

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYABETİK AYAK ÜLSERİ TANISI İLE NEGATİF
BASINÇLI YARA TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARA
VERİLEN ORAL BESLENME TAKVİYESİNİN
BESLENME DURUMU VE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Duygu PEKMEZCİ

**Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2022**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYABETİK AYAK ÜLSERİ TANISI İLE NEGATİF BASINÇLI
YARA TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARA VERİLEN ORAL
BESLENME TAKVİYESİNİN BESLENME DURUMU VE YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Duygu PEKMEZCİ

**Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aslı AKYOL MUTLU**

**İKİNCİ DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan UNCU**

**ANKARA
2022**

ONAY SAYFASI

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYABETİK AYAK ÜLSERİ TANISI İLE NEGATİF BASINÇLI
YARA TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARA VERİLEN ORAL
BESLENME TAKVİYESİNİN BESLENME DURUMU VE YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Duygu PEKMEZCİ

Danışman: Prof. Dr. Ashi AKYOL MUTLU

İkinci Danışman: Prof. Dr. Hakan UNCU

**Bu tez çalışması 24.11.2022 tarihinde jürimiz tarafından "Beslenme ve
Diyetetik Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.**

**Jüri Başkanı: Prof. Dr. Emine AKAL YILDIZ
Doğu Akdeniz Üniversitesi**

**Üye: Prof. Dr. F. Gülhan SAMUR
Hacettepe Üniversitesi**

**Üye: Prof. Dr. Aylin AYAZ
Hacettepe Üniversitesi**

**Üye: Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK
Gazi Üniversitesi**

**Üye: Doç. Dr. Zeynep GÖKTAŞ
Hacettepe Üniversitesi**

**Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav
Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun
bulunmuştur.**

23 Aralık 2022

**Prof. Dr. Muge YEMİŞCİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü**

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

28 / 12 / 2022

Uzm. Dyt. Duygu PEKMEZCİ

i

“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Aslı AKYOL MUTLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Uzm. Dyt. Duygu PEKMEZCİ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmama önerileriyle katkıda bulunan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Aslı AKYOL MUTLU'ya,

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük emeği bulunan, yaşadığı zor günlere rağmen bilgisi ve tecrübesini paylaşmaktan vazgeçmeyen, her koşulda beni destekleyen çok değerli danışmanım Prof. Dr. Hakan UNCU 'ya,

Hastaların takibinde bana yardımcı olan ve beni yara değerlendirmesi konusunda yönlendiren Doç. Dr. Ömer Arda ÇETİNKAYA'ya,

Çalışma için topladığım kan numunelerinin incelenmesi ve değerlendirilmesi için bana laboratuvarını açan Prof. Dr. Ebru US'a,

Yara doku kültürlerinin değerlendirilmesi hususunda bana yardımcı olan Uzm. Dr. Güle ÇINAR'a,

Yara Bakım Ünitesi'nde çekilmiş yara fotoğrafları ve yara değerlendirme belgeleri ile birlikte yaraların mikrobiyolojik kültürlerini alarak bu çalışmaya önemli katkı sağlayan Hem. Cemile SAZAK ve Hem. Esra ÇELEBİ'ye,

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde katkıda bulunan Doç. Dr. Serdal Kenan KÖSE'ye ve Araş. Gör. Dr. Zeynep YAVUZ'a,

Hastalardan toplamış olduğum numunelerin laboratuvarında uygun şekilde işlenip saklanmasında yardımcı olan Merkez Laboratuvarı çalışanı Biyolog Burcu ÇUHADAR UYSAL'a,

Kan numunelerinde büyüme faktörü ve sitokin kitlerini çalışan İmmünoloji Laboratuvarı çalışanı Laborant Semahat ÖZARMAN'a,

Çalışma süresince bana yardımcı olan Genel Cerrahi Kliniği'ndeki tüm asistan doktor, hemşire, intern ve diğer klinik çalışanlarına,

Hayatım boyunca beni destekleyen sevgili aileme gönülden teşekkür ederim.

ÖZET

Pekmezci, D., Diyabetik ayak ülseri tanısı ile negatif basınçlı yara tedavisi uygulanan hastalara verilen oral beslenme takviyesinin beslenme durumu ve yara iyileşmesi üzerine etkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı Doktora Tezi, Ankara, 2022. Tıbbi beslenme tedavisi uygulamalarının diyabet komplikasyonları üzerindeki etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır. Bu çalışmada, diyabetik ayak ülseri gelişen hastalarda verilecek olan yaraya özgü oral beslenme takviyesinin beslenme durumu, inflamasyon düzeyi ve ayak yaralarının iyileşmesine olan potansiyel katkıları incelenmiştir. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Periferik Damar Cerrahi Bilim Dalı Genel Cerrahi Yara Bakım Ünitesi'nde negatif basınçlı yara tedavisi alan, diyabetik ayak ülseri olan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya toplam 25 hasta katılmıştır, bu hastaların 21'i erkek, 4'ü kadındır. Hastaların diyabet süresi 6-46 yıl arasındadır, yaş aralığı ise 40-80 yıldır. Hastalar kontrol (S=12) ve müdahale grubu (S=13) olmak üzere iki gruba ayrılmış, dört hafta boyunca besin tüketimleri günlük olarak takip edilmiştir. Hastalar için 1496,9-2266,8 kkal/gün arasında enerji içeren diyabetle uyumlu tıbbi beslenme tedavisi planlanmıştır. Kontrol grubuna yalnızca diyabetik tıbbi beslenme tedavisi verilirken, müdahale grubuna diyabetik tıbbi beslenme tedavisinin yanı sıra 14,8 g arjinin, 14,8 g glutamin ve 2,6 g hidroksi-metil-bütirat içeren yaraya özgü beslenme takviyesi verilmiştir. Gruplar arasında enerji ve diğer makro besin ögeleri alım miktarı açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık görülmemesine rağmen, müdahale grubunun protein alımı önemli düzeyde artmıştır ($p<0.05$). Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında albümin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık görüldüğü ($p<0,05$), C-Reaktif protein (CRP) düzeylerinde ise bu farklılığın anlamlıya yakın olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$). Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen CRP, hemoglobin, hematokrit ve sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olduğu ($p<0,05$); lökosit, trombosit ve İnterlökin-6 için ise aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$). Albümin, hematokrit ve sedimentasyon için tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası değerlerin hesaplanan farkı istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Yara değerlendirme skorlarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında her iki grupta azaldığı ve hem kontrol, hem de müdahale grubu içinde önemli bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yara boyutu ölçümlerinin de aynı şekilde her iki grupta tıbbi beslenme tedavisi sonrası azaldığı, yalnızca kontrol grubu için tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası değerler arasında önemli bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Yara değerlendirme skorlarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası hesaplanan farkı gruplar arasında anlamlı düzeye yakın bulunmuştur ($p=0,05-0,10$). Bu sonuçlar, yaraya özgü oral beslenme takviyesinin diyabetik ayak hastalarında bazı inflamasyon göstergelerini düzenleyerek yara iyileşmesine katkı sağlayabileceğine dikkat çekmektedir.

Anahtar sözcükler: Diyabetik ayak ülseri, kronik yara, yara iyileşmesi, oral beslenme takviyesi, tıbbi beslenme tedavisi.

ABSTRACT

Pekmezci, D., Effect of oral nutritional supplement given to diabetic foot ulcer diagnosed and taking negative pressure wound therapy patients' nutritional status and wound healing, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Nutrition and Dietetics Doctorate Program, Doctorate Thesis, Ankara, 2022. The precise influence of medical nutrition therapy on diabetes and its complications is not well-known. In this study, the potential contribution of wound specific oral nutritional supplement on nutritional status, inflammation levels and heal foot wounds in patients with diabetic foot ulcer were investigated. The study was carried out on patients with diabetic foot ulcers who received negative pressure wound treatment at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Peripheral Vascular Surgery, General Surgery Wound Care Unit. A total of 25 patients participated and there were 21 male and 4 female patients. Patients' duration of diabetes was between 6-46 years, and their age range was 40-80 years. The patients were divided into two groups as control (n=12) and intervention group (n=13). Food consumption records were followed for four weeks on daily basis. Diabetes-compatible medical nutrition therapy with 1496,9-2266,8 kcal/day was planned for patients. While the control group received only diabetic medical nutrition therapy, the intervention group received wound-specific nutritional supplement containing 14,8 g arginine, 14,8 g glutamine, and 2,6 g hydroxy-methylbutyrate, in addition to diabetic medical nutrition therapy. Although there was no statistically significant difference in terms of energy and other macronutrient intake between groups, intervention group's protein intake levels were elevated significantly ($p<0.05$). In the control group, a statistically significant difference was found between albumin levels before and after medical nutrition therapy ($p<0.05$), and this difference tended to be significant in C-Reactive protein (CRP) levels ($p=0.05-0.10$). On the other hand, in the intervention group there was a statistically significant difference between CRP, hemoglobin, hematocrit and sedimentation values measured before and after medical nutrition therapy ($p<0.05$). Also the difference tended to be significant for leukocytes, thrombocyte and Interleukin-6 values in the intervention group before and after the medical nutrition therapy ($p=0.05-0.10$). Calculated differences between before and after medical nutrition therapy for albumin, hematocrit and sedimentation were found to be significant between groups ($p<0,05$). Wound assessment scores were lower in both groups before and after medical nutrition therapy, and showed a significant difference in both control and intervention groups ($p<0.05$). Wound size measures were also lower in both groups, but the difference found to be statistically significant for only control group before and after medical nutrition therapy ($p<0.05$). Wound assessment scores' difference between before and after medical nutrition therapy founded to be nearly significant between groups ($p=0,05-0,10$). These results point out that wound specific oral nutritional supplement may contribute to wound healing by regulating some inflammation indicators in diabetic foot patients.

Key words: Diabetic foot ulcer, chronic wound, wound healing, oral nutritional supplement, medical nutrition therapy.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xvi
TABLolar	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç ve Hipotezler	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetin Tanısı, Belirtileri ve Sınıflandırılması	4
2.2. Diyabet Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	7
2.3. Diyabet Komplikasyonları	10
2.3.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar	12
2.3.2. Kronik (Vasküler) Komplikasyonlar	13
2.4. Diyabetik Ayak	31
2.4.1. Diyabetik Ayak Patofizyolojisi	31
2.4.2. Diyabetik Ayak Epidemiyolojisi	35
2.4.3. Diyabetik Ayak Tedavisi	38
2.5. Diyabetik Ayak Ülserlerinin İyileşmesinde Beslenmenin Rolü	41
2.5.1. Yara Fizyolojisi ve Beslenmenin Yara Üzerine Etkisi	41
2.5.2. Makrobesin Ögeleri	44
2.5.3. Mikrobesin Ögeleri	46
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
3.1. Araştırma Evreni ve Örneklem	51
3.2. Araştırma Planı	51
3.3. Hastaların Genel Bilgileri ve Tıbbi Öyküsünün Alınması	54

3.4.	Antropometrik Ölçümler ile Malnütrisyon Riskinin Saptanması ve Değerlendirilmesi	54
3.5.	Tıbbi Beslenme Tedavisinin Planlanması	55
3.6.	Kan Bulgularının İncelenmesi	57
3.7.	Yaraların Değerlendirilmesi	58
3.8.	Yara Kültürlerinin Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi	58
3.9.	Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	59
4.	BULGULAR	60
4.1.	Hastaların Genel Özellikleri ve Tıbbi Öyküleri	60
4.2.	Hastaların Yaşları, Antropometrik Ölçümleri ve Malnütrisyon Riski	66
4.3.	Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisinde Aldıkları Enerji ve Besin Ögesi Miktarları	69
4.3.1.	Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisinde Aldıkları Enerji ve Makro Besin Ögesi Miktarları	69
4.3.2.	Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisinde Aldıkları Mikro Besin Ögesi Miktarları	74
4.3.3.	Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisinde Aldıkları Posa ve Mikro Besin Öğeleri Gereksinimlerinin Karşılama Oranları	78
4.4.	Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Kan Bulguları	81
4.4.1.	Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Biyokimyasal Kan Bulguları	81
4.4.2.	Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Tam Kan Sayımı Bulguları	89
4.4.3.	Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Büyüme Faktörü ve Sitokin Bulguları	95
4.5.	Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Yara Değerlendirme Skorları ve Yara Boyutları	100
4.6.	Hastaların Diyabetik Ayak Ülserlerinin Özellikleri ve Uygulanan Yara Tedavileri	104
4.7.	Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Yara Doku Kültürü Sonuçları	106
5.	TARTIŞMA	108
5.1.	Hastaların Genel Özellikleri ve Tıbbi Öykülerinin Değerlendirilmesi	108
5.2.	Hastaların Antropometrik Ölçümleri ile Malnütrisyon Riskinin Değerlendirilmesi	111

