidermis örtüsü kalınlaşır.

d- 5. Gün içinde insizyon mesafesi granülasyon dokusu ile dolar ve neovaskülarizasyon üst düzeye çıkar. Kollagen fibriller daha da artar ve insizyonu aşar, epidermis normal kalınlığına ulaşır ve yüzeydeki hücreler keratinizasyonla olgun epidermis yapısı kazanırlar.

e- Birinci hafta süresince kollagen ve fibroblast çoğalması devam eder. Lökosit infiltrasyonu, ödem ve damarlanma artışı büyük ölçüde kaybolur. Bu sırada uzun bir süreç olan beyazlaşma başlar, bu insizyon skarlarında kollagen birikimi artışı ve damarsal yapıların gerilemesi ile gerçekleşir.

f- Birinci ayın sonunda skar, epidermisle örtülü, iltihapsiz hücresel bağ dokusudur. Yara direnci artar ancak en üst düzeye ulaşması aylar alır. 100.günde yara gerilim direnci % 70-80'e kadar ulaşır, ancak tamamen düzelmesi mümkün değildir.

Sekonder iyileşme : infarktüs, iltihabi ülserasyon, abse oluşumu ve büyük doku kaybı olan yüzey yaraları gibi daha fazla hücre ve doku kaybı varsa onarım olayı daha komplikedir.

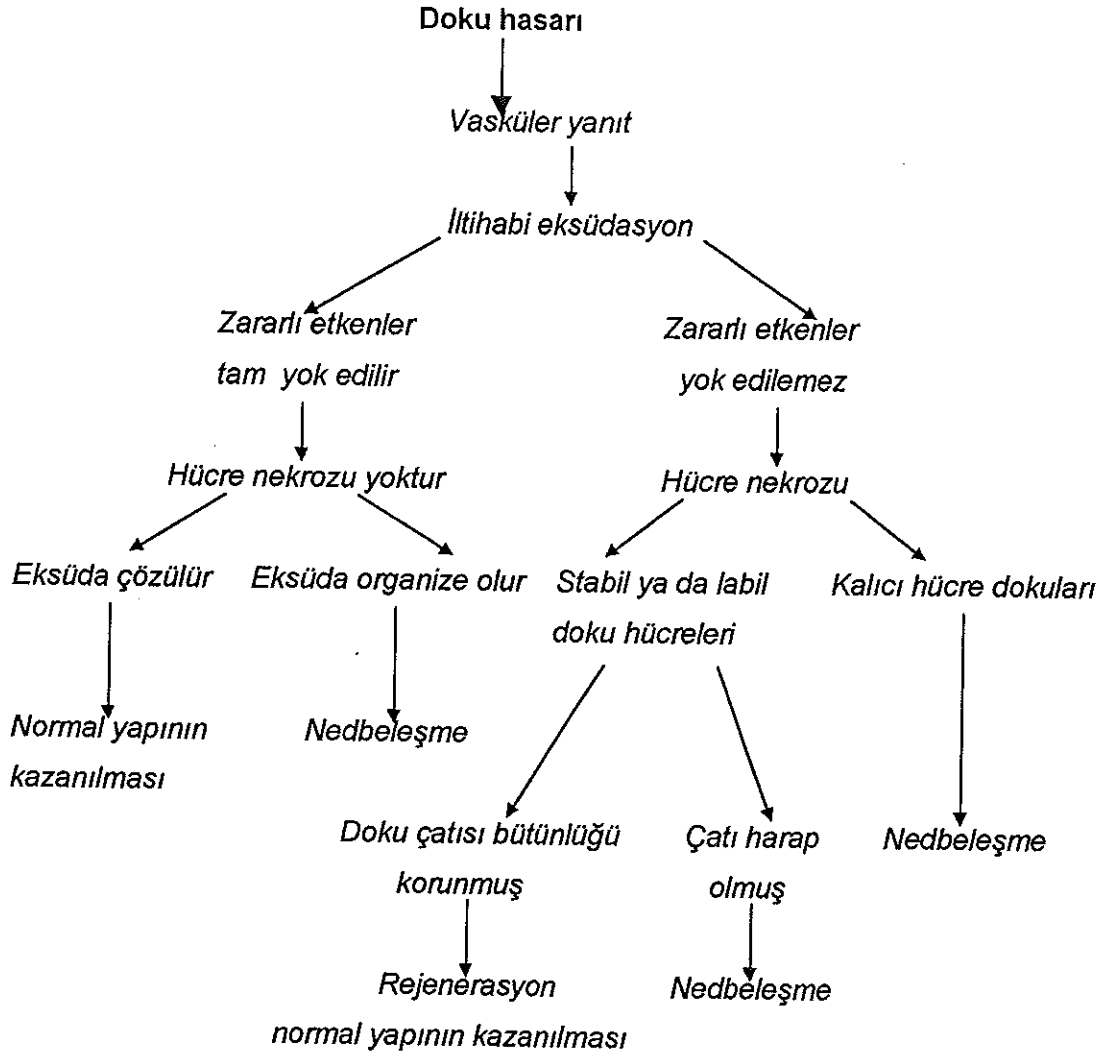
Parenkim hücrelerinin rejenerasyonu tam anlamıyla orijinal yapıyı sağlayamaz. Onarımı tamamlamak üzere fazla miktarda granülasyon dokusu kenarlardan ilerler.

Primer iyileşmeden farkı:

a- Büyük doku defektleri daha fazla fibrin, nekrotik doku ve eksüda içerir. Sonuçta iltihabi reaksiyon daha yoğundur.

b- Daha fazla granülasyon dokusu oluşur.

c- Yara büzüşmesi ve kontraksiyonu gelişir (büzüşme, fibroblastlardan farklılaşan ve fonksiyonel olarak düz kas hücresi ile eşdeğer miyoblastlar tarafından salgılanır.).



Şekil 6 : Doku hasarının olası sonuçları (74)

Diyabetik ayak patolojisinde rol alan tüm etkenler aynı zamanda normal doku iyileşmesinde rol oynarlar. DM yara iyileşmesi aşamalarının herbirine olumsuz etkiler göstererek yara iyileşmesini geciktirir veya engeller. (84)

Bu aşamalar sırasıyla incelendiğinde;

1- Vasküler değişiklikler :

Doku zedelenmesine ilk yanıt vasküler yapılardan gelir. Damarsal yapılarda önce kısa süreli vazokonstriksiyonu takiben, mikrovasküler dilatasyon, konjesyon-plazma sıvısının dokuya geçişi olur. Bu değişiklikler vücudun reaksiyon ve onarım mekanizmalarının işletilmesi için ilk uyarıdır. Diyabette otonom nöropati, bazal membran kalınlaşması-mikroanjyopati bu ilk cevabı olumsuz etkiler.

Ayrıca diyabette sık ve ciddi olarak bulunan büyük ve orta arterlerdeki ateroskleroz nedeniyle, gelişen kronik hipoksi onarım için majör faktör olan oksijenin eksikliğine yol açar. Diyabetik ayak patolojisinde etkili olan, mikrosirkülasyonu bozan kanın viskozite artışı, eritrosit deformabilitesi gibi etkenler de oksijenle birlikte gerekli olan diğer faktörlerin de hasarlı bölgeye ulaşmasını engeller. (84)

2- *İnflamasyon ve kanama-pıhtılaşma mekanizmaları :*

Bozulmuş damar endoteli fonksiyonlarının diyabetik ayak gelişimindeki rolünün yanı sıra, diyabetik ayak gelişmiş hastada normal doku cevabını sağlayacak olan fonksiyonlar da yine diyabetin olumsuz etkileri nedeniyle bozulmuştur.

3- *Hücre büyümesi , çoğalması ve angioneogenesis :*

Hücre büyümesi ve çoğalması majör olarak endotel ve trombosit kaynaklı faktörlerce düzenlenir. Hücre büyümesi ve çoğalması primer inhibisyonu kontak inhibisyonla olmaktadır. Diyabet bu faktörlere doğrudan ve dolaylı olarak etki eder. Tabloda verilen faktörlerin yanısıra yüksek laktat seviyesi, hipoksi ve pH düşüklüğü de angioneogenesisi uyarır.

4-*Bağ dokusu ile onarım :*

Genel olarak dört başlıkla incelenebilir; 1-fibroblastların göçü ve proliferasyonu, 2-hücre dışı matris depolanması, 3-yeni kan damarları oluşumu, 4-skarın yeni bir model oluşturmak için organizasyonu ve olgunlaşması.

Onarım iltihabın erken döneminde başlar. Zedelenmeden 24 saat sonra fibroblast ve damar endotel hücreleri çoğalmaya başlayarak 3-5 gün içinde iyileşmenin belirtisi olan özel bir dokuyu -granülasyon dokusu -oluşturur. Granülasyon dokusu terimi yara yüzeyindeki pembe yumuşak granüle görünümünden dolayı türetilmiştir. Histolojik niteliği ise yeni küçük kan damarları ve fibroblast çoğalması ile belirtilir.

Zedelenmede kenarlarına fibroblastların göçü PTBF, FBF ,EBF , TBF-beta gibi büyüme faktörleri ve iltihaba katılan makrofajlardan köken alan fibrinojenik sitokinlerce sağlanır. Bu büyüme faktörlerinin bazıları aynı zamanda kollagen yapımı ve diğer bağ dokusu moleküllerinin yapımını uyarır. Erken evrelerde önce proteoglikanlar oluşur, daha sonra kollagen hakim olur.

Yeni kapiller damar oluşumları ise dört evrelidir;

a- kapiller dallanmaya ve hücre göçüne izin veren ana damarın bazal membranının proteolitik parçalanması,

b- anjiyogenik uyarıya doğru endotel hücre göçü,

c- göç eden hücrelerin hemen arkasında endotel hücre çoğalması

d- endotel hücrelerinin olgunlaşması ve kapiller kanal içinde ilerlemesi.

Oluşan yeni damarların endotel hücreleri arasındaki bağlantıların zayıf olması, damar dışına proteinlerin ve eritrositlerin geçişine izin verir. Gelişen granülasyon dokusu genellikle ödemlidir, ve bu ödem endotel hücreleri arasındaki bağlantının zayıf olması nedeniyle akut iltihabi yanıtın azalmasından sonra bile devam eder.

FBF ve yeni tanımlanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) içeren faktörler, invitro ve invivo anjiyogenezisi uyarır. FBF anjiyogenezisin yönlendirilmesinde çok etkilidir. Bu bazal membran parçalanması için gerekli olan endotel hücrelerinden proteinaz salgılanmasını, ayrıca yeni damar oluşumu için gereken endotel hücre göçü ve çoğalmasını uyarır. Böylece uygun matriks yapıların varlığında çoğalıp göç eden hücreler için kanallar oluşturur.

Kollagen sentezinin ana hücresi olan fibroblastlar, küçük kan damarlarının adventisya tabakasında yerleşik olan kök hücrelerinden türetilir. Kollagenin sürekliliğinin ve gücünün sağlanmasında prolin ve lizin hidroksilasyonu önemli basamaklardır. Kofaktör olarak C vitaminine ihtiyaç gösteren hidroksilasyon işleminden sonra oluşan pro-kollagen, amino ve karboksi uçlarından bazı peptit gruplarının ayrılması ile erirliliğini yitirir ve olgunlaşır. Fibroblastlar matriks ve kollagen organizasyonuna öncülük ederler. Diyabette fibroblastların ömründe azalma ve kollagen sentezlemelerinde %40 azalma vardır. Ayrıca aşırı glikolizasyon nedeniyle kollajen anormal yapıda sentezlenmektedir. Solübilitesi azalmıştır ve kollagenazla parçalanmaya dirençlidir. Fibroblastlar tarafından üretilen bir diğer hücre dışı bağ dokusu glikoproteini, fibronektindir. Fibronektin, fibrinle birlikte onarımın erken döneminde lökositlerin adezyon, migrasyon ve fagositoz işlevlerini kolaylaştırır.