5.3.	Tıbbi Beslenme Tedavisi ile Alınan Enerji ve Besin Ögelerinin Değerlendirilmesi	113
5.4.	Hastalara Uygulanan Tıbbi Beslenme Tedavisinin Kan Bulguları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	119
5.5.	Hastaların Yaralarının Anatomik Yapıları, Uygulanan Cerrahi Tedaviler ve Yara skorlarının Değerlendirilmesi	125
5.6.	Hastaların Yara Kültür Örneklerinin Mikrobiyolojik Açıdan Değerlendirilmesi	127
5.7.	Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri	129
6.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER	131
7.	KAYNAKLAR	138
8.	EKLER	
	EK-1: Etik Kurul Kararı	
	EK-2: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu İzin Yazısı	
	EK-3: Hasta Takip Formu	
	EK-4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
	EK-5: Kullanılan Oral Beslenme Takviyesinin İçeriği ve Kullanım Şekli	
	EK-6: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
9.	ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABI	Ankle Brakial İndeks
ACC	American College of Cardiology (Amerikan Kardiyoloji Koleji)
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
AGE	Advanced Glycation End products (İleri Glikasyon Sonu Ürünleri)
AHA	American Heart Association (Amerikan Kalp Derneği)
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
APG	Açlık Plazma Glukozu
AST	Aspartat Aminotransferaz
BÇ	Baldır Çevresi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMH	Bazal Metabolik Hız
BWAT	Bates-Jensen Wound Assessment Tool (Bates-Jensen Yara Saptama Aracı)
BUN	Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
CRP	C-Reaktif Protein
ÇDYA	Çoklu Doymamış Yağ asitleri
DAG	Diaçilgliserol
DAÜ	Diyabetik Ayak Ülseri
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial (Diyabet Kontrolü ve Komplikasyon Çalışması)
DHA	Dokosahegzanoik Asit
DM	Diabetes Mellitus
DPN	Diyabetik Periferik Nöropati
DR	Diyabetik Retinopati
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi)
ERK	Extracellular signal Regulating Kinase (Ekstraselüler sinyal Düzenleyici Kinaz)
ESPEN	European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (Avrupa Enteral ve Parenteral Beslenme Derneği)

GFAT	Glukozamin-fruktoz-6-fosfat-aminotransferaz
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GLIM	Global Leadership Initiative of Malnutrition (Malnütrisyon Küresel Liderlik Girişimi)
GNRI	Geriatrik Nutrisyon Risk İndeksi
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HMB	Hidroksimetil Bütirat
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (Homeostatik Model Saptaması-İnsülin Direnci)
ICAM	Intracellular Adhesion Molecules (Hücreiçi Adhezyon Molekülleri)
IDF	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IGF-1	Insulin like Growth Factor-1
IL-1β	Interleukin-1 beta
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase (Mitojen Aktive Edilmiş Protein Kinaz)
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Çok Etnik Kökenli Aterosklerozis Çalışması)
MNA	Mini Nutritional Assessment (Mini Beslenme Değerlendirmesi)
MODY	Maturity Onset Diabetes of Youth (Gençlerde Erişkin Başlangıçlı Diyabet)
M.Ö.	Milattan Önce
MRSA	Metisilin Dirençli Staphylococcus Aerous
M.S.	Milattan Sonra
MTHFR	Metil Tetra Hidrofolat Redüktaz
NADPH	Nikotamid Dinükleotid Difosfat
NADPH-oksidaz	Nikotamid Dinükleotid Fosfat Oksidaz
NF-κB	Nükleer faktör-kappa B

NHANES	National Health and Nutrition Survey (Ulusal Beslenme ve Sağlık Çalışması)
NO	Nitrik Oksit
NPWT	Negative Pressure Wound Therapy (Negatif Basıncılı Yara Tedavisi)
NRS-2002	Nutritional Risk Screening-2002 (Nütrisyonel Risk İzlemi-2002)
OAD	Oral Antidiyabetik
O-GlcNAc	O-bağlantılı asetil glukozamin
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
OR	Odds Ratio
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PG	Plazma Glukozu
PKC	Protein Kinaz C
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PNL	Polimorfo Nükleer Lökosit
PPAR-α	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör- α
RAGE	Receptor of Advanced Glycation End Products (İleri Glikasyon Sonu Ürünleri Reseptörü)
RAS	Renin-Anjiotensin Sistemi
RCS	Reactive Chlorine Species (Reaktif Klor Türleri)
RNS	Reactive Nitrogen Species (Reaktif Nitrojen Türleri)
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RR	Relative Risk (Relatif Risk)
SD	Standart Sapma
SYA	Serbest Yağ Asitleri
TBT	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TEF	Thermic Effect of Food (Besinin Termik Etkisi)
TG	Trigliserit
TGF-1	Transforming Growth Factor-1 (Transforme Edici Faktör-1)
TGF-β	Tumor Growth Factor beta (Tümör Büyüme Faktörü beta)
TL	Türk Lirası
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alfa (Tümör Nekroz Faktörü alfa)
TURDEP-I	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-1

TURDEP-II	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-2
TÜBER	Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
USD	Amerikan Doları
ÜOKÇ	Üst Orta Kol Çevresi
VEGF	Vascular Endotel Growth Factor (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü)
WHO/FAO/UNU	World Health Organization / Food and Agriculture Organization / University of United Nations (Dünya Sağlık Örgütü / Gıda ve Tarım Örgütü / Birleşmiş Milletler Üniversitesi)
€	Euro
kg/m²	kilogram/metrekare
kcal/kg/gün	kilokalori/kilogram/gün
g/kg/gün	gram/kilogram/gün
kcal	kilokalori
g	gram
Med	Ortanca
mg	miligram
mmHg	milimetre/civa
ng/mL	nanogram/mililitre
g/dL	gram/desilitre
mg/dL	miligram/desilitre
mg/L	miligram/Litre
U/L	Ünite/Litre
mmol/L	mmol/litre
mm/saat	milimetre/saat
pH	Power of Hydrogen (Asitlik Derecesi)
\bar{x}	Ortalama

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1:	Diyabetin komplikasyonlarının oluşma nedenleri	11
2.2:	Diyabet nedenleri ve ortaya çıkan uzun dönemli komplikasyonlar	15
2.3:	Diyabetik nefropatinin glomerüller üzerindeki etkisi	28
3.1:	Araştırma Planı	53

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1: Diyabet tanı kriterleri	7
2.2: Diyabetik nefropati aşamaları	27
2.3: Diyabetik ayak ülseri oluşumunda risk etmenleri	32
2.4: Diyabetik ayak gelişim aşamaları	33
2.5: Hipermetabolik düzeyde enerji üretimi için gerekli mikrobesein öğeleri ve günlük dozları	47
3.1: Ulna uzunluğuna göre boy uzunluğunun saptanması	54
3.2: Kol çevresi ve baldır çevresinden vücut ağırlığı ölçümü (65 yaş üzeri)	55
3.3: WHO'ya göre BKİ sınıflandırması	55
3.4: Yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık ölçümleri ile WHO/FAO/UNU (1985) formülünden günlük alınması gereken enerjinin hesaplanması	56
3.5: Bazal metabolik hıza yapılan eklemeler	56
4.1: Hastaların cinsiyet, eğitim ve mesleklerinin gruplara göre dağılımı	60
4.2: Hastaların sigara kullanım durumlarının gruplara göre dağılımı	61
4.3: Hastaların diyabet dışındaki diğer kronik hastalıklarının gruplara göre dağılımı	62
4.4: Hastaların ameliyat geçirme durumları ve geçirilen ameliyatların türlerinin gruplara göre dağılımı	63
4.5: Hastaların hastanede yatarken kullandığı ilaçların gruplara göre dağılımı	64
4.6: Hastaların diyabet tedavisinde kullandıkları ilaçların gruplara göre dağılımı	65
4.7: Hastaların hastanede yatış süreleri, diyabet süreleri, HbA1c düzeyleri ile insülin ve oral antidiyabetik dozlarının gruplara göre karşılaştırılması	66
4.8: Hastaların yaş ve antropometrik ölçümlerinin gruplara ve cinsiyete göre karşılaştırılması	68
4.9: Hastaların BKİ ve NRS-2002 skoru sınıflandırmalarının gruplara göre karşılaştırılması	69
4.10: Hastaların tıbbi beslenme tedavilerinde tükettikleri enerji ve makro besin öğelerinin gruplara göre karşılaştırılması	73
4.11: Hastaların tıbbi beslenme tedavilerinde tükettikleri mikro besin öğelerinin gruplara göre karşılaştırılması	77

4.12: Hastaların tıbbi beslenme tedavilerinde tükettikleri posa ve mikro besin öğeleri gereksinimlerinin gruplara göre karşılaştırılması	80
4.13: Kontrol grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında biyokimyasal kan bulgularının grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması	86
4.14: Müdahale grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında biyokimyasal kan bulgularının grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması	87
4.15: Hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesi ile sonrasında biyokimyasal kan bulguları arasındaki farkın gruplara göre karşılaştırılması	88
4.16: Kontrol grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında tam kan bulgularının grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması	92
4.17: Müdahale grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında tam kan bulgularının grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması	93
4.18: Hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında tam kan bulguları arasındaki farkın gruplara göre karşılaştırılması	94
4.19: Kontrol grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında büyüme faktörü ve sitokin bulgularının grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması	97
4.20: Müdahale grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında büyüme faktörü ve sitokin bulgularının grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması	98
4.21: Hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında büyüme faktörü ve sitokin bulguları arasındaki farkın gruplara göre karşılaştırılması	99
4.22: Kontrol grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası yara değerlendirme skorları ve yara boyutlarının grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması	102
4.23: Müdahale grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası yara değerlendirme skorları ve yara boyutlarının grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması	103
4.24: Hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası yara değerlendirme skorları ve yara boyutları farkının gruplara göre karşılaştırılması	103
4.25: Hastaların yaralarının anatomik bölgeleri, yara şekilleri ve yara ameliyatlarının dağılımlarının gruplar arasında karşılaştırılması	105
4.26: Hastaların diyabetik ayak ülseri doku kültürü sonuçlarının her iki grupta tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırılması	107

1. GİRİŞ

Diyabet; insülin salgısı, insülin etkinliğinin yetersizliği veya her ikisinin meydana gelmesi sonucu, kronik hiperglisemi ile birlikte karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında meydana gelen bozulmalarla karakterize edilen, birden fazla etiyojolojiye sahip bir metabolik bozukluk olarak tanımlanmaktadır (1). Diyabet özellikle kan damarlarını ve sinirleri etkiler, ancak etkisi bütün organ sistemleri üzerinde ortaya çıkabilir (2).

Diyabetin uzun dönemli komplikasyonları kendi arasında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır (1, 3). Koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık ve felç makrovasküler komplikasyonlar; nefropati, nöropati ve retinopati ise mikrovasküler komplikasyonlar arasında gösterilmekte olup, diyabetik ayak hem makro hem de mikrovasküler komplikasyon olarak kabul edilmektedir (3).

Diyabetik ayak ülserleri (DAÜ) diyabetin en yaygın ve ciddi komplikasyonlarının başında gelmekte, tüm diyabet hastalarının %15'ini etkilemekte ve ekonomiye yüksek bir mali yük getirmektedir (4, 5). Genellikle periferik nöropati ve periferik vasküler hastalık sonucunda DAÜ ortaya çıkar. Arterlerin tıkanması ve kritik iskemik gelişme riski DAÜ olan hastalarda normalden 5 kat daha fazladır. Ayakta diyabetik ülser görülme sebebi nöropatik, nöroiskemik ya da iskemik olabilir (6).

Diyabetik ayakta ülserasyon oluşumu karmaşıktır ve bu süreç günümüze kadar yapılan çalışmalarda detaylı bir şekilde açıklanamamıştır. Uygulanan tedavilere rağmen bu ülserlerin birçoğu kronik yaraya dönüşmekte ve alt ekstremitte amputasyonu yapılmaktadır. Nitekim bir çalışmada DAÜ olan hastaların %28'ine amputasyon yapılması gerektiği saptanmıştır (7, 8). Bu tarz kronik yaralarda kronik hipergliseminin yanı sıra proinflatuar makrofajlar, sitokinler ve proteazların yara bölgesinde toplanması ile karakterize dirençli inflamasyon durumu da görülmektedir (9). Bu hastalarda ayak enfeksiyonlarına da sıklıkla rastlanır. Enfeksiyonlar önce yüzeysel olarak başlar; tedavi edilemezse kas, tendon ve eklemlere kadar ilerler ve alt ekstremitte amputasyonu zorunlu hale gelir. Travmatik olmayan amputasyonların %60'ı diyabet nedeniyle yapılmaktadır (10). Özellikle cerrahi müdahale uygulanacak hastalarda iyileştirilmiş glisemik kontrolün sağlanması ve podiatrist, diyetisyen, cerrah,

endokrinolog, yara bakım uzmanı, dermatolog, ilk basamak sağlık hizmetleri ve psikososyal bakım hizmetleri gibi alanlarında uzman bir ekibin de olduğu multidisipliner yaklaşımın uygulanması faydalıdır (11).

Yara iyileşmesi; kan pıhtılaşması, inflamasyon, yeni doku oluşumu ve en son dokunun yeniden modellenmesi işlemlerini içeren; plateletler, fibroblastlar, keratinositler gibi kan hücrelerinin eşgüdümlü olarak çalışması ile oluşan karmaşık bir süreçtir. Yaranın onarım aşamalarında dokulardan büyüme faktörleri, sitokinler ve düşük molekül ağırlıklı bileşenler salınmaktadır. Yara bölgesinde anjiogenezi sağlayan vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), yara oluştuktan hemen sonra salınan transforme edici büyüme faktörü (TGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) gibi büyüme faktörleri ile tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-10 (IL-10) gibi sitokinler yaraların iyileşmesinde önemli bir yere sahiptir (12, 13).

Yara iyileşmesi, hücrel iyileşme mekanizmaları ve kemotaksik faktörlerin (büyüme faktörleri ve sitokinler) tamamlanması ile hücrelerin bölünmesi, hareketi ve farklılaşmasını sağlayacak bir ortama ihtiyaç duyar. Bu ortamın sağlanabilmesi için yeterli beslenme elzemdir (14). Yara iyileşmesi süreci aşırı miktarda enerji talep eder; iyileşme işlemi hücre çoğalması, protein sentezi ve enzim aktivitesinde meydana gelen güçlü artış için enerji ve yapıcı substratlar gereklidir. Normalde bu substratlar vücudun enerji depoları ve protein kaynaklarından sağlanır. Ancak yetersiz beslenen kişiler daha yüksek enerji ve protein yoğunluğuna sahip besin veya takviye alımına gerek duyarlar. Malnütrisyonun kısa sürede olsa bile yara iyileşmesine ciddi olumsuz etkileri vardır. Bu nedenle erken tanımlanması ve eksikliklerin yerine konulması önemlidir. Optimal beslenme takviyesinin yara iyileşmesinde önemli olduğu bilinmesine rağmen, bu beslenme takviyesinin türü belirlenememiştir (15). Arjinin, glutamin ve β -hidroksi- β -metilbütirat gibi besin öğelerinin diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde klinik olarak yararlı olduğu bildirilmiştir. Ancak diyabetik ayak ülserlerinde beslenmenin rolü kesin olarak kanıtlanmamıştır (16).

Arjinin stres durumlarında kullanımı artan yarı esansiyel bir amino asittir; kreatin gibi proteinlerin ve poliaminlerin sentezi, T lenfositlerin proliferasyonunun yanı

sıra nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör bir bileşenin önmaddesidir. Glutamin, dolaşımda en fazla bulunan serbest amino asittir, katabolizma durumunda vücutta yeterince sentezlenemediği için elzem hale geçer. Hücresel enerji ve hücre proliferasyonu, nükleik asitlerin sentezi, böbrekte asit baz dengesi ile nitrojen ve karbon metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Bunların yanı sıra bağırsak enterositleri ile bağırsıklık hücrelerinin çoğunluğunda enerji kaynağı olarak kullanılır (17-19). Hidroksi metil bütirat (HMB) ise elzem amino asitlerden lösinin metabolitidir. Bu metabolitin, yağ kütleini azaltarak kas kütleini artırdığı saptanmıştır (11). Çeşitli çalışmalarda, HMB'nin glutamin ve arjinin ile birlikte verildiğinde yara iyileşmesinde ve vücuttaki kas kütleinin korunmasında etkili olduğu belirtilmektedir (11, 20, 21). Yapılan çalışmalarda DAÜ olan hastaların beslenme düzeyleri bozuldukça yaraların şiddetinin arttığı saptanmış ve bu nedenle uygun beslenme desteğinin verilmesi gerektiği bildirilmiştir (16, 19). Bu nedenle, bu çalışmada diyabetik ayak ülseri olan hastalara oral beslenme takviyesi verilmesiyle beslenme durumlarını ve ayak yaralarını iyileştirerek amputasyon riskinin azaltılması hedeflenmiştir.

1.1. Amaç ve Hipotezler

Bu çalışmada; diyabetik ayak ülseri gelişen hastalara verilen glutamin, arjinin ve HMB içerikli oral beslenme takviyesinin beslenme ve inflamasyon durumu ile ilişkili kan bulgularını iyileştirmesi, bu sayede ayak yaralarının tedavi edilmesine katkıda bulunması amaçlanmıştır. Bu amaçlar doğrultusunda aşağıdaki hipotezler kurulmuştur:

Hipotez 1: Diyabetik ayak ülserlerinde glutamin, arjinin ve HMB içerikli oral beslenme takviyesi verilmesi hastaların beslenme ile ilişkili kan bulgularının düzeylerini (albümin, hemoglobin, hematokrit) iyileştirir.

Hipotez 2: Diyabetik ayak ülserlerinde glutamin, arjinin ve HMB oral beslenme takviyesi verilmesi hastaların inflamasyon ile ilişkili bulgularının düzeylerini (albümin, CRP, lökosit, trombosit, sedimentasyon, VEGF-A, IGF-1, IL-1 β , IL-6) iyileştirir.

Hipotez 3: Diyabetik ayak ülserlerinde glutamin, arjinin ve HMB içerikli oral beslenme takviyesi verilmesi hastaların yara değerlendirme skorları ile yara yüzey alanını azaltır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetin Tanısı, Belirtileri ve Sınıflandırılması

Diyabet pankreasta üretilen ve vücutta kan şekerinin düzenlenmesine yardımcı olan insülin hormonunun eksikliği veya hücrelerde yeterli etkinlik gösterememesi sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozulmasına yol açan ve sürekli bakım gerektiren ciddi bir kronik hastalıktır (22, 23). İnsülinin eksikliği ve/veya yetersizliği sonucunda hücrelerin temel enerji kaynağı olan glukoz hücre içine giremez ve enerjiye dönüştürülemez. Kandaki glukoz seviyeleri yükselir (hiperglisemi) ve bu glukozun fazlası böbreklerden süzülerek idrarla birlikte atılır; bu nedenle idrara çıkma sıklığı artar (poliüri) ve vücutta sıvı kaybı meydana gelir. İdrarla oluşan bu sıvı kaybını karşılayabilmek için su içme isteği artar (polidipsi). Vücuttaki glukoz hücrelerde enerji kaynağı olarak kullanılmadığı için açlık oluşur ve yemek yeme isteği artar (polifaji) (24, 25). Bu belirtilerle birlikte yorgunluk, cilt yaralarında geç iyileşme, enfeksiyonlara sık yakalanma, bulanık görme, el ve ayakta karıncalanma ve uyuşma da görülmektedir (25).

Diyabetin tarihçesi 3000 yıl öncesinde Antik Mısır'a kadar uzanmaktadır. Teb bölgesinde 1862 yılında bulunan milattan önce (M.Ö.) 1550 tarihli Ebers Papirüslerinde bahsedilen poliürik sendromun diyabet olabileceği tahmin edilmiştir. Antik Hindistan'da Ayurvedik tıp yasalarında ise detaylı olarak bu rahatsızlığın doğuştan olan ve sonradan gelişen olmak üzere iki tipinden söz edilmiştir (26). Milattan sonra (M.S) 5.-6. yüzyılda Hintli hekim Sushant idrarın fazla atımı ile birlikte idrarda tatlı bir madde bulunduğunu tespit etmiştir. Kapadokyalı Arateus ise bu durumu hastaların vücudunun ve uzuvlarının eriyerek idrara karışması olarak açıklamış ve ilk defa olarak "*diabetes mellitus* (DM)" terimini kullanmıştır. "*Diabetes*" Yunanca'da doğrudan geçiş, "*mellitus*" da bal anlamlarına gelmektedir, bu tanımla idrardan aşırı miktarda glukoz atımına atıfta bulunulmuştur. İbni Sina, Tıbbın Kanunu kitabında diyabet hastalarındaki gangrenleri ve aşırı iştahı tanımlamıştır (26-28). Thomas Willis de 1674 yılında diyabetli hastaların idrarındaki tatlılığın idrardaki şeker miktarının fazla olmasına bağlı olduğunu keşfetmiştir (27).

Diyabetin metabolik kökenli bir hastalık olduğu 18. ve 19. yüzyılda anlaşılmış ve diyabet için çeşitli tedavi planları uygulanmıştır. Fransız hekim Pierre Adolphe Fiorry (1794-1879) vücuttaki fazla şekerin idrar yoluyla atılması nedeniyle hastaların enerji ihtiyacının arttığını, bu nedenle porsiyon miktarlarını artırmaları gerektiğini savunmuştur. Fakat bazı hekimler aşırı enerji alımının diyabetin klinik semptomlarını iyileştirmediğini farketmiştir. Modern diyabetolojinin babası kabul edilen Apollonaire Bouchardart (1809-1886) 1870'de Paris'teki Alman kuşatmasında yapmış olduğu gözlemler sonucu diyabetin tedavisinde şekersiz yiyeceklerin tercih edilmesini önermiştir, bu görüş günümüzde hala geçerliliğini sürdürmektedir. Daha sonra çok düşük enerjili, açlığa varan beslenme tedavileri uygulanmaya başlanmıştır. Bu durum Edward Albert Sharpey Schafer'ın (1850–1935) 1910 ve daha sonra 1916 yıllarında pankreas adacıklarından salgılanan, glukoz metabolizmasını düzenleyen bir hormonu keşfine kadar sürmüştür. Hormona ada kelimesinin Latincesi "insula" kelimesinden köken alarak insülin adı verilmiştir. Frederick Banting ve Charles Best ise 1922 yılında köpek pankreasından insülini ayırtırmayı başarmışlardır. İnsülin tedavisi ilk defa 14 yaşındaki Tip 1 diyabetli Leonard Thompson üzerinde denenmiş ve başarılı olmuştur (27).

Diyabet ortak özelliği hiperglisemi olan otoimmün, metabolik ve genetik bozuklukları temsil eder. Bireysel olarak diyabet yeterli ilaç tedavisinin uygulanması ile birlikte tıbbi beslenme tedavisi, yaşam tarzı ve kişinin kendi başına kan glukozunun sık ölçümüne günlük olarak dikkat edilmesi gereken, yaşam boyu sürecek bir durumdur. Diyabet kendi arasında dört ana gruba ayrılır: Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet türleri (29).