Granülasyon dokusunda hemen daima hücre dışı artıklar, fibrin ve diğer yabancı maddelerin bulunduğu alanlara doğru giden makrofajlar bulunur. Uygun kemotaktik ajan varlığında, nötrofiller, eozinofiller ve lenfositler de görülür. Ayrıca çok sayıda mast hücreleri de bulunur. İyileşmenin daha ileri evresinde hücre dışı kapsamda çoğunlukla kollagen artar, aktif fibroblastlar ve yeni damarların sayısı azalır.

Erken evreye özgü kan damarlarının çoğu trombozis ve erimeye uğrar, hücreler de makrofajlarca sindirilir. Granülasyon dokusunun sonucunda inaktif görünümü, içsel biçimli fibroblastlar, yoğun kollagen, elastik doku parçaları ve hücre dışı matriks ve çok az sayıda damardan oluşan skar dokusu gelişir.

g.4.e- İnfeksiyon ve Diabetes Mellitus

Tıbbi literatürlerde diyabetik hastalarda enfeksiyon insidansının genel olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. (66,84) İyi kontrollü diyabette bu insidansın çok fazla olmadığı ve

enfeksiyona eğilimin büyük oranda glisemi seviyesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Diyabette hospitalizasyon gerektiren neden olarak en sık enfeksiyon gösterilmektedir. Enfeksiyon diyabetik ayakta da en sık hospitalizasyon nedenidir. (66,68,84,85)

Bakteri ve bakteri ürünleri kompleman C_{5a}, lökotrien B₄ gibi kemotaksiden sorumludur. Bu şekilde PMN'ler zedelenme bölgesine geldikten sonra nekrotik doku ve bakteri sindirimini başlatırlar. 24-48 saat sonra nötrofil lökositlerin yerini makrofajlar alır. Makrofajların yaptığı fagositoz işlemi; opsonizasyon, yutma, öldürme-parçalama aşamalarında gerçekleşir. Fagositozun öldürme ve parçalama işlevleri, oksijene bağımlı ve oksijenden bağımsız mekanizmalarla gerçekleşir. Oksijenden bağımsız mekanizmalarda lizozom, elastaz, laktoferrin ve düşük pH rol alır. Oksijen bağımlı mekanizmada ise serbest oksijen radikalleri rol oynar.(Şekil) Serbest oksijen radikallerinin fagozom dışına çıkması ile oluşabilecek doku hasarı ise granülositlerin detoksifikasyonu ile engellenir.(28)

Diyabetin savunma mekanizmaları üzerine olan olumsuz etkilerini araştıran birçok araştırma vardır.

PMN üzerine etkileri :

PMN'lerin mobilizasyon ve kemotaksisinde kötü glisemi kontrolü olan hastalarda patolojik cevap olduğunu Peniline, Brayton, Mowat, Baum çalışmalarında göstermiştir. Bu azalmaların OAD ve insülin tedavileri ile düzeldiğini de göstermişlerdir. Bybee, Rogers, Bagdede PMN'lerin opsonizasyon ve fagositoz görevlerinin diyabet süresi ve kötü glisemi kontrolü ile orantılı olarak deprese olduklarını göstermişlerdir. Tan, lysostophin tekniği ile diyabetiklerde PMN'lerin Staf.Aureus izerine fogositoz ve öldürme fonksiyonlarında defekt olduğunu göstermiştir ve bunun glisemi seviyesi ile ilgili olmadığı saptanmıştır. Bu özellikler HbA_{1c} oranları ile paralellik göstermez. Reterson, Bagdede, Waters, kötü kontrollü diyabette adherensin azaldığını,1-2 aylık glisemi kontrolü ile düzelme sağlandığını göstermişlerdir. HbA_{1c} ile korelasyon sağlanmamıştır.

Repine, staf.aureus, Naghibi de pseudomonas aeuroginosa üzerine bakteriyel aktivitelerde depresyon olduğunu göstermişlerdir. Geisler diyabette monositlerde azalma olduğunu, bu azalmanın candida albicans, staf. epidermidis, listeria monocytogenes ile yapılan çalışmalarda önemli olduğunu göstermiştir. (84,86,87)

Hücrel immünite üzerine etkileri :

İntradermal deri antijenleri ile yapılan çalışmalar, kontrol grubuna göre azalma olduğunu göstermiştir. McCuish kötü diyabet regülasyonunda lenfosit transformasyonunun azaldığını göstermiştir. Casey ise bu sonuca bağlı olarak stafilokok antijenlerine karşı azalmış

hücrel cevap olduğuna işaret etmiştir. Diyabette T lenfositlerinin diğer fonksiyonlarına (CD4, CD8, IL-2) ait özellikler tam açıklık kazanmamıştır. Ayrıca mikrovasküler sirkülasyon yetersizliğinin enfeksiyon gelişimindeki rolü tam aydınlanmamıştır.

Diyabetik ayak gelişiminde önemli rolleri olan periferik vasküler hastalıkların hipoksi ve perfüzyon bozukluğu yaratarak, nöropatinin normal deri sıcaklığını, pH'ını, tonusunu ve permeabilitesini değiştirip enfeksiyonlara açık hale getirdiği, yara iyileşmesindeki bozukluğun enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırdığı, gelişen enfeksiyonun tedavisini zorlaştırdığı aşikardır. Enfeksiyonun varlığı ise altta yatan patolojiyi daha ağırlaştırmaktadır. Böylece diyabetik ayağa özgü bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır.

Klinik olarak akıntı, eritem, ağrı, sıcaklık artışı, lenfadenopati ve gangren varlığı ile, laboratuvar olarak da glukoz, lökositöz, sedimentasyon artışı ile saptanan enfeksiyon klinik olarak, derin abseler, sellülit, ve mal performans ülser olarak 3 ayrı tipte görülür. Direkt grafi ve gelişmiş yöntemler olan BT ve MRI derin abseleri belirlemede yardımcı olur. (87)

Diyabetteki enfeksiyonlar mikst karakter gösterir.(gram + koklar, gram - çomaklar, vb) (86) Sık rastlanılan enfeksiyonlar; koagülaz+/- stafilokok, enterobakter ve pseudomonastır. Stafilokok ve streptokoklar sinerjistikdir; streptokoklar hyaluronidaz salgılar ve stafilokokların toksinlerinin etkilerini kolaylaştırır. Greenwood diyabetli hastaların %25'inde enfeksiyon etkenlerine rastlamış, fakat bunların yalnızca %10'unda zaman içinde aktif enfeksiyon bulguları saptamıştır. (84)

Hopitalize hastaların %30'unda osteomyelit saptanmıştır, 2 cm.den derin yaralarda % 94 osteomyelit ,kemik ekspoze ise % 100 osteomyelit bulunur.

Diyabette sıklıkla ilişkili enfeksiyonlar: mukormikozis, malign otitis externa, ephystamatosus pyelonefritis, emphysematous cholecystitistir. Bakteriüriler, pyelonefrit ve renal papiller nekroz, renal abse, perinefrik abse, fungal enfeksiyonlar, stafilokok enfeksiyonları, nekrotizan fassiitis, founier gangreni, tüberküloz, özellikle kardiak hastalarda pnömokok enfeksiyonları da sıkça görülür. Antibiyotik ve insülinin yoğun olarak kullanılmaya başlaması ile enfeksiyon sıklığında azalma görülmüştür.

<u>Diyabetik gangren</u>	<u>HBO₂' in fizyolojisi</u>
Makro ve mikroanjyopati	Plazma oksijen konsantrasyonu artışı Arteriyovenöz gradient artışı
Hiperafflux sendrom, hipoksik vazodilatasyon	Akımın azalması, hiperoksik vazokonstrüksiyon
İnfeksiyon	Anaerobik mikroplarda sitolitik etki, Granülositozun fonksiyonel stimülasyonu
Doku tamiri	Fibroblastik replikasyon ve kollajen stabilizasyonu

Tablo 9 : Diyabetik gangrende HBO₂ kullanımı

2.4- TRANSKUTANÖZ DOKU PARSİYEL OKSİJEN VE CO₂ ÖLÇÜMÜ

2.4.a- GİRİŞ

Hiperbarik oksijen tedavisi esnasında transkutan (t.c.) oksimetri ölçümü kullanılması tedavi kalitesinin kontrolü ve tüm hastaların prognozunun takibi için geçerli bir metod olarak görünmektedir.

Sheffield ve Workman tarafından ileri sürüldüğü gibi TcPO₂ ölçümü HBO₂ tedavisinin her döneminde kullanışlı bir metottur. Bu dönemler; hasta seçimi, prognozun tespiti ve özellikle HBO₂'in etkilerinin devamlılığını kontrol edebilme dönemleridir.

Bu metodun önemli avantajlarının olduğu hemen farkedilir. Gerçekten arterden kan almak veya elektrolit implantı gibi diğer non-invazif metodlarla kıyaslandığında kullanımının basitliği ve düşük maliyeti açıkça görülebilir. (88)

2.4.b- TARİHÇE

Bu ölçüm metodunun tarihi 1950'li yıllarda Bomberg ve Goodfriend ile başlar. Bunlar sağlıklı bir kişinin ayağının 45°C ye kadar ısıtılan bir solüsyona batırıldıktan yaklaşık 1 saat sonraki oksijen parsiyel basıncının kişinin PO₂ 'si ile aynı olduğunu gösterdiler. (89)

Birkaç yıl sonra Clark ve arkadaşları oksijenin parsiyel basıncını ölçebilen özel bir elektrot geliştirdiler. Daha sonra Huch ve arkadaşları bu elektrodu modifiye ederek TcPO₂ ölçümüne uygun hale getirdiler.(90) Bu başlıca obstetrik ve neonatoloji alanlarında kullanıldı. Kısa bir süre sonra Shoemaker ve arkadaşlarının gerçek doku vaskülarizasyonunu değerlendirmeye başlamalarıyla dikkatler ölçümün farklı klinik kullanımına çevrildi. (91) Böylece şok gibi ölümcül durumlar ve daha yakın zamanlarda hiperbarik tıp alanındaki gibi geniş ve küçük doku iskemilerini içeren çeşitli uygulamalar başlamış oldu.