1-Tip 1 Diyabet: Genellikle otoimmün veya diğer nedenlerle pankreasta insülin üreten β hücrelerinin hasarı sonucu ortaya çıkan ve mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan bir diyabet türüdür. Diyabet hastalarının %5-10'unu oluşturur. Genellikle 30 yaşından önce başlar, çocuklarda ve gençlerde görülür. Hiperglisemiye ilişkin bulgular (poliüri, polidipsi, polifaji) aniden ortaya çıkar ve hızlı seyirlidir. Hastalar genellikle normal kiloda veya zayıftır. Ömür boyu insülin kullanımı zorunlu olduğu için insülin bağımlı diyabet olarak da adlandırılır (29-31).

2-Tip 2 Diyabet: İnsülin üreten β hücrelerinin etkinliğinin azalması sonucu oluşan insülin direnci ve dokuların insülin duyarlılığını yitirmesi sonucu ortaya çıkar. Diyabet hastalarının %90-95'lik kısmını Tip 2 diyabetliler oluşturur. Tip 2 diyabet genellikle 30 yaşından sonra görülür, ancak obezite artışına bağlı olarak çocuklarda ve adölesanlarda da sıklıkla görülmeye başlanmıştır. Hastalık genellikle yavaş seyirlidir, diyabete bağlı hiç bir bulgu yıllar boyunca görülmeyebilir. Kalıtım, şişmanlık, yetersiz fiziksel aktivite, ileri yaş başlıca risk etmenleridir. Kan şekeri regülasyonu genellikle diyabetik diyetle ve oral antidiyabetik ilaçlarla sağlanır, her zaman insüline ihtiyaç duyulmaz. İnsülin bağımlı olmayan diyabet olarak da adlandırılır (29-31).

Tip 2 diyabet için başlıca risk etmenlerinin başında;

- Beden kütle indeksinin (BKİ) ≥ 25 kg/m²'nin üzerinde olması,
- Birinci derece akrabalarda diyabet olması,
- Kardiyovasküler hastalık varlığı,
- Hipertansiyon varlığı (Kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması veya hipertansiyon ilacı kullanması),
- Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High density lipoprotein-HDL) kolesterol düzeyinin ≤ 35 mg/dL veya trigliserid düzeylerinin >250 mg/dL olması,
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar,
- Gestasyonel diyabet öyküsü bulunan kadınlar,
- İnsülin direnci ile ilgili klinik durumlar (morbid obezite, akantozis nigrikans vb.) (30-33).

3-Gestasyonel Diyabet: Gebelik sonucu kan şekeri regülasyonunun bozulması sonucu ortaya çıkan diyabet türüdür. Doğumla birlikte düzelir ancak daha sonraki doğumlarda da tekrarlanabilir. Tanı konulması için annelere gebeliğin 24.-28. haftaları arasında 75 g oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılır ve kan şekeri açlıkta, test uygulandıktan sonra 1. ve 2. saatlerde ölçülür. Eğer testlerden herhangi birinde yüksek değer varsa gestasyonel diyabet tanısı konur. Gebelikte gestasyonel diyabeti olan kadınlarda daha sonraki yıllarda Tip 2 diyabet gelişme riski, olmayanlara göre daha fazladır (29, 30, 32).

4-Diğer Spesifik Diyabet Türleri: Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden genetik geçişli diyabet (Maturity Onset Diabetes of Youth-MODY), pankreatit, pankreas kanseri ve kistik fibrozis gibi egzokrin pankreas hastalıkları, organ transplantasyonları sonrası veya edinilmiş immün yetmezlik sırasında kullanılan ilaçlar (kortikosteridler, proteaz inhibitörleri, vb.), ameliyatlar, enfeksiyonlar ve diğer hastalıklar sonucu oluşan diyabetler bu grubun içerisinde yer alır. Tanı konulmuş tüm diyabetlilerin %1-5'ini oluşturur (29, 30, 32, 33).

Diyabet tanısı konulması için açlık plazma glukozu (APG), 75 g'lık OGTT sonrası iki saatlik plazma glukozu ve hemoglobin A1c (HbA1c) değerlerine bakılır. Aşağıdaki tabloda tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo-2.1: Diyabet tanı kriterleri (30, 32, 33).

Açlık plazma glukozu (APG)	≥ 126 mg/dL
OGTT 2. saat PG (75 g OGTT sonrası)	≥ 200 mg/dL
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL + Diyabet semptomları
HbA1c	$\geq \%6.5$

2.2. Diyabet Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Diyabet sürekli büyüyen küresel bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre bulaşıcı olmayan hastalıklar içerisinde kardiyovasküler hastalıklar, kanserler ve solunum yolu hastalıklarından sonra en fazla ölüme neden olan dördüncü hastalık olarak yer almaktadır (34). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) 2021 yılında yayınlamış olduğu Diyabet Atlası'nda dünyada 20-79 yaş aralığında toplam 537 milyon diyabetli birey ve diyabet prevalansının %10,5 olduğunu, 2045 yılında ise bu sayının 783 milyona ve prevalansının %12,2'ye ulaşabileceğini hesaplamıştır. Diyabete bağlı olarak senede 6,7 milyon ölümün gerçekleştiği tespit edilmiştir. Diyabete bağlı sağlık harcamalarının ise 966 milyar Amerikan Doları (USD) olduğu, 2045 yılında bu harcamaların 1.054 milyar USD'ye çıkacağı tahmin edilmektedir. En yüksek diyabet prevalansına sahip ülkeler Çin (140,9 milyon), Hindistan (74,2 milyon) ve Pakistan (33,0 milyon)'dır (35).

Ülkemizde ilki 1998 yılında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) sonuçlarına göre %7,2 oranında diyabetli birey olduğu saptanmıştır. 2010 yılında gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında ise TURDEP-I'e göre %90 artış ile diyabetli birey sayısının %13,7'ye ulaştığı hesaplanmıştır (36). Ancak IDF verilerine göre Türkiye'de 2011'deki diyabetli birey sayısı 3,5 milyon, diyabet prevalansı %8.1 iken; 2021 yılında diyabetli birey sayısının 9 milyon, diyabet prevalansının da %14.5 olduğu tespit edilmiştir (35).

Tip 1 diyabetin oluşumu daha çok otoimmün kaynaklı nedenlere bağlı iken, Tip 2 diyabetin oluşumu çevresel etmenlere bağlıdır. Özellikle sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları Tip 2 diyabet prevalansının giderek artmasına neden olmaktadır. Artan BKİ ve adipozite Tip 2 diyabet gelişiminde en önemli risk etmenlerindedir. Fazla miktarda kırmızı et ve işlenmiş et ürünleri, saflaştırılmış tahıllar ve şeker içeren içecek tüketiminin diyabet oluşum riskini artırdığı, ancak posa ve çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin bir diyetle saflaştırılmamış tahıllar, sebze ve meyveler, kurubaklagiller ve yağlı tohumların tüketiminin diyabet riskini azalttığı belirtilmektedir (37-39). Azalan fiziksel aktivite, televizyon izleme saatlerinin uzaması, vardiyalı çalışma ve sigara kullanımının kilo alımından bağımsız olarak Tip 2 diyabet riskini artırdığı kanıtlanmıştır (37).

Diyabetli kişilerin hastaneye yatış sıklığı diyabeti olmayan kişilere göre daha fazladır. Çin'de yürütülen bir çalışmada hastaneye yatan diyabetli bireylerin yaşının daha büyük olduğu ve yatış nedenlerinin bronşiyal astım, serebrovasküler hastalık, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, diyabete bağlı komplikasyonlar nedeniyle meydana gelen akut metabolik yetmezlikler olduğu belirlenmiştir (40). O'Neil ve ark. (2018) ise diyabetli bireylerde poliklinik ziyaretlerinin %87, hastaneye yatışların %52, kazalar ve acile müraacatların %33 oranında artmış olduğunu bildirmişlerdir (41). Seuring ve ark. (2015) da yapmış oldukları sistematik derlemede orta ve düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde diyabetin sağlık harcamalarının yüksek gelir düzeyine sahip ülkelere göre daha fazla olduğunu tespit etmiştir (42). Amerika'da 1987 yılında diyabete bağlı kişi başına düşen ortalama sağlık harcaması miktarı 2588 USD iken 2000-2001 yıllarında 4205 USD, 2010-2011 yıllarında ise 5378 USD'ye yükseldiği saptanmıştır (43). Ulusal Alternatif Gelecek Enstitüsü'nün hesaplamalarına göre 2015 yılından 2030

yılına kadar diyabet prevalansında toplam %54, diyabet ile ilişkili toplam tıbbi harcamalarda ise %53 artış olması beklenmektedir. Ancak teknolojik ilerlemelerin tahmin edilememesi, kültürel değişiklikler ve insanların sağlıklı yaşama alışkanlıklarına karşı direnç göstermesi gibi durumlar sebebiyle bu artış oranının değişebileceği düşünülmektedir (44). Diyabet aynı zamanda enfeksiyon riskini de artırmaktadır. Korbel ve Spencer (2015) 2006'dan 2011 yılına kadar 10 milyon diyabetlinin acilden kabul edildiğini, bu hastaların %10'unun geliş nedeninin enfeksiyondan kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda diyabetli hastaların diyabetli olmayan hastalara göre enfeksiyon nedeniyle hastanede tedavi edilme eğiliminin iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Yatan 6 milyon diyabetlinin %10'unun enfeksiyon nedeniyle hastanede tedavi gördüğü bildirilmektedir. Diyabetli yatan hastalarda enfeksiyon maliyetinin toplam 48 milyar USD olduğu ifade edilmiştir (45).

Obezitenin diyabet oluşumunda risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Hatta dünyada diyabet ile birlikte obezite epidemisinin artması için "diyabezite" terimi kullanılmaktadır (46). Beden Kütle İndeksi 30- 45 kg/m² arasında değişmekte olan obez Tip 2 diyabet hastalarında BKİ azaldıkça sağlık harcamalarının bu durumla doğru orantılı olarak azaldığı, diyabetik obez bireylerde ise bu farklılığın daha anlamlı düzeyde olduğu tespit edilmiştir (47). Ancak BKİ diyabet riski ile her zaman ilişkili olmayabilir. Taylor ve Holman (2015) Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması kohortunun üçte birinin BKİ'sinin 25 kg/m² olduğu sonucundan yola çıkarak BKİ'leri normal sınırlar içerisinde olan bireylerin kişisel yağ eşliğini geçtikleri zaman Tip 2 diyabet gelişme risklerinin artabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir (48).

İspanya'nın Katalonya bölgesinde 2011 yılında yapılmış bir çalışmada toplam yıllık harcamaların (birinci basamak sağlık hizmetleri, hastaneye yatış, sevkler, kan glukozu izlemi için alınan test stripleri, kan tahlilleri, ilaç tedavileri ve diyaliz) diyabetli hastalarda ortalama 3110,1 Euro (€), diyabetli olmayan hastalarda ise 1803,6 € olduğu saptanmıştır. Glisemik kontrolü iyi olmayan (HbA1c>%7) diyabet hastalarına yapılan harcamaların ortalaması 3296.5 € iken, glisemik kontrolü iyi olan hastalarda (HbA1c<%7) 2848,5 € olduğu belirlenmiştir (49). Portekiz'de diyabete yönelik uygulanan, beslenme, fiziksel aktivite ve ilaç tedavileri ile komplikasyonların önlenmesine yönelik çeşitli branşların (oftalmoloji, kardiyoloji, nefroloji, podoloji, ruh