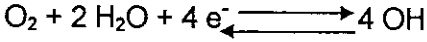
2.4.c- KULLANIMI

Kan gazının kutanöz ölçümü cilt yüzeyine uygulanan bir sensör vasıtasıyla (Clark elektrodu) gerçekleştirildi. Bu teknikle yapılan ölçümün özelliği kan gazının parsiyel basıncının arteryel kutanöz doku düzeyinde tespitidir. Genellikle bu değer arteryel kan gazının parsiyel basıncı ile benzer ve koreledir. Kan gazlarının basınç oranları hastadaki PO₂ değeri değişikliklerinin devamlı takip edilmesine izin verir. Bu takip bize kan gazlarının basınçları üzerine direk ve indirek etkileri yoluyla tedavinin etkinliğinin anında izlenmesi

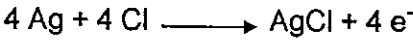
imkanı tanır. Bu bilgi bize tedavinin gerekliliğinin değerlendirilmesi ve uygun zamanı verir. (89)

Transkutanöz PO₂ ölçümünün prensibi, oksijen permeabl bir hidrofobik membranla kaplı metal bir katot (genellikle altın veya platin) vasıtasıyla oksijenin elektrokimyasal indirgenmesi temeline dayanır. Katot, Ag/AgCl ile çevrili anotla kıyaslandığında merkezindeki 600 mV negatif basınç nedeniyle polarizedir. Oksijenin redüksiyonuna neden olarak merkezdeki PO₂ oranıtısı kullanılmıştır. Çünkü membrandan geçen oksijen difüzyonu katottan oksijen transport hızı ile sınırlıdır. (90)

Kimyasal reaksiyonlar aşağıda şematize edildiği gibidir.



ve anotta ;



Katota oksijenin redüksiyonu voltajdan geçirilerek üretilir ve digitize olur. Bu dijitize sinyal Kpa veya mmHg şeklinde sinyale dönüştürülerek bir mikrokompüter içinden geçer. Genelde sistemin bu türü 0 ile 800 mmHg arasında değişen normal kullanım için hazırlanmıştır. Basınç odalarındaki kullanımı için gerekli olan, 800 mmHg dan daha büyük değerlerdeki PO₂'ye izin vermesidir. 2000mmHg ya kadar varan PO₂ değerlerine ulaşması mümkün kılacak adaptasyonları vardır. Bu sistem mmHg dan cmHg'ya dönüşümü sağlayan ölçüm skalalarına da sahiptir.

2.4.d- ÇALIŞMA NOTLARI

Bu sistemin doğru kullanımı için elektrot uygulanmadan önce hatalardan kaçınmak amacıyla bazı kontroller yapılması gerekir. Elektrot membranının sağlamlığı ve boşluk olmadığı daima kontrol edilmelidir. Elektrot cilde uygulanmadan önce dikkatli bir şekilde kalibre edilmelidir. (92)

Eldeki sonuçların daha kolay yorumlanması için perilezyonal ve kontrilateral kullanılması tercih edilebilir. Temasın daha iyi sağlanabilmesi için öncelikle ciltten yağların uzaklaştırılmasına ihtiyaç vardır. Bunun için de bir damla elektrolitik solüsyonla ve yapışkan bir diskin içinde ölçüm yapılmalıdır.

Elektrottan hastanın cildiyle ısı transferi başladığı zaman elektrotun altında kalan bölgede kapiller yatağın ve arterlerin vazodilatasyonu artar. Cildin bu bölümünde korneal tabakada

permeabilite artar ve gelişir. Isı 42 ile 44°C arasında muhafaza edilir. Nadiren irritasyona neden olabilir. (93)

Biz diğer metotlarla kıyasladığımızda TcPO₂ ölçümünün pekçok avantajları olduğundan sözederiz. Tümüyle non-invazif bir metottur. Kullanımı kolaydır ve invazif metotlarda olduğu gibi bakteriyel kontaminasyon riski taşımaksızın ölçümlerin tekrarına imkan tanır.

Bununla beraber özellikle fizyolojik ve teknik açıdan pek az sınırlaması vardır. Elektrot güvenilir olmayan değerler elde edilebileceğinden hiperkeratotik veya kalın deriye ve ödemli alana uygulanmaz.

Ayrıca elektrotlar yüzeyle temasın az olduğu ayak parmakları gibi yerlere uygulanmaz. Transkutanöz oksimetri ölçümünün diğer sınırlamaları perilezyonal seviyeden yapılmamasından ibarettir. Temel teknik hatalar; yanlış kalibrasyon, membranın altında hava mevcudiyeti ve temizlenirken veya değiştirilirken membranın hasar görmesine bağlıdır.

2.4.e- TcPO₂ - KALİTE KONTROL

HBO₂ tedavisine alınan hastalarda TcPO₂ uygulaması tedavinin kalite kontrolü ve hastaya önerilmesi için iyi bir prosedür olabilir. Pek çok faktör hastada kullanılan oksijenin kantitesini etkileyebilir. Özellikle maskenin yanlış kullanımı hastanın düşük kompliansı veya mevcut pulmoner patolojiler gibi organik nedenlerin varlığı.

1977'de TcPO₂ değerlerini saptamak anlamında Sheffield ve arkadaşları yüz maskelerinin farklı çeşitleri kullanılan hastalarda doku oksijenasyon değişikliklerini değerlendirdiler.(94) Yine 1977'de Workman ve arkadaşları benzer bir çalışmayla sigara içmeyen ve içenlerdeki oksijen değişikliklerini değerlendirdiler. (91)

1987'de Garcia ve Desola hiperbarizmde elde edilen TcPO₂ değerlerinin hastalığın çeşidi, hastanın yaşı kullanılan maskenin türü ve tedavi esnasında hastanın uyumu ile ilgili olduğunu bildirdiler.(95) Bu yüzden basınç odası içinde maskeyi hastanın yüzüne doğru yerleştirecek eğitilmiş personele sahip olmanın önemi ispatlanmış oldu. Gerçekten kauçuk boyunluklu yumuşak bir başlık iki avantaj sağlar; hasta mikroçevrede oksijene kendiliğinden ulaşır ve maskedeki yapışma problemi bu şekilde uzun sürmez ve herhangi bir sınırlama olmaksızın solunum yapar. Solunum sisteminin obstrüktif veya restriktif hastalıklarından etkilenmiş hastalarda klasik cihazlar respiratuar çabayı sınırlar fakat başlık kullanılmasıyla bu hastalara HBO₂ tedavisi kolaylıkla uygulanabilir.

Kauçuk boyunluğun mükemmel yapışması bu tip başlıklarda oksijenin dış çevreye kaçmasına izin vermez. Böylece basınç odasında güvenlik problemi yaratabilecek oksijenin

yüksek oranından korunulmuş olur. Başlık böylece HBO₂ tedavisinden en yüksek yararlılığa izin verir.

2.4.f- VERİLERİN YORUMLANMASI

Bazı vakalarda bulgular teknik veya metot hataları nedeniyle yanlış olabilmesine rağmen vasküler defisitli hastalarda bu ölçümlerin yapılması pek çok bilgi sağlayabilir. Pek çok otör çeşitli vasküler patolojilerde prognostik ve değerlendirme alanlarında TcPO₂ nin geçerliliği üzerinde çalışmalar yapmıştır: Kobulya 1979 da, Kram 1984 de, Pakhomov 1985 de, Meyers 1985 de ve Garcia ile Desola 1987de. (96)

Doku oksijenasyonu, diabetik gangrenler, kronik venöz ülserler, ciddi crush sendromları ve periferik arter hastalıklarından etkilenen hastalarda tedavi seçiminde saptayıcı faktör olarak özellikle dikkate alınabilir. Şüphesiz Mathieu ve arkadaşlarının çalışmasıyla TcPO₂ nin prognostik kullanımında daha rasyonel sonuçlar elde edilmiştir.

1- Periferik Arter Hastalıkları :

Wattel gibi bazı otörler, bu hastalardan yıkıcı tedavi çözümleriyle karşılaşan hastalarla, daha sonra iyi prognoz gösterenler kıyaslandığında çok farklı değere sahip olduklarını göstermişlerdir.

Wattel ve arkadaşları, 2.5 ATA tedavi esnasında TcPO₂ değerleri 100mmHg dan yüksek değerler gösteren hastaların prognozlarının elverişli olduğunu, oysa ki yüksek basınçta TcPO₂ değerleri 5 mmHg dan düşük olanların büyük oranda ampütasyona gittiğini işaret etmişlerdir. Bununla beraber bu patolojiye sahip hastaların HBO₂ tedavisine alınmasıyla ağrı kontrolü, nekroz alanının sınırlanması ve doku tamiri ile ilgili mükemmel sonuçlar elde edilir. Genellikle yüksek basınçta bile düşük kalan transkütan oksimetri değerleri olan hastalar tedavi edilmektedir. (97)

2- Diyabetik Hastalar :

Alt ekstremitenin ülser ve gangrenleri çok ciddi tıbbi problemlerdir. "Diabetik ayak" gelişimi gözönüne alındığında karşımıza çeşitli faktörler çıkar. Periferik nöropati duysal hasara ve ayağın intrinsic adale sisteminde bozukluğa neden olur ve anormal basınç artışından sıklıkla ülser neden olan deformiteler gelişebilir. Ayrıca duyarlılığın azalması travmatik lezyonların bir nedenidir. İkinci olarak sıklıkla gelişen mikro ve makroanjyopati ayak dokusunun iskemisine sebep olur. Şunu da hatırlamalıyız ki diyabetiklerdeki lezyonlar diyabetik olmayanlara göre daha kolay enfekte olurlar. Bunu hipoksinin neden olduğu, hem

polimorfonükleerlerin inhibisyonu yüzünden bağışıklık savunmasının azalması hem de kollajen sentezi ve fibroblastların inhibisyonu oluşturur. Bu durum HBO₂'in kullanılması ile kısmen düzeltilebilir. Bilinen şudur ki; bu hastalarda yalnızca lezyonun türü, yaş, cinsiyet, vasküler değişikliğin çeşidi ve diyabetin tipi ile karar vermek mümkün değildir. Şu anda yalnızca transkütan oksimetri değerlendirmesi tahmini değerlere sahiptir.

3- Crush Sendromu :

Transkütan oksimetri ölçümünün doku perfüzyonunu yansıttığı ve vasküler defisitlerin çeşitli şekillerindeki hastalar için prognozun tespitinde kullanıldığı kanıtlanmıştır. Bu kan akımının veya oksijen içeriğinin az olduğu TcPO₂ nin gerçekten düşük düzeyleri ile açıklanabilir. İskemik lezyon çevresinde akımın azalması cildin vazokonstrüksiyonuna ve doku oksijen tüketiminin artmasına neden olur. Transkutanöz elektrotla ölçülen değer, dokunun gerçek oksijen düzeyine atfedilenden daha düşük düzeydedir. Sonuçta ciltten difüzyon yoluyla oksijenin kantitesi elde edilebilir.

Hastanın solumasıyla oksijen basıncında ve vazokonstrüksiyondaki artış nedeniyle arteryel oksijende kantitatif bir yükselme olduğu zaman TcPO₂ değerlerindeki artış gerçek oksijenasyonu tekrar yansıtır. Bir başka ifadeyle eğer kan akımı çok düşük ve oksijenasyon yüksek değilse, cildin vazokonstrüksiyonu aynı kalır ve TcPO₂ düşük olarak devam eder.

Özetle TcPO₂ değerindeki değişiklik iskemik dokudaki kan akımının ne durumda olduğunu tam olarak değerlendirmek için iyi bir yöntemdir.

Akut iskemi crush sendromunun ve ciddi vücut travmasının iyi bilinen bir komplikasyonudur. Akut iskemi sıklıkla vasküler hasardan kaynaklanır fakat bazı vakalar organ cerrahisinden sonra oluşan kan akımıyla bile devam etmez.(revaskülarizasyon sendromu). Bu tip hastalarda elektrodun uygulanması genellikle çok zordur. Lokal ödem varlığında sonuçların değerlendirilmesi sıklıkla değişebileceğinden özellikle zordur.(89) Genellikle başlangıç değerleri çok düşüktür fakat eğer kan akımı mevcutsa TcPO₂ değerleri karşı taraftaki sağlam uzuvla kıyaslanabilecek düzeye gelinceye kadar yavaşça yükselir.