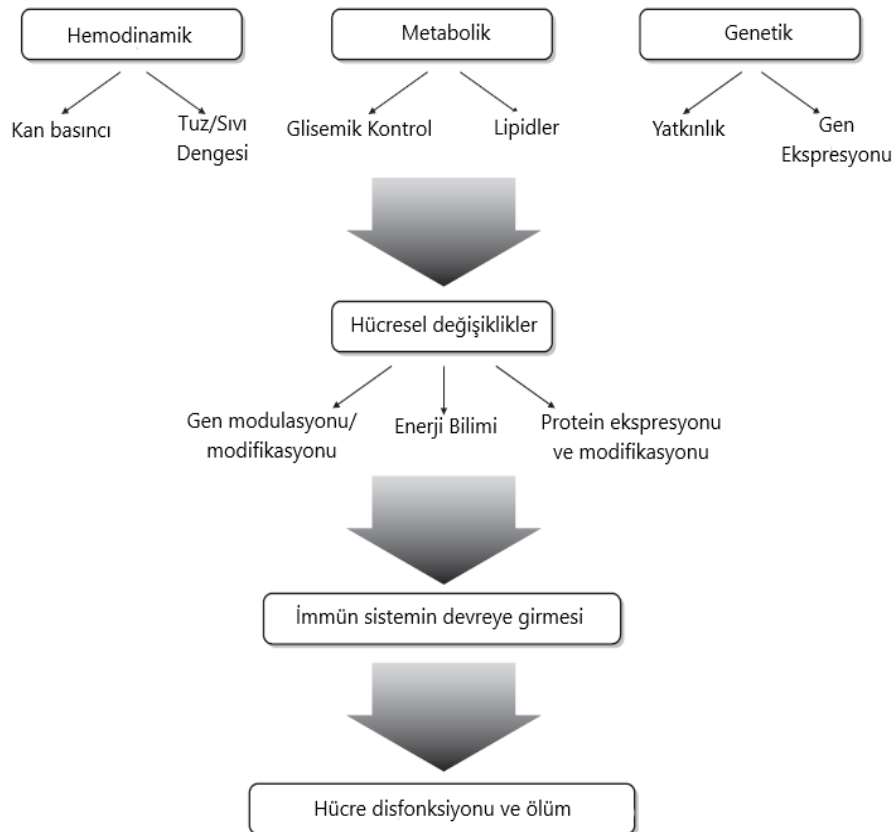
sağlığı, vb.) bir arada hizmet verdiği Entegre Diyabet Bakımı yaklaşımının geleneksel sağlık yaklaşımına göre konsültasyon harcamalarını Tip 1 diyabet hastalarında %21, Tip 2 diyabet hastalarında ise %38 azalttığı saptanmıştır (50).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre diyabetli hastalar için yapılan toplam tedavi ve ilaç maliyeti 2008 yılında 4,5 milyar Türk Lirası (TL) iken 2012 yılında bu rakam 10 milyar TL'ye çıkmıştır. Toplam sağlık harcamalarında diyabete ayrılan harcama payı 2008 ve 2012 yıllarında sırasıyla %16,4 ve %22,6 olarak hesaplanmıştır (34). Ankara'da Başkent Hastanesi'nde 2009 yılında 7095 Tip 2 diyabet hastasının toplam tedavi maliyetinin 11,4-12,9 milyar TL olduğu, bu rakamın Gayri Safi Milli Hasıla'nın yüzde birine karşılık geldiği hesaplanmıştır (51). Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülmüş bir retrospektif çalışmada Tip 1 ve Tip 2 diyabetli 211 hastanın ortalama yıllık maliyetinin 607,4 USD olduğu, komorbiditeler ve komplikasyonlar ile birlikte bu maliyetin arttığı saptanmıştır. Bu ortalama yıllık maliyetin içinde alınan ilaçlar, yapılan tedaviler, hastaneye yatış ve ayaktan tedavi masrafları da yer almaktadır (52). Yürüyen ve ark. (2017) ise glisemik kontrolü iyi olan Tip 2 diyabet hastalarının ($HbA1c < 7\%$) glisemik kontrolü kötü olan hastalara göre ($HbA1c > 7\%$) tedavi maliyetlerinin önemli derecede daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (53).

2.3. Diyabet Komplikasyonları

Diyabet kontrol altına alınmadığı sürece yavaş öldüren bir hastalıktır, ölmeden önce hastalar birden fazla komplikasyon nedeniyle acı çekerler. Retinopatiye bağlı meydana gelen körlük, nefropati sonucu oluşan böbrek yetmezliği, vasküler yetmezlikler nedeniyle yaşanan kalp krizi ve uzuv kayıplarına neden olabilecek iskemi ile nöropati bu komplikasyonların birkaçıdır. Bu komplikasyonlar diyabet hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (54). Çeşitli genetik ve çevresel etmenler inflamasyon, otoimmünite ve strese neden olarak pankreastaki β hücrelerin kütlelerinin ve/veya işlevinin kaybına neden olur ve klinik olarak hiperglisemi ortaya çıkar. Hiperglisemi uzun süre devam ettiği zaman diyabetin tüm tiplerinde aynı komplikasyonlar meydana gelir (55).

Diyabetin tedavisi için geliştirilen antihiperglisemik ajanlar nedeniyle diyabetli bireylerin yaşam süreleri uzamıştır. Diyabet süresi uzadıkça diyabete bağlı komplikasyonların gelişme riski artar; diyabetin kontrol altına alınmaması komplikasyonların daha sık görülmesine neden olur. Bu durum diyabetli bireylerin yaşam kalitesinin bozulmasına yol açar. Akut komplikasyonları önleyerek ve kronik komplikasyonların oluşmasını engelleyerek diyabetli bireylerin yaşam kalitesini artırabilmek mümkündür (56). Komaya neden olabilecek hipoglisemi ve hiperglisemiye bağlı olarak oluşan ketoasidoz, mortaliteyi artıran akut metabolik komplikasyonlardır. Kronik komplikasyonlar ise en fazla yıkıma sebep olan uzun dönemli vasküler komplikasyonlardır (57).



Şekil-2.1: Diyabetin komplikasyonlarının oluşma nedenleri (57).

1982-1993 yılları arasında Tip 1 diyabetli hastalarda gerçekleştirilmiş olan Diyabet Komplikasyonları Kontrol Çalışması'nda (Diabetes Control and Complications Trial-DCCT) yoğun tedavi ve geleneksel tedavinin komplikasyonlar üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Yoğun tedavide günlük üç veya daha fazla insülin enjeksiyonu veya insülin pompası uygulaması yapılmış, glukoz izlemlerini hastaların kendi başına takip etmesi istenmiştir. Geleneksel tedavide ise güvenli asemptomatik kan şekeri kontrolü yapılmıştır. Sonrasında DCCT kohortu ile 1994 yılında gerçekleştirilen Diyabet Müdahalesi ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications-EDIC) gözlemsel çalışmasında yoğun tedavi edilen hasta grubunda geleneksel olarak tedavi edilenlere göre mikrovasküler rahatsızlıkların %35-76 oranında daha az görüldüğü, ortalama HbA1c düzeyinin ise geleneksel tedavi uygulanan grupta %9 iken yoğun tedavi uygulanan grupta %7 olduğu saptanmıştır. Yoğun tedavide üç kat daha fazla hipoglisemi görüldüğü, ancak bunun genel yaşam kalitesi ve bilişsel fonksiyon üzerine olumsuz etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (58). Song ise (2015) diyabetin teşhis edilmiş olduğu yaşı temel alarak eşleştirdiği, genç yaştaki Tip 2 ve Tip 1 diyabet hastalarında gerçekleştirdiği kesitsel gözlemsel çalışmada Tip 2 diyabet grubunda obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile iskemik kalp hastalığı ve nöropati gelişiminin daha sık görüldüğünü tespit etmiştir (59).

2.3.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları hastalarda insülinin yetersizliği sonucu kısa sürede meydana gelen, vasküler olmayan komplikasyonlar olarak tanımlanır. Bu komplikasyonlar hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma ve laktik asidozdur (56, 60).

1-Hipoglisemi: Plazma glukoz düzeyi 70 mg/dL'nin altına inmesi olarak tanımlanır. İnsülin ve oral antidiyabetiklerin fazla alımı veya uygun olmayan zamanlarda kullanılması, az ya da geç yemek yeme, insülin enjeksiyonu ile uyumsuzluk, alkol alımı, aşırı fiziksel aktivite, Addison gibi endokrin hastalıkları hipoglisemi nedenleri arasında gösterilmektedir. Belirtileri baş ağrısı, terleme, titreme, çarpıntı, anksiyete, yorgunluk, bulanık görme, şuur kaybıdır. Ciddi hipoglisemiler hastanın komayla hayatını kaybetmesine neden olabilir (56).

2-Diyabetik ketoasidoz: Genellikle Tip 1 diyabetlilerde görülen hiperglisemi tablosudur. Hiperglisemi yanında ketonemi (vücutta aseton kokusu), ketonüri (idrarda keton atımı) ve metabolik asidoz varlığı ile bu durum ortaya çıkar. İnsülinin düzgün yapılmaması, enfeksiyonlar, stres, gebelik, ilaçlar (steroidler, adrenerjik agonistler, tiyazid grubu diüretikler), endokrin hastalıkları (hipertiroidi, feokrositoma, akromegali), travma ve cerrahi diyabetik ketoasidoz oluşma nedenleri arasında yer alır. İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon, hiperventilasyon, taşikardi, sıcak ve kuru cilt, nefeste aseton kokusu, hızlı ve derin solunum (Kussmaul solunumu) klinik belirtileridir (56).

3-Nonketotik hiperosmolar koma: Tip 2 diyabetiklerde ve yaşlılarda sık görülür. Hastaların %20-25 kadarında diyabet tanısı yoktur. Diyabetik ketoasidoza göre daha yavaş seyirlidir. Hiperglisemi, hiperosmolarite ve dehidratasyon mevcuttur. Plazma kan glukozu 600 mg/dL civarında seyrederek. Yetersiz ilaç ve insülin alımı, akut miyokard enfarktüsü, endokrin hastalıkları ve birçok ilaç bu durumun oluşumuna zemin hazırlayabilir (56).

4-Laktik asidoz koması: Oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. Kan laktik asit konsantrasyonu 5,0 mmol/L üzerinde seyrederek. Kan pH'sı 7,35'ten düşüktür. Hastalarda takipne, hipotansiyon, dehidratasyon, karın ağrısı, letarji, uyku hali, anüri, oligüri, koma gibi belirtiler mevcuttur. Biguanid türü ilaçlara bağlı olarak geliştiği düşünülse de karaciğer, böbrek ve kalp hastalığı gibi nedenlere bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bu komplikasyon gelişmişse öncelikle altta yatan hastalıklar tedavi edilmelidir (56).

2.3.2. Kronik (Vasküler) Komplikasyonlar

Diyabet tedavisinde glukozun hücreler içerisinde kullanılmasını sağlamak kadar hiperglisemiye kontrol altına almak da önemlidir. Diyabetin damar yapısına doğrudan veya dolaylı etkileri hem Tip 1, hem de Tip 2 diyabet hastalarında önemli morbidite ve mortalite etmenlerinin başında gelmektedir (61). Damar fizyolojisinin düzenlenmesi ve hücre homeostazında meydana gelen değişiklikler damar hücrelerinin işlevlerini etkileyerek vasküler komplikasyonlara yol açar. Artan damar geçirgenliği ve hücre apoptozu bu komplikasyonların belirgin özelliğidir. Damar yataklarındaki hücrelerde

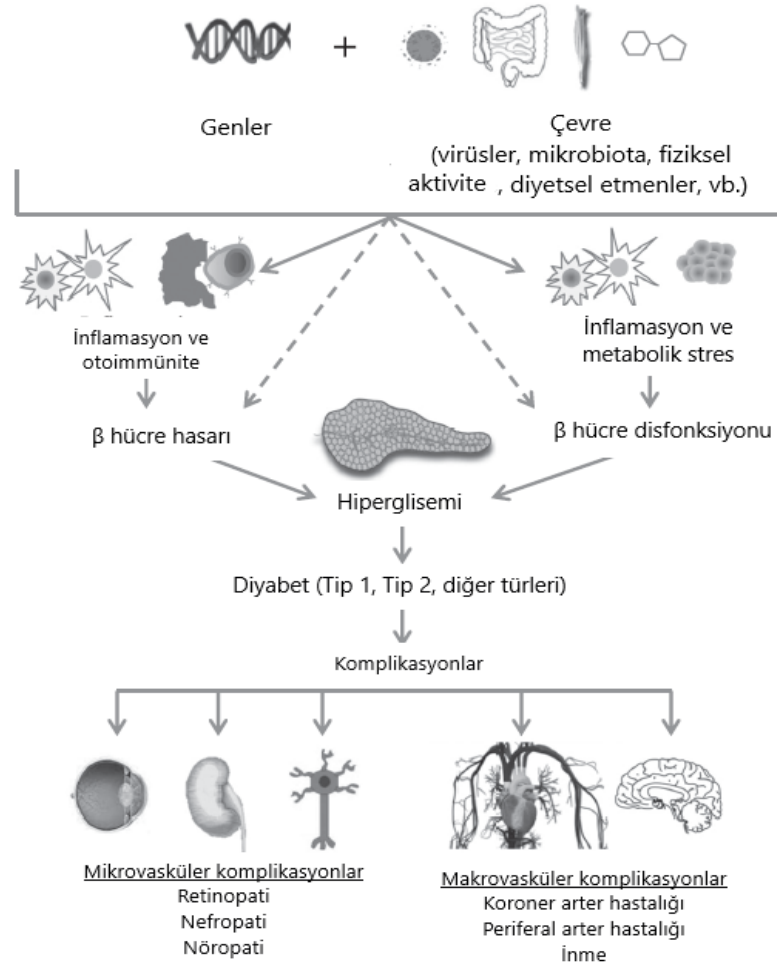
meydana gelen lökosit adhezyonu, aterosklerotik plaklar ve fibröz kapakların oluşumuna katkıda bulunur (62).

Diyabetin damar yapısında meydana getirdiği komplikasyonlar iki şekilde sınıflandırılmıştır; ilki küçük dirençli arterler, arteriyoller ve kılcal damarların etkilediği mikrovasküler komplikasyonlar, ikincisi de tüm vücuda iletimi sağlayan büyük arterlerin etkilendiği makrovasküler komplikasyonlardır (56, 63). Hiperglisemi nedeniyle hücresel mekanizmalarda meydana gelen değişikliklerin tümü damar duvarlarında ve endotel hücrelerinde ortaya çıkmaktadır. Endotel hücreleri damar homeostazında önemli bir yere sahiptir. İşlevsel bir bariyer sağlamanın yanı sıra damar hareketlerinin çeşitli iletilerini ve damar duvarlarının antiplatelet, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve antioksidan özelliklerini de düzenlemektedir. Endotel hücre disfonksiyonu, hem insülin direncinde hem de diyabetin erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (63).

Diyabette hiperglisemik durumun, dokuları moleküler düzeyde nasıl tahrip ettiğini anlamak çok önemlidir. Hücresel düzeyde birçok zarar verici ve kritik sinyalizasyon yolları anormal glukoz toleransından etkilenebilir (64). Bu yollar hipergliseminin toksik etkisine, oluşan metabolitlere ve özel sinyalizasyon yollarının sürekli etkisine bağlı olarak da oluşabilir. Bu yolların belli başlı olanları şu şekildedir:

1. İleri düzey son glikasyon ürünleri oluşumunun artması,
2. Serbest radikaller nedeniyle artan oksidatif stres,
3. Protein kinaz C izoformlarının aktivasyonu,
4. Poliyol yolağına akışın artması,
5. Artan aldoz redüktaz aktivitesi,
6. Hekzoamin yolağına akışın artması (57, 63, 64)

Aşağıdaki şekilde diyabetin meydana geliş nedenleri ve uzun süreli olarak ortaya çıkan komplikasyonlar gösterilmektedir.



Şekil-2.2: Diyabet nedenleri ve ortaya çıkan uzun dönemli komplikasyonlar (55).

1-Serbest radikaller: Serbest radikaller bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren kısa ömürlü, kararsız yapıdaki kimyasal oluşumlardır. Serbest radikaller eşleşmeyen elektronlarını hücrelerden geçirek hücre bileşenlerinde ve moleküllerde oksidatif hasara yol açarlar. Serbest radikaller, reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species-ROS), reaktif nitrojen türleri (Reactive Nitrogen Species-RNS) ve reaktif klorin türleridir (Reactive Chlorine Species-RCS). Mitojenle aktive edilen protein kinaz (Mitogen Activated Protein Kinase-MAPK) ve ekstraselüler sinyal regüle eden kinaz (Extracellular signal regulating kinase-ERK) gibi sinyalizasyon yolları, gen ekspresyonunu değiştirerek süperoksit dismutazla hücre ölümünü tetikler. Yaşlanma, ilaçlar, inflamasyon ve toksisite gibi sebeplerle hücrelerde RNS ve ROS oluşumu artar, bunların temizlenmesi azalır. Bu şekilde prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki

denge bozulur, bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır. Artan RNS ve ROS bileşenleri glukoz oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ile sonuçlanarak hücre hasarını artırır (63, 65). Özellikle erken ateroskleroz döneminde matriks proteoglikanları düşük yoğunluklu lipoproteinleri (low density lipoprotein-LDL) tutarak okside olmalarına yol açar. Okside olan lipoproteinler, çeşitli adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyararak proinflamatuvar özellikli maddelerdir. Bunun sonucunda endotelial disfonksiyon, hiperkoagülabilite ve inflamasyon meydana gelir. Vazodilatör bir madde olan NO salınımının engellenmesinde de ROS oluşumu aynı etkiyi yapmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- α 'nın salınması ile birlikte prokoagülan moleküllerin salınımı ve ekspresyonu uyarılırken, antikoagülan maddelerin ekspresyonu engellenir (63, 66).

2- İleri düzey son glikasyon ürünleri (Advanced Glycation End products-AGE): Uzun süreli hiperglisemi nedeniyle protein, lipid ve nükleotid moleküllerinin enzimatik olmadan glikozillenmesi sonucu oluşurlar. Bu olgu 100 yıl önce "Maillard reaksiyonu" olarak tanımlanmıştır. Glikozillenmiş moleküller, makrofajlara ve vasküler endotel hücre reseptörlerine bağlanarak sinyal transdüksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. Hemoglobin, albümin, kollajen ve lipoproteinler glikasyona uğrayan başlıca proteinlerdir (57, 67-71). Diyabet hastalarında uzun süreli hiperglisemi, oksidatif stres ve dislipidemi nedeniyle kanlarında AGE konsantrasyonları yüksek seyrederek. Hiperglisemi, diyabet hastalarında AGE oluşumunu hızlandırır ve çeşitli dokularla damarlarda birikmesine neden olur. Böbrekler AGE'nin en fazla atıldığı ve en yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bölgelerdir. Hücrelerde birden fazla bağ yapabilmeyen reseptörler, AGE nedeni ile aktif hale gelir ve bu reseptörlere bağlanırlar (Receptor of Advanced Glycation End Products-RAGE) (71). Endotel hücrelerde AGE ve RAGE varlığının tespit edilmesi, oksidatif stresin artışına ve transkripsiyon etmeni nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) aktivasyonu ile çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin üretilmesine neden olur. Bu şekilde hücrelerden adhezyon faktörlerinin ekspresyonu artar ve inflamatuvar yanıt oluşur. Artan AGE konsantrasyonları, NO'yu inaktif hale getirir ve trombotik eğilimi artırır. Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS)'de AGE-RAGE sistemi etkinliğinin hızlanması sonucunda aktif hale gelerek nikotamid dinükleotid difosfat oksidaz (NADPH-oksidad) kaynaklı oksidatif stresi tetikler (72). Hücre içi ve

dışında AGE'nin birçok hedefleri bulunur, bunun sonucunda hücre içi ve dışındaki hasarlar arasında "köprü" olarak görülür. Hiperglisemi düzeyi ne olursa olsun, AGE ile ilişkili mitokondriyal solunum zincirinin hücre içi glikasyonu daha fazla hücrenel ROS açığa çıkmasına neden olur, bu da daha fazla AGE oluşumunu teşvik eder. Hücrelerde fazla miktarda bulunan AGE küçük kan damarlarının kalınlaşması, hipertansiyon, endotel disfonksiyon, platelet sağ kalım sürelerinin azalması ve platelet agregasyonunun artması gibi durumlara neden olur (63, 70, 73). Vücutta yalnızca hiperglisemi nedeniyle AGE ortaya çıkmaz. Yüksek sıcaklıklarda pişirilen ve ısıtılan etler ile yağlı yiyeceklerde de AGE bulunduğu belirtilmektedir. İşlenmiş yiyeceklerle sıklıkla yer verilen standart batı diyetinde AGE fazlasıyla bulunmaktadır; hatta besin endüstrisi açısından AGE, hem tat hem de aroma açısından besinlerin daha fazla tüketilmesine katkıda bulunur. İnsan ve hayvan çalışmaları, diyetle alınan AGE'nin %10'unun dolaşıma katıldığını, bunların üçte ikisinin 72 saat boyunca vücutta kaldığını göstermektedir. Bu süre oksidatif stres, daha fazla AGE ve potansiyel doku hasarı için yeterli bir süredir (72, 74). Sigara da AGE'nin diğer bir egzogen kaynağıdır. Tütünün işlenmesi, tütünde bulunan şekerleri indirgeyerek AGE oluşumunu sağlamakta, yaprakların tadını ve kokusunu değiştirmektedir (74).

Diyabette uzun süreli hiperglisemi nedeniyle meydana gelen AGE oluşumu genellikle retinopati, nefropati ve kardiyomiyopati gibi vasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir. Diyabetin daha az görülen bir komplikasyonu olan diyabetik miyopatinin de kandan artan AGE seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (75). Azalan kas kütlesi, kas güçsüzlüğü ve azalan fiziksel işlev kapasitesi bu komplikasyonun belli başlı belirtilerindendir. Chiu ve ark. (2016) diyabetik farelerin kas dokularında artmış AGE ve RAGE seviyelerinin görüldüğünü, kas kütlesi ve dayanıklılığının azaldığını, kas atrofisinin arttığını saptamışlardır (75).

3-Aldoz redüktaz/poliyol yolağı: Aldoz redüktaz enzimi, normalde aldehytlerin alkol olarak atılarak detoksifikasyonunu sağlar. Kandaki yüksek glukoz konsantrasyonu sonucunda, pentoz monofosfat yolağından elde edilen nikotinamid dinükleotid difosfat (NADPH) glukozu sorbitole katalizler. Hiperglisemi nedeniyle aldoz redüktaz enzimi tarafından NADPH kullanımı glutatyon ile glutatyon peroksidaz aktivitesini azaltarak antioksidan kapasitenin düşmesine yol açabilir. Artan hücre içi sorbitol düzeyleri,

oksidatif reaksiyonlar sonucunda hücre içi ozmotik basıncın artmasına yol açarak damarlarda hasarlar oluşmasına neden olur (57, 63, 68, 69). Hiperglisemi sonucunda poliyol yolağı ile tetiklenen oksidatif stres koroner kan damarlarının ve miyokardın yükünü iki katına çıkartır, aynı zamanda iskemiye tetikler. Bu durum, ateroskleroz ve miyokard enfarktüsüne sebep olarak diyabet hastalarında morbidite ve mortaliteyi artırabilir (76, 77). Bitkilerde bulunan flavanoid, alkaloid, kumarin, tannin, terpenoid, vb. bileşenlerin de aldoz redüktaz aktivitesini düşürerek diyabet komplikasyonlarını önleyebileceğı belirtilmektedir (78, 79).

4-Diaçilgliserol-Protein Kinaz C yolağı: Diyabette, kronik hiperglisemi nedeniyle glikolitik ara ürün dihidroksiaseton fosfat miktarı artar. Bu ara ürün, daha sonra gliserol-3-fosfata çevrilir ve diaçilgliserolin (DAG) *de novo* sentezini artırır. Dokularda DAG artışı, protein kinaz C (PKC) enzimini aktif hale getirir. Hücre içerisinde aktive edilebilen tek enzim PKC'dir. Hiperglisemi ile sürekli aktif hale gelen PKC, diğer proteinlerin işlevlerini de kontrol eder. Diyabetli bireylerde DAG seviyeleri ve PKC aktivitesinin retina, aort, renal glomerüller ve dolaşımdaki makrofajlarda arttığı saptanmıştır. Endotel geçirgenliğın düzenlenmesi, vazokonstrüksiyon, ekstraselüler matriks sentezi/yıkımı, hücre büyümesi, angiogenez ve lökosit adhezyonu gibi hücreyel olaylar DAG-PKC yolağı ile düzenlenir, bu şekilde vasküler fonksiyona katkıda bulunur (63, 80). Bu hücreyel yanıtlar damar yapısında ve özellikle lümeninde değışikliklere yol açar. Damar hücreleri homeostazında meydana gelen bu bozulmalar hem büyük, hem de küçük damarları etkiler (63, 67, 71, 81) .