Diğer bir öneri; TcPO₂ ölçümü en az zararlı cerrahi ihtimali tespitite cerraha yardımcı olabilir. Bu vakalarda başarılı TcPO₂ ölçümleri çeşitli değerlerde organın en iyi korunabilecek yerine yakın bölgeden olmasıdır. Mathieu TcPO₂ metodunu kullanarak bu hastalardaki değerlerin prognozla korele olabildiğini, takiben de Kram ve Shoemaker BPI (bilateral perfüzyon indexi)'ni önermişlerdir. BPI sağlam tarafla iskemik olan arasındaki TcPO₂ değerlerinin kıyaslanmasıyla perfüzyon bozukluğunun niteliği saptanarak hesaplanır.

** BPI: TcPO₂(iskemik taraf) / TcPO₂(sağlam taraf) **

Bu otörlere göre BPI'nin 0.40 dan büyük olması %100 sensitif ve %94 spesifik olarak iyi prognoza işaret eder. Fakat daha ilginç olarak farkedilen eğer BPI 0.20 den küçükse %100 spesifik ve %83 sensitif olarak kötü prognozu ve zor çözümü gösterir. Bunun anlamı BPI 0.20 den küçükse by-pass veya obstrüksiyonun uzaklaştırılması gibi daha ileri cerrahi ihtimallerin dikkate alınması gerektiğidir. BPI değeri 0.20 ile 0.40 arasındaki hastalarda HBO₂ tedavisinin özellikle tavsiye edilebileceği kanıtlanmıştır.

HBO₂ tedavisinin göstergeleri şunlardır;

- 1- Günlük TcPO₂
- 2- HBO₂ tedavileri ile kıyaslandığında TcPO₂ artışının değerlendirilmesi
- 3- BPI
- 4- Kullanılan limitler arasındaki sonuçların dikkatlice değerlendirilmesi

4- Venöz Ülserler :

Kronik venöz ülserden etkilenmiş hastalarda TcPO₂ ölçümü çok önemli bilgi vermez. Bu hastalar ortalama/yüksek değerlere sahiptirler ve HBO₂ tedavisinin ilk seanslarından itibaren çoğu vakada tamamen fizyolojik olan bir yükseliş gözlenir.(91)

Bu hastaların TcPO₂ düzeylerindeki değişiklikler sıklıkla ödem veya ülserdeki enfeksiyonun varlığına bağlıdır. Gerçekten de enfeksiyon bakteri tarafından oksijen tüketiminin artmasına bağlı olarak ve ödem de oksijen difüzyonunun azalması nedeniyle TcPO₂ düzeylerinde azalmaya neden olabilir.

Bu durumun düzeltilmesi spesifik antibiyotik tedavisi veya diüretiklerin kullanılması, uzun yüksekte tutulması ve başlangıç transkütan oksimetri değerlerinin belirlenmesinden geçer.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 1997-1999 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Servisine başvuran hastalar arasından seçilen; 10 diyabete ve periferik damar hastalığına bağlı yarası olup çeşitli nedenlerle hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmayan (yalnızca medikal ve cerrahi tedavi) kontrol grubu ve 30 hiperbarik oksijen tedavi grubu üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubu : Yalnızca medikal ve cerrahi tedavi uygulanan 6 erkek ve 4 kadın hastadan oluşmuştur. Hastaların yaş ortalamaları 57.2 , ortalama hastalık süreleri 14.7 yıldır.

HBO₂ tedavi grubu : Medikal ve cerrahi tedavilerle birlikte HBO₂ tedavisine alınan 19 erkek ve 11 kadın hastadan oluşmuştur. Hastaların yaş ortalamaları 59.3 ve hastalık süreleri 16.4 yıldır.

Bu çalışmaya alınan tüm hastaların yaraları modifiye Wagner klasifikasyonuna göre sınıflandırılmıştır.

Her iki grubun glisemi regülasyonları genel dahiliye ve endokrinoloji servisleriyle koordineli yürütülmüştür. Periferik vaskülopatisi olan hastalar kalp-damar cerrahisi servisi tarafından ve arteryel doppler USG'si ile değerlendirilmiştir. Hastalarda mevcut diğer patolojiler ilgili kliniklerle konsülte edilmiştir.

HBO₂ ve kontrol grubunun laboratuvar takibi, haftalık tam kan, tam idrar, sedimentasyon, CRP, glisemi, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, ALP, t.protein, albümin, trigliserit, kolesterol, LDH ve kan elektrolitleri ölçümleri ile yapılmıştır. Diyabet ve diğer patolojileri için uygulanan medikal tedavileri yanında hastalara pentoksifilin (trental) 600 mg 2x1, tebokan fort tb 3x1 ve multivitamin kompleksi rutin olarak uygulanmıştır. Yara bakımı, pansumanı ve gerektiğinde debrütman servisimizde uygulanmış cerrahi gerektiren durumlar Ortopedi ve Plastik Cerrahi servisleriyle beraber planlanmıştır.

HBO₂ tedavi grubundaki hastalar tedavi öncesinde ve tedavi süresince TcPO₂ ölçümleri ile takip edilmiştir. Ölçüm için TINA (The Radiometer Transcutaneous Oxygen / Carbondioxide Monitoring System) cihazı kullanılmıştır.

Tedavinin sonuçları şöyle sınıflandırılmıştır.

Tam iyileşme : yaranın cerrahi müdahale olmaksızın tam olarak kapanmasıdır

Greft veya flep operasyonu : tutmuş greft ya da flepler alınmıştır

Minör ampütasyon : falanks ampütasyonlarını içerir.

Majör ampütasyon : ön ayak ve daha yukarı ampütasyonlar (transmetatarsal, dizaltı ve dizüstü)

Değişiklik yok : tedavi sürecinde herhangi bir iyileşme belirtisinin olmaması.

Grade 0: Cilt sağlam. Açık lezyon yok. Kemik deformiteleri, charcot eklem değişiklikleri ve parmak veya transmetatarsal gibi parsiyel ampütasyonlar mevcut olabilir.

Grade 1: Derin tabakalara penetre olmayan yüzeysel ülser mevcut.

Grade 2: Ülser daha derin ve tendon, kemik ya da eklem kapsülüne ulaşmış.

Grade 3: Daha derin dokuları içerir ve osteomyelit, plantar yüz abseleri veya sıklıkla tendon kılıfının orta-ayak bölümü boyunca tendinit mevcut. Cerrahi debritleme zorunlu.

Grade 4: Parmakların ve/veya ön-ayağın bazı kısımlarında gangren mevcudiyeti. Gangren kuru ya da ıslak, enfekte ya da non-enfekte olabilir fakat parmağın veya ayağın bir bölümünün kesilmesi gerekli.

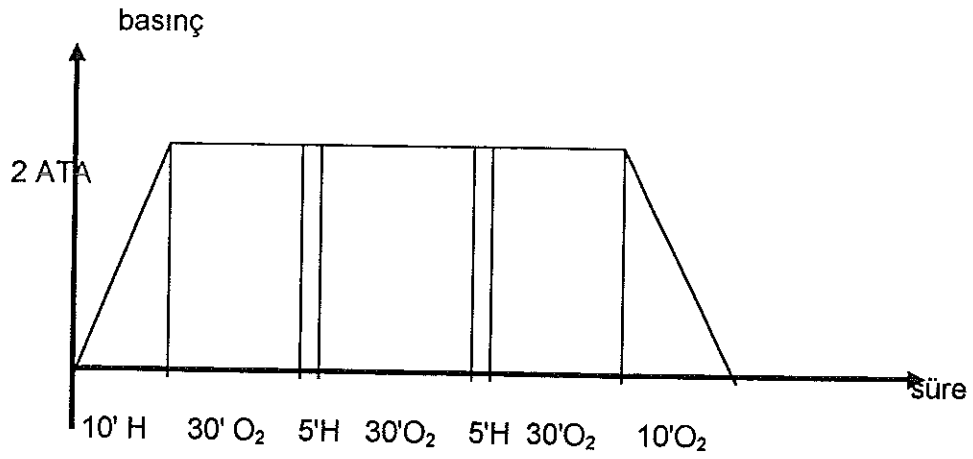
Grade 5: Gangren ayağın tümünü ya da lokal uygulamalara imkan vermeyecek ve en az dizaltı seviyesinden ampütasyon gerektirecek kadar yaygın.

Tablo : *Wagner klasifikasyonu (98)*

HBO₂ TEDAVİ PROTOKOLÜ

Hiperbarik oksijen tedavisi GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Servisinde bulunan 'Galeazzi' marka 12 + 4 hasta kapasiteli çift bölmeli basınç odasında uygulanmıştır.

HBO₂ 2 ATA'da 120 dk. süreyle uygulanmıştır. Ciddi enfeksiyon ve iskemisi olan hastalarda günde iki seans, diğerlerinde ise bir seans uygulanmıştır.



Şekil : HBO₂ tedavisi protokolü H: hava periyodu, O₂: %100 oksijen periyodu

KULLANILAN İSTATİSTİK YÖNTEMLER

- 1- *Oneway Anova testi*: Tedavi ve kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılmasında kullanılmıştır.
- 2- *Student - t test*: Tedavi grubunun tedavi öncesi, 15 ve 30. Seanslardaki TcPO₂ ve TcPCO₂ ölçümlerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.
- 3- *Wilcoxon Signed Ranks testi*: Kontrol grubunun önceki ve sonraki ölçümlerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.
- 4- *Mann - Whitney test* : Her iki grubun tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılmasında kullanılmıştır.

4- BULGULAR

HBO₂ grubunda 30 , kontrol grubunda 10 hasta mevcuttu. 30 hastadan 19'u erkek, 11'i kadındı. Kontrol grubunun ise 7'si erkek, 3'ü kadındı. Hastalık süreleri tedavi grubunda 16.1 yıl, kontrol grubunda 15.4 yıldır. Hastaların yaşları ise tedavi grubunda 57.4 yıl, kontrol grubunda 59.8 yıldır.

Her iki grupta risk faktörleri olan, hipertansiyon, obezite, lipid-lipoprotein düzeyleri ve sigara kullanımı açısından belirgin fark görülmedi.

Her iki grup arasında diyabetin kronik komplikasyonları olan nöropati, retinopati, nefropati ve osteomiyelit görülme oranları açısından anlamlı fark bulunmadı.

HBO₂ grubunda tedavi sonuçlarına göre TcPO₂ ve TcPCO₂ ölçümleri değerlendirildi. Tedavi öncesi HBO₂ ve kontrol grubunun TcPO₂ ve TcPCO₂ değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. (TcPO₂ için $U=121.5, p > 0.05$; TcPCO₂ için $U=122.0, p > 0.005$)

HBO₂ grubunun tedavi öncesi TcPO₂ değerlerinin ortalaması : 29.9 -/+ 23.0

Kontrol grubunun tedavi öncesi TcPO₂ değerlerinin ortalaması : 37.2 -/+ 22.9

HBO₂ grubunun tedavi öncesi TcPCO₂ değerlerinin ortalaması 41.1 -/+ 17.2

Kontrol grubunun tedavi öncesi TcPCO₂ değerlerinin ortalaması : 48.0 -/+ 24.1

HBO₂ grubunun TcPO₂ ve TcPCO₂ ölçümleri tedavi öncesi, 15.seans ve 30.seans olarak herbiri kendi aralarında ikili karşılaştırma yöntemiyle değerlendirildi ve tedavi öncesi ile 15.seans TcPCO₂ karşılaştırması haricindekilerde anlamlı fark bulundu. Bu fark TcPO₂ için artma, TcPCO₂ için azalma şeklindeydi.