5-Heksozamin yolağı: Hücre içindeki hiperglisemi heksozamin yolağını etkinleştirir, glikolitik ara ürün olan fruktoz-6-fosfat glukozamin-fruktoz-6-fosfat-aminotransferaz (GFAT) enzimi ile glukozamin-6-fosfata dönüştürülür. Bu tepkimenin en son ürünü üridin difosfat N-asetil glukozamin, daha sonraki aşamalarda hedef proteinlerin ve transkripsiyon faktörlerindeki serin ve treonin kalıntılarının modifikasyonunu sağlayan O-bağlantılı asetil glukozamin (O-GlcNAc) için substrat olarak kullanılır. Kan glukozunun normal olduğı durumlarda glukozun küçük bir parçası bu yolakta kullanılır, ancak hiperglisemi durumunda bu yolağın metabolitleri artar. Meydana gelen artış sonucunda plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve tümör büyüme faktörü β (Tumor growth factor β -TGF β) aktivitesi ve ekspresyonu artar

(57, 63, 82). Bu sitokinler böbreklerdeki mezengiyal hücrelerin mitogenezini engeller ve kollajen matriksi proliferasyonu ile epitel tabakayla bağ doku arasında yer alan ince zarın kalınlaşmasına neden olur. Nefropati oluşmuş dokularda O-GlcNAc miktarının yüksek olduğu görülmüştür (57, 82).

6-Protein katabolizmasındaki artış-otofaji: Otofaji, açlık veya diyabet gibi metabolik hastalıklarda vücudun enerji ihtiyacını karşılaması amacıyla proteinlerin yapıtaşları amino asitlere ayrılarak yıkıma uğraması olayıdır. Otofaji boyunca plazma membranları lizozomlarla birleşerek otofagozom oluşturur ve diğer hücre yapıları ile protein hidrolizi için gerekli hidrolitik enzimleri sağlar (57). Artan protein yıkımı ile birlikte glukoneogenez artarak negatif protein dengesi oluşturur. Negatif protein dengesi hastalığın iyileşme sürecini olumsuz etkiler (69).

Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda karakterize edilen üç makrovasküler komplikasyon şunlardır:

- Koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği,
- Serebral ve karotid arteriosklerotik vasküler hastalıklar, serebral iskemi ve inme,
- Periferik vasküler hastalık ve tıkanıklık, iskemi ve amputasyon (83).

Dokulardaki lokal oksidatif stres, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, endotel disfonksiyon, RAS ve işlevi olmayan adipoz doku nedeniyle ile karakterize kronik inflamatuvar durum oluşur. Bu kronik inflamasyon durumunda PAI-1 ve C-Reaktif Protein (CRP), TNF- α , IL-6 ve fibrinojen düzeyleri artmaktadır. İskemik hastalıklar, diyabetin morbiditesinin esas özelliğidir (83). İskemi modifiye albümin isimli yeni bir laboratuvar bulgusunun diyabetin makrovasküler komplikasyonlarında, özellikle miyokard enfarktüsünde etkili olabileceği belirtilmektedir (84).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıktığında diyabet hastalarının %25'inin koroner kalp hastalığı nedeniyle ölme riski olduğu ve bu riskin diyabeti olmayan hastalara göre %50 daha fazla olduğu belirtilmektedir.

Hipertansiyon, sigara kullanımı, obezite, sedanter yaşam tarzı, prematür koroner kalp hastalığı hikâyesi, hiperglisemi ve dislipidemi diyabet hastalarında kalp hastalığına yakalanma olasılığını artırmaktadır (83). Diyabet hastalarının ölüm nedenlerinin üçte ikisini kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır. Bu ölümlerin %40'ının iskemik kalp hastalıkları, %15'inin konjestif kalp hastalıkları ve diğer kalp hastalıkları, %10'unun da felç nedeniyle gerçekleştiği belirtilmiştir. Kan glukozu 100 mg/dL üzerinde olduğunda her 18 mg/dL artışının, kardiyovasküler hastalıklarda tehlike oranını %13 artırdığı saptanmıştır (85). Ancak bu durum yalnızca koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği ile açıklanamamalıdır. Diyabetli bireylerde daha yüksek kalp atım hızının olduğu, sistolik ve diyastolik kan basıncının arttığı ve bunun otonom sinir sisteminden kaynaklı gelişebileceği de ifade edilmektedir. Bu durum diyabetik kardiyomyopati terimi ile açıklanmıştır (85-87). Japonya'da yapılan bir çalışmada Tip 2 diyabet hastalarında damar sertliği ile polinöropatinin birbiri ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (88). Diyabetik kalp, enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerini (SYA) kullanabilir, iskemi ve hipoksi nedeniyle glukozu parçalayamaz. Diyabette yalnızca kalbin enerji metabolizmasında bozulma meydana gelmez, aynı zamanda kalpte diastolik ve kontraktıl disfonksiyon da gelişebilir (89).

Özellikle yaşlı popülasyonlarda Tip 2 diyabetin eşlik ettiği kalp yetmezliği prevelansının arttığı görülmektedir. Kalp yetmezliği bulunan hastaların %24'ünde diyabet görülürken, hastanede yatan kalp yetmezliği hastalarında bu oranın %40'a kadar çıktığı saptanmıştır. İnsülin direnci sonucunda SYA düzeyinin artması, miyokardiyal glukoz transportunun ekspresyonu ile glukoz alımının azalmasına neden olur. Yüksek SYA seviyeleri mitokondride SYA'ların transportunu ve oksidasyonunu denetleyen peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- α (PPAR- α)'nın miyositlerdeki ekspresyonunu artırır. Kalp hücrelerinde SYA'ların β oksidasyonu, fazla oksijen kullanımına ve kardiyak etkinliğin azalmasına neden olduğu için pek istenilen bir durum değildir (90). Odegaard ve ark. (2016) yapmış oldukları çalışmada, koroner arter hastalığı riskini incelemek üzere 2339 genç hastayı 10 yıl boyunca takip etmişlerdir. Hastalar özellikle Tip 2 diyabeti olmayan hastalardan seçilmiştir. Diyabet yükü ile birlikte LDL oksidasyonu ve CRP gibi oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (91).

İnme: Diyabetin inme için bir risk etmeni olduğu iyi bilinmektedir. Kontrol altına alınamayan kan şekerleri, inme geçiren diyabet hastalarında daha yüksek mortalite oranlarına neden olur ve iyileşme durumunun daha kötüye gitmesi ile sonuçlanır. İnme, iskemik ve hemorajik olarak iki grupta incelenir. İskemik inme tromboz, emboli ve hipoperfüzyona bağlı oluşurken, hemorajik inme intraserebral ve subaraknoid hemoraj nedeniyle meydana gelir. Epidemiyolojik çalışmalarda diyabetin hem iskemik hem de hemorajik inme için bağımsız bir risk etmeni olduğu bildirilmiştir. Diyabet, iskemik inmenin küçük kan damarlarının etkilediği lakuna, atero- ve kardiyembolik inme gibi değişik alt grupları ile de ilişkilidir. Dahası tromboembolik inme nedeni olan atrial fibrilasyon riski diyabetli bireylerde %40 daha yüksektir. İnme riski değerlendirilirken hiperglisemi gibi diyabetle ilintili nedenler ve hipertansiyon, hiperlipidemi gibi vasküler nedenlerle birlikte genetik, demografik ve yaşam tarzı ile ilişkili risk etmenleri de göz önünde bulundurulmalıdır (92, 93).

Diyabet ve iskemik inme arasında iki yönlü bir ilişki vardır. Diyabet sadece iskemik inmeye değil, bunama riskini artıran ve beynin bilişsel fonksiyonlarında bozulmaya yol açan daha sinsi lakunar enfarktüslere de neden olabilmektedir (93). Diyabette inmenin oluşumuna neden olan olası mekanizmalar vasküler endotel disfonksiyon, erken yaşta artan damar sertliği, sistemik inflamasyon ve kılcal damarların bazal membranının kalınlaşmasıdır. Diyabette vazodilatör bileşen olan NO sentezinin azaldığı, buna bağlı olarak endotel disfonksiyonun geliştiği ve ateroskleroza neden olduğu ifade edilmiştir (92, 94). Çin'de yürütülmüş 17.380 kişilik prospektif kohort çalışmasında prediyabetik ve diyabetik bireylerde idrarda görülen protein atımının ilerde meydana gelebilecek inme riskini artırdığı, proteinürinin azalması ile birlikte inme riskinin azaldığı saptanmıştır (95).

Almanya'da yapılmış bir çalışmada, 1998-2014 yılları arasında inme ile diyabet arasındaki relatif risk ile diyabetli ve diyabetli olmayan bireyler arasındaki inme insidansı hızı kıyaslanmıştır. Diyabetli bireylerde iskemik inme insidansının her yıl için %1,5 düştüğü saptanmıştır, diyabetli olmayan bireylerde ise sonuçlar açısından değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu sonucun iyileştirilen diyabet bakımına bağlı olduğu düşünülmektedir (96).

Periferik Arter Hastalığı: Periferik arter hastalığı (PAH) alt ekstremitelerde gelişen aterosklerotik hastalıkların bir yansımasıdır ve diyabetin sık görülen komplikasyonlarından birisidir. Periferik arter hastalığı olan hastaların %20'sinde diyabet görülür. Daha çok distal damarları tutar ve periferik nöropati gibi asemptomatiktir. Yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, homosisteinemi, diyabet süresi ve periferik nöropati PAH'ın risk etmenleri arasında yer alır. Periferik arter hastalığının saptanması için ankle brakial indeks (ABI) kullanılmaktadır. Ankle brakial indeks el doppleri kullanılarak koldan (brakial arter) ve ayak bileklerinden (dorsalis pedis ve posterior tibial arterler) nabız ölçümü yapıldıktan sonra bu iki değer birbirine bölünmesi sonucu hesaplanmaktadır (97). Bu ölçüm 1,0-1,4 arasında ise normal kabul edilmektedir, ABI değeri 0,9 altında olanlara PAH tanısı koyulur. Bu değer 1,4'ün üstünde ölçüldüğü zaman damarlara basınç uygulanmadığı, bu durumun daha çok diyabet ve ileri düzey böbrek yetmezliği olan hastalarda görüldüğü ifade edilmiştir. Diyabetik hastalarda PAH, kritik uzuv iskemisi, amputasyon ve hatta ölüm riskini artırmaktadır. Glisemik kontrolü sağlamak ve ağırlık yönetimi bu risklerin oluşumunu önlemektedir (98).

Amerika'da yapılmış olan Multi Etnik Ateroskleroz Çalışması'nda (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-MESA) kohortunda PAH'ın görülme olasılığını artıran etmenlerin başında sigaradan (odds ratio (OR) -3,42) sonra diyabetin (OR-2,12) geldiği bildirilmektedir. Afrikalı Amerikalılarda Hispanik olmayan beyazlara göre daha düşük ABI ve daha yüksek subklavyen stenoz olduğu bildirilmiştir (99). Newhall ve ark.(2016)'nın 2007-2011 yılları arasında yürüttüğü başka bir kohort çalışmasında PAH ve diyabet tanısı konulmuş 1000 kişiden 2,3'üne major amputasyon uygulandığı, bu oranın siyahi hastalarda daha yüksek olduğunu (1000 kişiden 5,5'inde) saptamıştır (100). Diyabet ile PAH'ın birlikte görüldüğü hastalarda mortalite oranının olmayanlara göre daha yüksek seyrettiği; alt ekstremitte amputasyonu, ülserasyonu ve revaskülarizasyonu yapılmış olan hastalarda bu risk oranının arttığı görülmüştür. Bunun yanı sıra alt ekstremitte ülserasyonu ve amputasyonu bulunan bireylerin retinal fotokoagülasyon ve körlük riskinin de arttığı saptanmıştır (101). Nijerya'da Soyoye ve ark. (2016)'nın ABI kullanarak PAH teşhisi koydukları hastalarla yaptıkları 50 kişilik

vaka-kontrol çalışmasında diyabeti olan hastaların oranının (%22) diyabeti olmayan hastalara göre (%8) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (102).