TcPO₂ için ;

Ted.öncesi - 15.seans : ($t= 7.41, p < 0.05$)

Ted.öncesi - 30.seans : ($t= 6.50, p < 0.05$)

15.seans - 30.seans : ($t= 4.48, p < 0.05$)

TcPCO₂ için ;

Ted.öncesi - 15.seans : ($t= 1.82, p > 0.05$)

Ted.öncesi - 30.seans : ($t= 2.97, p < 0.05$)

15.seans - 30.seans : ($t= 3.28, p < 0.05$)

Kontrol grubunun ilk ölçümleriyle 1 ay sonraki ölçümleri karşılaştırıldığında ;

TcPO₂ için; ilk ölçüm - son ölçüm : ($z= 0.918, p > 0.05$)

TcPCO₂ için; ilk ölçüm - son ölçüm : ($z= 0.138, p > 0.05$)

	KONTROL (n=10)	HBO ₂ (n=30)	<i>p</i>
kadın / erkek	3 / 7	11 / 19	<i>p</i> > 0.05
ortalama yaş	59.8	57.4	<i>p</i> > 0.05
ort.hastalık süresi	15.4	16.1	<i>p</i> > 0.05

Tablo : HBO₂ ve kontrol grubunun genel özellikleri

	KONTROL(n=10)	HBO ₂ (n=30)	<i>p</i>
Hipertansiyon	5	14	<i>p</i> > 0.05
Obezite	6	16	<i>p</i> > 0.05
sigara	4	11	<i>p</i> > 0.05
lipid-lipoprot.yükseklği	7	20	<i>p</i> > 0.05

Tablo : Risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	15.seans	<i>t</i>	<i>p</i>
TcPO ₂	29.9	37.0	7.41	<i>p</i> < 0.05
TcPCO ₂	41.1	38.7	1.82	<i>p</i> > 0.05

Tablo : HBO₂ grubunda tedavi öncesi ve 15.seans'ın karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	30.seans	<i>t</i>	<i>p</i>
TcPO ₂	29.9	47.1	6.50	<i>p</i> < 0.05
TcPCO ₂	41.1	32.7	2.97	<i>p</i> < 0.05

Tablo : HBO₂ grubunda tedavi öncesi ve 30.seansın karşılaştırılması

	15.seans	30.seans	<i>t</i>	<i>p</i>
TcPO ₂	37.0	47.1	4.48	<i>p</i> < 0.05
TcPCO ₂	38.7	32.7	3.28	<i>p</i> < 0.05

Tablo: HBO₂ grubunda 15.seans ile 30.seansın karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	1 ay sonra	z	p
TcPO ₂	37.2	37.2	0.918	p > 0.05
TcPCO ₂	48.0	45.5	0.138	p > 0.05

Tablo 16 : Kontrol grubunda, ilk ve bir ay sonraki sonuçların değerlendirilmesi

HBO ₂	TcPO ₂ giriş	TcPO ₂ 30.seans	t	p
DEĞİŞİKLİK YOK	25.9	27.3	12.6	p > 0.05
MAJÖR AMPÜTASYON	26.8	28.4	11.3	p > 0.05
MINÖR AMPÜTASYON	34.8	55.6	6.8	p < 0.05
İYİLEŞME	32.2	56.9	2.3	p < 0.05

Tablo 17 : HBO₂ grubunda tedavi öncesi-sonrası TcPO₂ sonuçlarının karşılaştırılması

	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	p
İYİLEŞME	19 (%63)	1(%10)	p < 0.05
MINÖR AMPÜTASYON	6 (%20)	3 (%30)	p > 0.05
MAJÖR AMPÜTASYON	3 (%10)	4 (%40)	p < 0.05
DEĞİŞİKLİK YOK	2 (%6.6)	2 (%20)	p < 0.05

Tablo 18 : Hastaların tedavi sonuçları, oranları ve iki grubun karşılaştırılması

6- TARTIŞMA

Günümüzde DM ve periferik damar hastalıklarına bağlı komplikasyonların gelişimi, patogenezi, tedavisi ve oluşturduğu klinik problemler açısından çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır. Bu çalışmalar temelde komplikasyon gelişimini önleme ve komplikasyonları tedavi metotlarını araştırma şeklindedir. Bu çalışmalar ve tedavilere yapılan harcamalar genel sağlık harcamalarında, büyük bir oran oluşturmaktadır.

Komplikasyon gelişimi diyabetin normal seyri içinde beklenen bir olaydır. Komplikasyonların ve bunları direk olarak etkileyen risk faktörlerinin tanımlanması ile oluşumu geciktirilmekte veya engellenebilmektedir (17). Çalışmalar göstermiştir ki patolojinin temeli hiperglisemidir ve kontrol altında tutulması komplikasyon gelişimini azaltmaktadır. Risk faktörlerinin engellenmesi de önemli bir faktördür. Bu faktörlerden en önemlileri, sigara, hipertansiyon, obezite, lipid-lipoprotein metabolizması bozukluğu olarak saptanmıştır(21). Diyabetin kronik komplikasyonlarından olan diyabetik ayak gelişimi morbidite ve mortaliteyi etkilemesi açısından diyabetin kronik komplikasyonları arasında en önemlilerindedir. Diğer komplikasyonlarına göre etyopatogenezi daha iyi bilinmektedir ve bu faktörlere yönelik koruyucu önlemler ve hastaların eğitilmesi ile önlenabilir.

İleri ülkelerde toplumun yaklaşık % 2-5'inde alt ekstremitte yaraları bulunmaktadır. Diyabetikler ise alt ekstremitte yaraları açısından riskli grubu oluştururlar. Erişkinlerde non-travmatik alt ekstremitte ampütasyonlarının % 60'ı diyabetik yara nedeniyledir. Diyabetik hastaların yaklaşık % 25'inde hayatlarının herhangi bir döneminde ayakta yara problemi görülmekte ve bu hastaların % 10 - 15'i hayatlarında en az bir kez ampütasyon geçirmektedirler. (34)

Transkütanöz oksimetri ölçüm metodu 1950'li yıllarda Bomberg ve Goodfriend ile başlar. Bunlar sağlıklı bir kişinin ayağının 45°C ye kadar ısıtılan bir solüsyona batırıldıktan yaklaşık 1 saat sonraki oksijen parsiyel basıncının kişinin PO₂ 'si ile aynı olduğunu gösterdiler.

Birkaç yıl sonra Clark ve arkadaşları oksijenin parsiyel basıncını ölçebilen özel bir elektrot geliştirdiler. Daha sonra Huch ve arkadaşları bu elektrodu modifiye ederek TcPO₂ ölçümüne uygun hale getirdiler. Bu başlıca obstetrik ve neonatoloji alanlarında kullanıldı. Kısa bir süre sonra Shoemaker ve arkadaşlarının gerçek doku vaskülarizasyonunu değerlendirmeye başlamalarıyla dikkatler ölçümün farklı klinik kullanımlarına çevrildi. Böylece şok gibi ölümcül durumlar ve daha yakın zamanlarda hiperbarik tıp alanındaki gibi geniş ve küçük doku iskemilerini içeren çeşitli uygulamalar başlamış oldu.

Bazı vakalarda bulgular teknik veya metot hataları nedeniyle yanlış olabilmesine rağmen vasküler defisitli hastalarda bu ölçümlerin yapılması pek çok bilgi sağlayabilir. Pek çok otör çeşitli vasküler patolojilerde prognostik ve değerlendirme alanlarında TcPO₂ nin geçerliliği üzerinde çalışmalar yapmıştır: Kobuliya 1979da, Kram 1984de, Pakhomov 1985de, Meyers 1985 de ve Garcia ile Desola 1987de.

Doku oksijenasyonu, diabetik gangrenler, kronik venöz ülserler, ciddi crush sendromları ve periferik arter hastalıklarından etkilenen hastalarda tedavi seçiminde saptayıcı faktör olarak özellikle dikkate alınabilir. Şüphesiz Mathieu ve arkadaşlarının çalışmasıyla TcPO₂ nin prognostik kullanımında daha rasyonel sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmaya alınan HBO₂ tedavisi gören 30 ve kontrol grubunu oluşturan 10 diyabete ve periferik damar hastalığına bağlı problemlili yarası olan hasta komplikasyon etyopatogenezinde rol oynayan faktörler açısından araştırıldı. Diyabet süresi, lipid metabolizması, hipertansiyon, obezite, sigara yönünden her iki grupta da anlamlı bulundu. Her iki grup arasında ise anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların yara sınıflandırılması Modifiye Wagner sınıflandırmasıyla yapılmıştır. Bu sınıflandırmayı belirleyen iki etken yara genişliği ve derinliğinin yanısıra kritik iskemi sınırıdır. Tedavinin başarısını doğrudan etkilemesi nedeniyle bu iki bulgu sınıflandırmada esas alınmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen olguların yaraları bu tabloya göre II ile IV arasında değerlendirilmiştir. HBO ve kontrol gruplarındaki hastaların yara düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

HBO₂ ve kontrol grupları arasında hipertansiyon, retinopati ve nefropati saptanan hastalarda yara gradeleri daha yüksek bulunmuş ve bu grup hastaların tedaviye daha dirençli oldukları gözlenmiştir. Hipertansiyon ve nefropatinin birlikte görülme sıklığı ve her iki durumun da diyabetik ayak ve periferik damar hastalığı gelişimine katkısı ve hızlandırıcı etkisi çok önemlidir.

Charcot artropatisi diyabetik ayakta % 0.8-2.5 oranında görülmektedir. () Hastalığın seyrinde önemli bir belirteç olan bu patoloji genellikle amputasyonla sonlanmaktadır. HBO₂ tedavisinin diğer tedavilerle beraber kullanılmasıyla bu kaçınılmaz son değiştirilebilmektedir.

Osteomyelit bulguları da hastaların tedavisinde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Amputasyona giden vakaların hemen hepsinde osteomyelit bulguları saptanmıştır.

Bu çalışmada HBO₂ ve kontrol grubu olarak incelenen tüm hastalara ortak tıbbi tedavi uygulanmıştır. Glisemi regülasyonu günlük glukoz kontrolleri ile takip edilmiştir. Periferik damar hastalığı olanlara alt ekstremitelere renkli doppler USG'si uygulanmış ve tedavi buna göre düzenlenmiştir. Pentoksifilin tedavisi (Trental) tüm hastalara eritrosit deformabilitesini

düzeltilmek amacıyla uygulanmıştır. Ayrıca tüm hastalara tebokan fort tb 3x1 ve 1000 mg. Ascorbik asit (C vit.) verilmiştir.

HBO2 ve kontrol grubundaki tüm hastalara tam kan, rutin biyokimya, ESR, tam idrar ve kültür antibiyogram yapılmış ve antibiyoterapileri buna göre düzenlenmiştir.

Hastaların yara pansumanları günlük olarak kliniğimizde, diğer kliniklerde yatan hastaların yattıkları kliniklerde (Ortopedi, pl.cerrahi) yapılmıştır. Bu hastaların yaraları da en az haftada bir kez kliniğimizde ölçüm ve takip amaçlı açılmıştır. Günlük pansumanlarda granülasyon dokusunun sağlıklı ve hızlı gelişiminin yanında nekrotik ve enfekte dokuların uzaklaştırılması amacıyla debritleme uygulanmıştır.

Hastaların ayaklarında yara oluşumunda en önemli faktör periferik vasküler yetersizliktir. Diyabetik hastalarda buna ilaveten periferik nöropati de çok önemlidir. Ayrıca diyabetik hastada savunma sistemlerinin bozulmuş olması yara iyileşmesini geciktirmektedir.

Yarayı oluşturan neden ne olursa olsun periferik vasküler yetersizlik nedeniyle dokuların yeterince oksijenlenememesi, mikrosirkülasyonun kapiller yatakta doku oksijenasyonu ve beslenmesini bozması ve bozulmuş bakteriyel savunma sistemleri nedeniyle enfeksiyonlara eğilimin artması iyileşmede gecikmeye sebep olur.

Diyabetik hastalarda iskemiden sorumlu olan periferik vasküler yetersizlik iki şekilde oluşur; makroanjyopati ve mikroanjyopati. Diyabetik makroanjyopati bilateral, multisegmentaldir. Oluşumunda ateroskleroz ve trombüs gelişiminin rolü vardır ve bu faktörler diyabetiklerde daha sık ve hızlı gelişir. İskemide mikroanjyopatının rolü de vardır. Bazal membran kalınlaşmasına yol açarak, transkapiller geçişi bozar.

Diyabetik nöropati motor ve sensoriyal olarak ikiye ayrılır. Termoaljik duyarlılıkta, derin duyuda, ağrıda, terlemede azalmaya ve ayağın intrinsik kaslarında bozukluğa neden olur. Nöropatik etkiler sonucunda ayağın statığı değişir ve diyabete özgü osteoartropati gelişir. Ayağın değişen statığı nedeniyle, diyabetik yaralar basınç alan bu bölgelerde daha sık oluşur. (21)

Vaskülopati ve nöropatiye eklenen enfeksiyon, olayı daha kompleks hale getirir. Bu üçlü bir kısır döngü yaratır. Özellikle glisemi regülasyonu kötü olan hastalarda fagositoz, hücre içi öldürme ve hücre sel immünitede yetersizlik vardır. Diyabete özgü enfeksiyon tipleri sellülit, myozit, osteomyelit ve absesleşmiş enfeksiyonlardır.

Bu çalışmada en sık rastlanan enfeksiyon etkenleri; stafilokokkus aureus, pseudomonas aeruginosa, e.coli, proteus mirabilis, peptostreptokoklar, klebsiella pneumonia, corynebacteriumlar. Bu sonuçlar bize normal vücut florasında bulunan bu etkenler, diyabette fagositoz ve hücre sel öldürme fonksiyonlarının ve hücre sel immünitenin bozulmuş olması nedeniyle enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızdaki hastalarda cerrahi gerektiren durumlar, Ortopedi ve Plastik Cerrahi klinikleri ile konsülte edilerek planlanmıştır. Cerrahide ölçüt aldıklarımız gangren, ileri derecede osteomyelit ve tedavi sonucunda gelişme göstermeyen yaralardır. Bazı araştırmacılar, TcPO₂ seviyesinin kritik düzeyin altında olmasını da (20 mmHg) ampütasyon şartları arasında göstermektedirler. Sualtı hekimliği otörleri ise bu konuda daha esneklerdir.

Hastaların TcPO₂ ölçümleri başlangıç, 15.seans ve 30.seans ve kontrol grubu 1 ay sonra olarak planlanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar TcPO₂'nin doppler ölçümlerinden daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bir diğer teşhis metodu olan anjiyografi ise kullanımının zorluğu ve komplikasyonları nedeniyle tercih edilememektedir.

HBO₂ grubunda yapılan TcPO₂ ölçümlerinde genel olarak tüm hastalarda anlamlı bir yükselme gözlenmiştir. Tedavi öncesi ile 15.seans, tedavi öncesi ile 30.seans ve 15.seans ile 30.seans TcPO₂ ölçümleri karşılaştırıldığında her grupta anlamlı bir yükselme gözlemlenmiştir. Tablo ?. Kontrol grubunda ise başlangıç değerleri ile 1 ay sonraki TcPO₂ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 13).

TcPCO₂ ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde HBO₂ grubunda tedavi öncesi ile 15.seans arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ile 30.seans ve 15.seans ile 30.seans TcPCO₂ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş görülmüştür.

Bu çalışmada TcPO₂ ve TcPCO₂ ölçümlerinden diyabet ve periferik damar hastalığına bağlı yara riski taşıyan hastaların taranmasında ve erken önlem alınma konusunda yararlanılabileceği gösterilmiştir.

Barr ve Perrins HBO₂ tedavisi görmüş diyabete ve periferik damar hastalığına bağlı yarası olan hastalarda uzun dönem TcPO₂ ölçümlerini izlemişler ve tedavi sonrası görülen TcPO₂ yükselmesinin daha sonraki yıllarda daha da yükselerek devam ettiğini göstermişlerdir. (34)

HBO₂ tedavisinin yaraya etkisi antiödem, antibakteriyel ve iyileşmeyi hızlandırıcı etkidir. HBO₂'in bu etkileri dokuda yüksek basınçta çözünen oksijenin etkinliği prensibine dayanır.

Hunt ne Niinikoski yara iyileşmesinin oksijene bağlı bir proses olduğunu, hayvan deneylerinde TcPO₂ çalışmaları ile göstermişlerdir. Sheffield ilk olarak kronik doku hipoksisinin HBO₂ ile düzelebileceğini göstermiştir. Diyabetik ayağın ana problemlerinden olan iskemi, HBO₂ tedavisi ile düzelmektedir. HBO₂ tedavisi sırasında yapılan TcPO₂ ölçümlerinde, hipoksik olan yara bölgesinde oksijen seviyesi 500 mmHg'ya kadar çıkmaktadır. Balin yara iyileşmesinin hipoksik şartlarda (pO₂: 5-8 mmHg) durduğunu ve hipoksinin düzeltilmesi ile (pO₂: 130 mmHg) yeniden başladığını göstermiştir. Yeni damar oluşumu için gerekli olan hipoksi ise günde tek seans HBO₂ ile oluşturulan hiperoksiden

sonra devam edeceği için engellenmemiş olur. Böylece yaratılan oksijen gradienti, yara iyileşmesi için gerekli olan yeni damar oluşumunu, fibroblast proliferasyonunun, kollagen üretimi artışını sağlar. Hücresel düzeyde ise kollagen sentezinde önemli bir basamak olan prolin ve lizin hidrosilasyonunda görevli olan pirolin hidrosilazın etkinliği hiperoksik şartlarda artar. Anjiyogenesis, fibroblast aktivitesi ve kollagen sentezi için oksijen varlığı şarttır. Anjiyogenesis için yara bölgesindeki hipoksi, laktat yükselmesi, pH düşüklüğü uyarıcıdır. Ancak hipoksinin devam etmesi durumu bu stimülasyonun yara iyileşmesine ve anjiyogenesisin sürmesine izin vermez. Yara bölgesinde artmış olan laktat seviyesi de makrofajlardan anjiyogenesisi uyaran faktörlerin salgılanmasına yardım eder. Bu durumda, laktat seviyesini değiştirmedeği gösterilen HBO2 tedavisi bozulmuş olan yara iyileşmesi prosesini optimal düzeye getirir.

HBO'nun antibakteriyel etkileri 1.3 ATA üzerinde başlamaktadır. Aerob ve anaerob bakteriler üzerinde bakterisitik ve bakteriyostatik etkileri vardır. Etkisini oksido-redüksiyon potansiyellerini artırarak gösterir. Böylelikle bakterilerde üreme protein ve nükleik asit sentezinin inhibisyonu olur. Zorunlu anaeroblar üzerine bakterisitik etkileri serbest oksijen radikalleri yardımı ile gerçekleşir ve bakteri lipid membranlarında meydana gelen peroksidasyon anaerob bakterinin ölümüyle sonuçlanır. Oksidatif bakteri öldürülmesinde önemli rolü olan süperoksit enzimi yüksek oksijen konsantrasyonunda (30-40 mmHg üzerinde) çok daha hızlı çalışır. HBO2 tedavisi ile PMN'lerde miyeloperoksidaz sistemi aktive olur. Diyabetiklerde sık rastlanan, hastane enfeksiyonu özelliği gösteren ve tedaviye oldukça dirençli pseudomonas ve stafilokok enfeksiyonlarının eradikasyonu HBO2 ile kolaylaşır.

HBO2 tedavisi sırasında oluşan vazokonstrüksiyon, kapiller kan basıncını düşürerek vasküler permeabilite artışını azaltır. Sonuç olarak transkapiller sıvı geçişi azalarak ekstrasvasküler sıvı rezorpsiyonu hızlanır böylece gelişen ödemin gerilemesine neden olur. Bu ise hipoksinin önlenmesine katkı sağlar.

Hiperbarik oksijenin diyabetik ayakta klinik olarak kullanımı 1970'lerden itibaren bazı araştırmacı ve klinisyenlerin tedavi sonuçlarını yayınlamaları ile başlamıştır.

1993-1995 yılları arasında Faglia, Oriani, Favales(*Diabetes Care*, volume 19, number 12, December 1996) 68 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; 35 hastaya HBO2 uygulanmış, 33 hasta ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Tedavi grubundan 3 hastaya (ikisi dizüstü, biri dizaltı) ; kontrol grubundan 11 hastaya (dördü dizüstü, yedisi dizaltı) majör ampütasyon uygulanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların ayak dorsalinden yapılan transkütan oksijen ölçümleri de anlamlı şekilde artmıştı.

Oriani ve arkadaşlarının bir başka diyabetik ayak serisinde 1983-1987 seneleri arasında 62'si HBO2 grubu, 18'i kontrol grubu olmak üzere 80 hasta tedavi edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları da; HBO2 grubunda 59 iyileşme, 3 (%4.8) ampütasyon, kontrol grubunda ise 12 iyileşme 6 (% 33.3) ampütasyon olarak bilinmektedir. ($p < 0.05$)

Oriani ve arkadaşlarının 1990-93 yılları arasındaki hasta serilerinde ise 54 hasta HBO2 ve 61 hasta kontrol grubu olarak toplam 115 hasta sunulmuştur. HBO2 grubunda 47 hasta iyileşmiş, 7 (%12.9) hastaya ampütasyon uygulanmıştır. Kontrol grubunda ampütasyon geçiren hasta sayısı 20 dir. (%32.7) ($p < 0.05$)

Baroni ve arkadaşlarının 26'sı HBO2 ve 20'si kontrol grubu olan hasta serisinde; tedavi edilenlerde 24 iyileşme 2 ampütasyon, kontrol grubunda ise 2 iyileşme 8 ampütasyon ve 10 hastada değişiklik saptanmamıştır. ($p < 0.05$) (63)

HBO2 ve kontrol grubunda yaş, obezite, cinsiyet, hipertansiyon, lipid-lipoprotein düzeylerinin tedavi sonuçlarını etkilemediği görülmüştür.

Çalışmamızda iki grup arasında TcPO2 ve TcPCO2 ölçümleri karşılaştırıldığında HBO2 grubu lehine olarak TcPO2 değerlerinde anlamlı yükselme, TcPCO2 değerlerinde anlamlı düşme saptanmıştır.

Diyabete ve periferik damar bozukluğu olan hastalarda risk faktörlerinin kontrol altına alınması ve hastaların eğitimi oluşan bir yarayı tedavi etmekten daha kolay ve ucuzdur. Yara tedavisinde alternatifler halen araştırılmaya devam etmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisinin diğer tedavi yöntemleriyle beraber uygulanmasının hastalığın seyrini objektif olarak etkilediği aşikardır. Hiperbarik oksijen tedavisi esnasında transkütan oksimetri ölçümü kullanılması tedavi kalitesinin kontrolü ve tüm hastaların prognozunun takibi için geçerli bir metod olarak görünmektedir.

7 - SONUÇ

Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan diyabete ve periferik damar hastalığına bağlı yaraların tedavi protokolünün belirlenmesinde ve takibinde transkütanöz oksijen ve CO₂ değerleri önemli bir kriterdir. HBO2 tedavisinin bu hastalarda uygulanması;

- 1.Ampütasyonun engellenmesi veya seviyesinin düşürülmesi,
- 2.Diğer medikal ve cerrahi tedavilerin etkinliğinin artırılması,
- 3.Her iki ayakta uzun süreli koruyucu etki sağlaması açısından önemlidir.

Tedavinin transkütanöz oksijen ve CO₂ ölçümleriyle takibi diğer yöntemlere göre kullanımının kolaylığı, ucuzluğu ve komplikasyonlarının azlığı nedeniyle tercih nedenidir.

8 - ÖZET

Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan diyabet ve periferik damar bozukluğuna bağlı iyileşmeyen yarası olan hastalarda tedavi etkinliğinin transkütan oksijen ve CO₂ ölçümleriyle takip ve değerlendirilmesinin araştırıldığı bu çalışma 1997 - 1999 yılları arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deniz ve Sualtı Hekimliği servisinde tedavi gören 40 hasta üzerinde yapılmıştır. Bunlardan 30 tanesi HBO₂ ile tedavi edilmiş diğer 10 tanesi HBO₂ tedavisi uygulanmadan diğer yöntemlerle tedavi edilmiştir.

Hastalar değerlendirmeye alınırken tedavi ve kontrol grubundaki hastaların genel özellikleri (yaş, cinsiyet, hastalık süresi) , risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, obezite, lipid-lipoprotein yüksekliği) karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($p > 0.05$).

Tedavi grubundaki hastalarda başlangıç, 15.seans, 30.seanslarda TcPO₂ ve TcPCO₂ lm yapılmış ve ve tüm değerler karşılaştırılmıştır. Buna göre; TcPO₂ için tedavi öncesi ile 15.seans, 15.seans ile 30.seans, tedavi öncesi ile 30.seans karşılaştırıldığında hepsinde yükselme yönünde anlamlı bir farklılık saptanmıştır. ($p < 0.05$) TcPCO₂ için; tedavi öncesi ile 15.seans ölümleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış ($p > 0.05$). Tedavi ncesi ile 30.seans, 15.seans ile 30.seans arasında ise azalma yönünde anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$)

Tedavi grubundaki hastaların tedavi sonuçları iyileşme, minör ampütasyon, majör ampütasyon, değişiklik yok şeklinde sınıflandırılmış ve bu gruplarda TcPO₂ değerlerindeki değişiklikler ayrı ayrı karşılaştırılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir; Değişiklik olmayan ve majör ampütasyona giden vakalarda tedavi öncesi sonrası TcPO₂ değerlerinde anlamlı bir artma tespit edilememiştir ($p > 0.05$). İyileşen ya da minör ampütasyon uygulanan vakalarda tedavi sonrası TcPO₂ değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir yükselme saptanmıştır. ($p < 0.05$)

Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan diyabete ve periferik damar hastalığına bağlı yaraların tedavi protokolünün belirlenmesinde ve takibinde transkütanöz oksijen ve CO₂ değerleri önemli bir kriterdir.

9 - İNGİLİZCE ÖZET

This study was performed at GATA Haydarpaşa Training Hospital, Sea and Underwater Medicine Service between the years 1997 to 1999. We searched therapeutic efficiency of HBO2 therapy by measuring TcPO2 and TcPCO2 in patients who had wounds caused by diabetic and periferic vascular insufficiency. There were 40 cases in our study thirty of them were the study group who had treated with HBO2 and ten of them were the control group who had treated with therapeutic regimens without HBO2.

There were no significant difference between the risc factors (age, sex, duration of sickness, tobacco, hypertension, obesity and hiperlipidemia) of two groups. ($p > 0.05$)

Measurements of TcPO2 and TcPCO2 were made at the beginning, 15th period and 30th period of the study in therapy group. We detected a significant increase at TcPO2 while the duration of therapy was increasing. ($p < 0.05$) There were no significant difference for TcPO2 between before therapy and 15th period measurements ($p > 0.05$). By the way, a significant decrease was found between before therapy and 30th period, and also 15th period and 30th period. ($p < 0.05$)

Result of treatment were classified as minor amputation, major amputation, no change and succesfully treated. Also we compared TcPO2 measurements in this patients we didn't find a significant increase in TcPO2 results of major amputation and no change. ($p > 0.05$)

We found a significant increase in TcPO2 measurements of minor amputation and succesfully treated group after therapy ($p < 0.05$)

TcPO2 and TcPCO2 measurements were important in diagnostic and therapeutic features of wounds due to diabetes and periferic vascular insufficiency.

9 - KAYNAKLAR

- 1- Çimşit, M.: Hiperbarik oksijenin kullanım alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon özel sayısı, Cilt:2, Sayı:1, 8-15, 1984
- 2- Kindwall, E. P.: A history of hyperbaric medicine. In: Hyperbaric Medicine Practice. Ed: Kindwall, E. P., Best Publishing Company. Arizona, 2-16, 1995.
- 3- Davis, J. C., Hunt, T. K.: Hyperbaric Oxygen Therapy, preface and background, Undersea Medical Society Inc., Maryland 1977.
- 4- Marks, N, Datte, K, Lahjta, K.: Prolidase activity in sciatic nerve. J.Neuro.Chem. 17:53-63,1970
- 5- Behnke, A. R.: A Brief History of Hyperbaric Medicine, Hyperbaric Oxygen Therapy, Ed: Davis, J. C., Hunt, T. K., Undersea Medical Society Inc., 3-10, Maryland 1977.
- 6- Hammerlund, C.: The physiologic effects of hyperbaric oxygen, In: Hyperbaric Medicine Practice Ed: Kindwall E., Best Publishing Company., 17-32, Arizona 1995.
- 7- Grim, P. S., Gottlieb, L. J., Boddie, A., Batson, E.: Hyperbaric Oxygen Therapy. Jama. Vol 263, No: 16, 2216-2220, 1990.
- 8- Jensen, J. A, Hunt, t. K., Scheuentuhl, H., et al.: Effect of lactate, pyruvate and pH on secretion of angiogenesis and mitogenesis factors by macrophages. Lab. Invest 54:574-578, 1986.
- 9- Nachum, Z., Reissman, P., Dolberg, S., Melamed, Y.: Hyperbaric Oxygen for purpura fulminans. Proceedings of the 15th Meeting of the E.U.B.S. Ed: Bitterman, N., Lincoln, N., 254-257, Eilat 1989.
- 10- Çimşit, M.: Hiperbarik Oksijen Tedavisi. Sendrom.Yıl: 2, Sayı: 6, 67- 69, 1990.
- 11- Hunt, T. K., Niinikoski, J., Zederfeldt, B. H., Silver, I. A.:Oxygen in Wound Healing Enhancement: Cellular effect of oxygen, Hyperbaric oxygen therapy, Ed: Davis, J. C., Hunt, T. K., Undersea Medical Society Inc, 111-122, Maryland 1977.
- 12- Park, M. K., Muhvich, K. H., Myers, R. A., Marzella, R.: Effects of Hyperbaric oxygen in infectious Diseases: Basic Mechanisms. Hyperbaric Medicine Practice, Ed: Kindwall, E. P., Best Publishing Company, 141- 171, Arizona 1995.
- 13- Hohn, D. C.: Oxygen and Leukocyte Microbial Killing, Hyperbaric Oxygen Therapy, Ed: Davis, J. C., Hunt, T. K., Undersea Medical Society Inc., 101-110, Maryland 1977.
- 14- Ramachandran, G. N.: Stereochemistry of collagen. International Journal of peptide and protein research 1988; 31:1-16.

- 15- Akpir, K.: Karbon monoksit zehirlenmesi ve anaerobik infeksiyonların tedavisinde Hiperbarik oksijenizasyon, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik oksijenizasyon sempozyumu özel sayısı, cilt: 2, sayı: 1, 32-36, 1984
- 16- Meyers, R. A. M., Thom, S. R.: Carbon monoxide and cyanide poisoning. In: Hyperbaric Medicine Practice Ed: Kindwal, E., Best Publishing Company.343-372, Arizona 1995
- 17- Bakker, D. J., Niinikoski, J.: Chronic Hyperbaric Oxygen Therapy Indications Final Report. 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Reports and Recommendations. Ed: Wattel F., Mathieu, D. 71-86, Lille (France) 1994.
- 18- Oriani, G.: Acute indications of HBO2 therapy: Final report. 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Reports and Recommendations. Ed: Wattel F., Mathieu D.: 45-55, Lille (France) 1994.
- 19- Davis, J. C., Dunn, J. M., Heimbach, R. D.: Hyperbaric Medicine: patient selection, treatment procedures, and side effects. In Problem Wounds: The role for oxygen. Eds: Davis, J. C., Hunt, T. K. Elsevier Science pub. 225-235.,New York 1988
- 20- Kindwall, E. P.: Clinical Hyperbaric Oxygen Therapy. In: The Physiology and Medicine of Diving. Ed: Bennett P. B. Saunders Company. London, 542-562, 1993
- 21- Colwell AJ, Lyons JT: New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis and thrombosis in DM. In: Diabetic Foot, Ed: Levin ME., Mosby Year Book Inc 5th ed., St.Louis, p: 79-115, 1993
- 22- Chait A, Bierman EL, Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes. In: Joslin's Diabetes Mellitus. Ed: Kahn CR., Lea-Febiger. 13th p: 648-661, 1994
- 23- Jarret RJ, Keen H., Diabetes, hyperglycaemia and arterial disease. In: Complication of Diabetes. Eds: Keen H, Edward A. Publishers Ltd. 2nd ed., p: 179-203, 1982
- 24- Levin ME, Pathogenesis and management of diabetic foot. In: Diabetic Foot, Ed: Levin ME, Bowker JH., Mosby Year Book Inc, 5th ed., St.Louis, p: 17-60, 1993
- 25- Robbins SL., Kumar V., Cotran RS., Kan damarı hastalıkları, Basic Pathology. Çev.Ed: Çevikbaş U., Nobel ve Yüce Kitabevi, İstanbul. s: 277-304, 1994
- 26- Winocour DP., Watala C., Perry DW., Membrane fluidity is related to extent of glycation of proteins, but not to alterations in the cholesterol to phospholipid molar ratio in isolated platelet membranes from diabetic subjects. Thromb. Haemost. 67(5):567-571, 1992
- 27- Ledet T., Rasmussen LM., Cellular mechanisms of diabetic large vessel disease. In: International Textbook of DM, Eds: Albert KG, Keen H, and Zimmet. John Wiley & Sons Ltd. p: 1435-1446, 1992
- 28- Robbins SL., Kumar V., Cotran RS., Akut ve kronik inflamasyon, Basic Pathology. Çev. Ed: Çevikbaş U., Nobel ve Yüce Kitabevi, İstanbul. s: 25-46, 1994

- 29- Robbins SL., Kumar V., Cotran RS., Onarım: hücre büyümesi, rejenerasyon ve yara iyileşmesi, Basic Pathology. Çev. Ed: Çevikbaş U., Nobel ve Yüce Kitabevi, İstanbul. s: 47-60,1994
- 30- Irwin ST., Gilmore J., McGrann S., Blood flow in diabetics with foot lesions due to small vessel disease. Br. J. Surg. Vol: 75, p: 1201-1206, december 1988.
- 31- Komado T., McMillan DE., et al. Lowered membrane fluidity of younger erythrocytes in diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice. Elsevier Science Publishers B.V. 16: 1-6 1996
- 32- McMillan ED., The role of the diabetic erythrocyte in the development of microvascular disease. In: Complications of DM. Ed: Draznin B., Melmed S., Inc. New York. p:49-58, 1989
- 33- Watalo C., Witas H., Olszowska L., The association between erythrocyte internal viscosity, protein non-enzimatic glycosylation and erythrocyte membrane dynamic properties in juvenile diabetes mellitus. Int. J. Exp. Path. Vol: 73, p: 655-663, 1992
- 34- Winocour DP., The role of platelets in the pathogenesis of diabetic vascular disease. In: Complications of DM. Ed: Draznin B., Alan R. Liss Inc. New York. p: 37-47, 1989
- 35- Logerfo FW., Gibbons GW., Vascular disease of the lower extremities in DM: etiology and management. In: Joslin's DM. Ed: Kahn CR., Lea-Febriger, 13th ed., p: 970-975, 1994
- 36- Williamson RJ., Chang K., Frangos M., et al. Hyperglysemic pseudohypoxia and diabetic complications. Diabetes, vol: 42, p: 801-813, June 1993
- 37- Robbins SL., Kumar V., Cotran RS., Pankreas, Basic Pathology. Çev. Ed: Çevikbaş U., Nobel ve Yüce Kitabevi, İstanbul. s: 569-588, 1994
- 38- Edmonds ME., Watkins PJ., Diabetic Foot. In: International Textbook of DM, Eds: Albert KGMM., DeFronzo RA., and Zimmet. John Wiley & Sons Ltd., p: 1535-1548, 1992
- 39- Bostancı N., Şeker hastalığının tarihçesi. Bateş Dağıtım. S:1-7 İstanbul 1977
- 40- Warram JH., Rich SS., Krolewski AS., Epidemiology and genetics of DM. n: Joslin's DM. Ed: Kahn CR., Weir GC., Lea-Febiger, 13th ed., p: 201-215, 1994
- 41- Hatemi H., DM ve endokrin pankreas hastalıkları, İç Hastalıkları. Ed: Öbek A., Güneş Kitabevi, Bursa 1.bölüm, s: 46-90, 1990
- 42- Reiber FC., Epidemiology of diabetic foot. In: Diabetic Foot. Ed: Lewin ME., Mosby Year Book Inc, 5th ed., St. Louis, p: 1-15, 1993
- 43- Bostancı N., Kalıtım ve şeker hastalığı, Şeker Hastalığı, Bateş Dağıtım. s: 9-26, 1977
- 44- Granner DK, Pankreas ve GI traktus hormonları, Harper's Biyokimya. Çev:Ersöz B., Barış Kitabevi, 52.bölüm, s: 666-682, 1993
- 45- Bostancı N., Diyabetin Fiziopatolojisi, Şeker Hastalığı. Bateş Dağıtım. s: 33-56, 1977

- 46- Brownlee M., The role of nonenzymatic glycolysilations in the pathogenesis ofv diabetic angiopathy. In: Complications of DM. Ed: Draznin B., Melmed S., Alan R.Liss. Inc: New York p: 9-17, 1989.
- 47- Jain SK., Hyperglycemia can cause membrane lipid peroksidation and osmotic fragilityhuman red blood cells. J. Biol. Chem. 264(35): p: 21340-21345, December 1989.
- 48- King GL., Banskota NK., Mechanisms of diabetic microvascular complications. In: Joslin's DM. Ed: Kahn CR., Weir GC., Lea-Febiger, 13th ed., p: 631-643, 1994
- 49- Sarivastava SK., Ansari NH., Lin S., et al. The effects of oxidants on biomembranes and cellular metabolism. Molecular and celluler Biochemistry. Kluver Academic Publishers printed in the Netherlands. p: 149-157, 1989
- 50- Simmons DA., Pathogenesis of diabetin neuropathy. In: Joslin's DM. Ed: Kahn CR., Weir GC., Lea-Febiger, 13th ed., p:665-686, 1994
- 51- Thomas DK., Diabetic neuropaty: epidemiology and pathogenesis. In: Chronic Complications of Diabetes, Ed: Pickup JC., Williams G., Blackwell Scientific Publications, Oxford p: 101-112, 1992
- 52- Ward JD., Diabetic neuropaty. In: International Textbook of DM, Eds: Albert KGMM., DeFronzo RA., and Zimmet. John Wiley & Sons Ltd., p: 1385-1410,1992
- 53- Greene AD., Feldman LE., Stevens L., Neuropathy in diabetic foot: new concepts in etiology and treatment Ed: Lewin ME., Mosby Year Book Inc, 5th ed., St. Louis, p: 153-149,1993
- 54- Mullarkey JC., Brownlee M., Biochemical basis of microvascular disease. In: Chronic Complications of Diabetes, Ed: Pickup JC., Williams G., Blackwell Scientific Publications, Oxford p: 20-32, 1992
- 55- Walker DJ., Viberti CG., Pathophysiology of microvascular disease: an overview. In: Chronic Complications of Diabetes, Ed: Pickup JC., Williams G., Blackwell Scientific Publications, Oxford p: 11-19, 1992
- 56- Hanssen KF., The determinants of microvascular complications in diabetes: an overview In: Chronic Complications of Diabetes, Ed: Pickup JC., Williams G., Blackwell Scientific Publications, Oxford p: 3-10, 1992
- 57- Breuer WM., Berger M., Transcutaneous oxygen measurements in type 1 diabetic patients for early detection of functional diabetic microangiopathy. EUROPEAN Journal of Clinical Investigation, 18: p: 454-459, 1988
- 58- Karadeniz Ş., Ovalı T., Öngör E., Diyabetolojiye giriş. Ed: Dinççağ N., Fatih ofset. İstanbul. 2.baskı, s: 117-126, 1996

- 59- Deckert T., Borch-Johnsen K, Grenfell A., Epüdemüology and netural History of diabetic nepropathy. In: Chronic Complications of Diabetes, Ed: Pickup JC., Williams G., Blackwell Scientific Publications, Oxford p: 139-145, 1992
- 60- McEnery WK., Gilula AL., Imaging of the diabetic foot. In: Diabetic Foot, Ed: Levin ME, Bowker JH., Mosby Year Book Inc, 5th ed., St.Louis, p: 341-364, 1993
- 61- Satman İ., Diyabetik nefropati ve takibinde kullanılan testler. Diabetolojiye giriş. Ed: Dinççağ N., Fatih ofset. İstanbul. 2.baskı, s: 110-117, 1996
- 62- Viberti G., Wiseman JM., Pinto RJ., Diabetic nephropathy. In: Joslin's DM. Ed: Kahn CR., Weir GC., Lea-Febiger, 13th ed., p:665-686, 1994
- 63- Yagi H., Okadome K., Fukuda A., Therapy for problem wounds of ischemic limb with HBO2. Proceedings of the XV th Annual Meeting of EUBS, p: 211-217, 1990
- 64- O'neal WL., Surgical pathology of the foot and clinicopathologic correlations. In: Diabetic Foot. Ed: Levin ME, Bowker JH., Mosby Year Book Inc, 5th ed., St.Louis, p: 457-491, 1993
- 65- Boulton A., The diabetic foot. In: Diabetes Clinical Management. Ed: Tatarsal RB., Churchill Livingstone, p: 293 - 306, 1990
- 66- Bowker J, Conti FS, The diabetic foot, In: American Academy of Orthopaedic Surgeons Monograph Series. Ed: John EM., Library of Congress Catalog, card number 95
- 67- Keyser EJ., Diabetic wound healing and limb salvage in an outpatient wound care program. Southern Medical Journal, vol: 86, No: 3, p:311-317, March 1993
- 68- Durham JR., Matthew LL., Impact of Magnetic Resonance Imaging on the management of diabetic foot infections. The American Journal of Surgery vol:162,p: 150-154, August 1991
- 69- Edmonds EM., Foster MVE., Chronic Complications of Diabetes. In: Chronic Complications of Diabetes, Ed: Pickup JC., Williams G., Blackwell Scientific Publications, Oxford p: 231-241, 1992
- 70- Robbins SL., Kumar V., Cotran RS., Hücre zedelenmesi ve adaptasyon, Basic Pathology. Çev. Ed: Çevikbaş U., Nobel ve Yüce Kitabevi, İstanbul. s: 3-24, 1994
- 71- Rendell M., Bamisedun O., diabetic cutaneous microangiopathy. The American Journal of Medicine. Vol: 93, p: 611-618, 1992
- 72- Habershaw G., foot lesions in patients with diabetes: cause prevention, and treatment. In: Joslin's DM. Ed: Kahn CR., Weir GC., Lea-Febiger, 13th ed., p:962-969, 1994
- 73- Bono JV., Roger JD., Surgical arthrodesis of neuropathic foot. Clinical Orthopaedics and Releated Research no: 296. JB. Lipincott Company, p: 14-20 1993

- 74- Knighton DR., Mechanisms of wound healing. In: Hyperbaric Medicine Practice, Ed: Kindwall EP., Best Publishing Company, USA, p:119-139, 1995
- 75- Jalley CT., Little RJ., Infection of diabetic foot. Ed: Levin ME, Bowker JH., Mosby Year Book Inc, 5th ed., St.Louis, p: 181-199, 1993
- 76- Sheffield PJ, Workman WT. Transcutaneous tissue monitoring in patients undergoing HBO₂. In: Huch R, Continuous t.c. blood gas monitoring. Newyork, 655-660, 1983
- 77- Baumberger JP, Goodfriend RB, Determination of arterial oxygen tension in man by equilibration through intact skin. Fed Proc: 10-11, 1951
- 78- Shoemaker WC, Vidigasser D, Physiological and clinical significance of PTCO₂ measurements. Crit Care Med, 9: 689-690, 1981
- 79- Hart GB, Meyer GW, TcPO₂ measured in monoplace hyperbaric chamber at 1,1.5 and 2 atm abs oxygen. J Hyperb Med, 5: 223-229, 1990
- 80- Garcia A, Desola J, TcPO₂ as a quality control method for HBO₂ therapy. In: Maroni A, Oriani G, Proceedings of the 13th annual meeting of the European undersea biomedical society, p: 375-380, 1987
- 81- Pakhomov VI, Partial oxygen tension in the tissues of the lower limbs in patients with occlusive vascular disease after HBO₂. Klin Med 63(10): 73-77, 1985
- 82- Mathieu D, Wattel F, Posttraumatic limb ischemi: prediction of final outcome by tcO₂ mmeasurements by HBO₂. J Trauma 30: 307-314, 1990
- 83- Wattel F, Mathieu D, TcPO₂ measurements . J Hyperb Med. 6:269-282, 1991
- 84- Oriani G, Campagnoli P, Rational use of the TcPO₂ dyring HBO₂. Proceedings of the ninth annual meeting of EUBS, p:189-193, 1993
- 85- Hauser CJ, Shoemaker WC. Use of TcPO₂, regional perfusion index to quantify tissue perfusion in peripheral vascular disease. J Trauma 42: 59-65, 1990