Karabay ve ark. (2012) İzmir ve çevresinde PAH tanısı konulmuş 1423 kişiyle yaptıkları gözlemsel, kesitsel, prospektif çalışmada ABI değeri 0,9 altında olan hastaların %32'sinde diyabet olduğunu saptamıştır (103). Ekstremitte amputasyonları; tıkaçıcı damar hastalıklarının bulunduğu, doku kaybının meydana geldiği ve enfeksiyonların düzelmediği durumlarda uygulanan bir işlemdir. Hüseyin ve ark. (2014) PAH tanısı ile amputasyon uyguladıkları 95 hastanın 45'inde (%47,4) diyabet olduğunu saptamıştır (104).

Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association-AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (American College of Cardiology-ACC)'nin önerilerinde PAH'ı bulunan diyabet hastalarında çeşitli sağlık alanlarının multidisipliner bir yaklaşım ile birlikte çalışması gerektiği vurgulanmıştır (105).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar daha çok insülininden bağımsız olarak glukozun kullanıldığı dokularda (böbrek, retina, vasküler endotel, vb.) görülür, çünkü bu dokular kan glukoz seviyesi ile bağlantılı olarak glukoz seviyelerine maruz kalırlar. Bu metabolik hasarlar kan akımını değiştirerek endotel geçirgenliğinin, damar dışında protein birikiminin ve koagülasyonun artmasına neden olur. Bu olayların sonucunda organ disfonksiyonu gelişir ve mikrovasküler komplikasyonlar görülür (106). Mikrovasküler komplikasyonlar yalnızca hiperglisemiye bağlı olarak değil, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığında da gelişmektedir (106, 107).

Diyabette HbA1c seviyelerinin düşürülmesinin mikrovasküler komplikasyon görülme riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak uzun süreli ve ağır hipoglisemi yaşanmasının da bu komplikasyonlar üzerine olumsuz etkisi olduğu vurgulanmıştır (108). Mikrovasküler komplikasyonların diyabetli bireylerin yaşam kalitesi üzerine yıkıcı bir etkisi olabilmektedir (109). Tip 1 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonların mortaliteye etkisinin incelendiği bir çalışmada en yüksek mortalite

hızı oranının sırasıyla 2,20 ile nefropati, 1,72 ile nöropati ve 1,02 ile retinopatide olduğu saptamıştır (110).

Mikrovasküler komplikasyonlar üç başlık içinde incelenir.

- Retinopati
- Nefropati
- Nöropati (mononöropati, diyabetik amyotropi, simetrik distal nöropati, diyabetik gastroparezi, diyabetik ishal, nörojenik mesane, bozulmuş kardiyovasküler refleksler ve seksüel disfonksiyon) (111)

Diyabetin hücreler üzerindeki yıkıcı etkisi yalnızca belirli organlarla sınırlı değildir. Prediyabet ve diyabetin, diğer etmenlerden bağımsız bir şekilde bilişsel performansı düşürdüğü ve mikrovasküler lezyonların oluşmasına yol açtığı saptanmıştır. Diyabetli bireylerde beyin dokusunda azalma ve beyaz madde miktarında artış olduğu görülmüş, bu durumun demansa zemin hazırlayabileceği belirtilmiştir (112).

Retinopati: Diyabetik retinopati (DR) ve maküler ödem diyabet hastalarında körlüğün nedenleri arasında yer almaktadır. Hipergliseminin retina üzerine zararları şu şekilde ortaya çıkmaktadır:

1-Neovaskülarizasyon: Lokal doku iskemisine bağlı olarak VEGF yeni kan damarlarının dokuya perfüze olmasını sağlar. Yeni oluşan bu damarlar retinanın iç yüzeyi ve vitröz sıvı arasındaki alanın arkasında 45°'lik açıyla büyür. İlk aşamada büyüyen damarlar görülebilirken, durum ilerledikçe fibroz dokular oluşmaya başlar (111).

2-Kapiller Oklüzyon: Hiperglisemik durumda iken beyaz kan hücreleri integrin denilen molekülleri daha fazla salgılamaya başlar. İntegrinler, intraselüler adhezyon molekülleri (Intracellular Adhesion Molecules-ICAM) eksprese eden kapiller membranla etkileşimde bulunur ve beyaz kan hücreleri kapiller membrana yapışır. Kılcal damarlar tıkanır ve beyaz kan hücreleri damar çeperinde daha fazla yer kaplamaya başlar. Başta diğer kılcal damarlar bu durumu telafi etse de zamanla bu durum tersine döner, retinada daha fazla alan bu durumdan etkilenmeye başlar (111).

3-Eksudatif ödem ve akım: Endotel yüzeye yapışan beyaz kan hücreleri, geçirgenliği sağlayan moleküllerin salınımını sağlar. Endotelin artan geçirgenliği ile VEGF artar, retinayı içeren vitröz sıvı ve gözün ön boşluğu optik diske dağılır. Retina içine sıvı akışı olur ve doku ödemi oluşur. Bu ödematöz sıvı ve kolesterol retinada birikerek görme kaybına sebep olur (111).

4-Fibröz: Fibröz dokunun proliferasyonu lokal ve yaygın jel retraksiyonuna neden olur, yeni damarlar ortaya çıkar ve jel ile retina arasında kanama olur. Gözün önünde şekillerin uçması ve görme kaybı meydana gelir. Kanama daha fazla fibröz oluşumuna neden olur, bu da daha fazla retina bozulması ve görme kaybına yol açar (111).

Diyabetik retinopatinin vaskülopati mi yoksa nörodejeneratif bir rahatsızlık olarak mı kabul edilmesine ilişkin farklı görüşler vardır. İlk oküler diyabetik hasarın diyabetik retinal nörodejenerasyon olarak açığa çıktığı ve nöropati ile benzer özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir. Diyabetik retinal nörodejenerasyon ile DR'nin birbirini tetikleyebileceği ve ikisinin de bağımsız olarak gelişebileceği ifade edilmiştir (113). Retinada vasküler ve nöral yapılar arasında iletimi sağlayan Müller hücreleri bulunur. Bu hücreler nöronlara substrat taşıma, döngüde yer alan nörotransmitterlerin deaktivasyonu ve kullanılması ile retinadaki iyon dengesinin sağlanmasından sorumludur. Yüksek düzeyde seyreden kan glukozu bu hücreleri etkileyerek hücreler arası iletişimi bozar, hücrelerin apoptozuna ve kan retina bariyerinin yıkılmasına da yol açar (114). Oksidatif stres, inflamasyon, VEGF salınımıyla aktive edilen anjiogenez ve diğer ilintili etmenler, DR'de yapısal ve moleküler değişikliklere neden olur (115). Retinopatinin oluşumunda hiperglisemi kadar dislipideminin de etkili olduğu bildirilmektedir (116).

Diğer mikrovasküler komplikasyonlar ile DR'nin ilişkisi olduğunu gösteren epidemiyolojik veriler de mevcuttur. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Survey-NHANES)'na 2005-2008 yılları arasında katılmış 40 yaş üzeri diyabetli bireylerin oluşturduğu kohorttan elde edilen sonuçlara göre, DR ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) arasında anlamlı olmayan olumlu ilişki olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra bu iki komplikasyonun görüldüğü hastalarda daha yüksek

HbA1c ve sistolik kan basıncı olduğu, bu hastaların daha yoğun insülin tedavisi aldıkları belirtilmiştir. Diyabetik retinopati ve KBY olan hastalarda olmayanlara göre tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin 3,6 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (117).

Diyabetli hastalarda DR nedeniyle körlük riski, diyabetli olmayan hastalara göre daha fazladır. Genellikle tedavinin zor olduğu son aşamalarda DR teşhisi konulur, o nedenle düzenli izlemlerle kontrolleri yaptırmak önemlidir (118). Bunun için değiştirilebilir risk etmenleri; glukoz kontrolü, kan basıncının ve kan lipidlerinin kontrol altına alınması ile sigaranın bırakılmasıdır. Bu durumlar kontrol altına alındığı zaman DR'nin ilerlemesi engellenebilmektedir (119). Yunanistan'da yapılmış bir çalışmada, diyabetli hastalarda fiziksel aktivite düzeyi azaldıkça BKİ ve DR düzeylerinin arttığı saptanmıştır (120).

Nefropati: Nefropati, hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet hastalarında morbidite ve mortalitenin altta yatan en önemli nedenlerinden bir tanesidir. Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle kalp yetmezliğinin diyabetik böbrek hastalarındaki insidansı 15 kat daha yüksektir. Tüm diyabet hastalarında yaşamları boyunca diyabetik nefropati görülme sıklığı yaklaşık %30-35'dir. Birçok vakada nefropati varlığı idrarda albümin atımı (mikroalbüminüri) ile tespit edilmektedir. Kalıcı klinik albüminüri (idrarda albümin miktarı >300 mg/gün), retinopatinin eşlik ettiği 5 yıldan uzun süreli diyabet tanısı ve idrar yolu enfeksiyonu, kalp yetmezliği veya diğer böbrek yetmezliği tanılarının olmaması diyabetik nefropati olarak tanımlanmıştır (121). Mikroalbüminüri eğer tedavi edilmezse aşamalı olarak artmakta ve 5-15 yıl gibi bir süre içerisinde ağırlaşarak makroalbüminüriye dönüşmektedir. İlk başta semptomlar görülmediği için çeşitli komplikasyonlarla bağlantılı sistematik bir izlem yapılmalıdır (122).

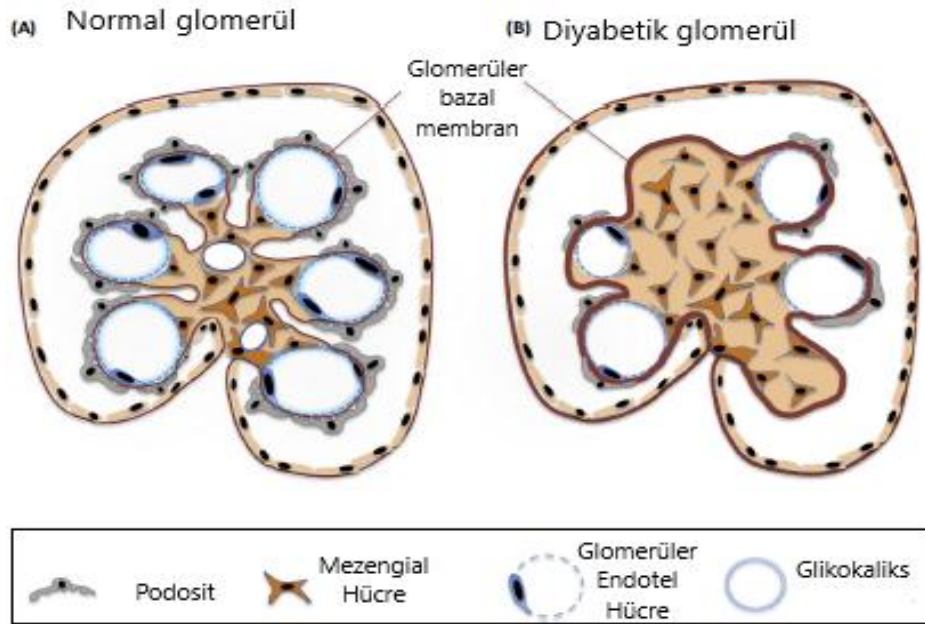
Diyabet başlangıcında böbrek hacmi ve ağırlığı %15 büyür, bu büyüme böbrek fonksiyonlarında ilerleyici kayıplar görülmesine rağmen devam eder. Böbrek dokusunda değerlendirme yapılırken glomerüler membranların kalınlaştığı ve mezengial dokunun genişlediği gözlemlenir. Diyabette aynı zamanda afarent ve eferent arterlerdeki lezyonlarda da artışın yaygın olduğu ifade edilmektedir. Bu lezyonlar, membranoproliferatif glomerulonefrit ve amiloidoz gibi hastalıklarla benzer nodüler ve yaygın çeşitliliğe sahiptir (123).

Tablo-2.2: Diyabetik nefropati aşamaları (111, 124).

Diyabetik nefropati aşamaları	Tanım
Aşama 1: Glomerüler hiperfiltrasyon	Erken hiperfonksiyon ve hipertrofi
Aşama 2: Sessiz aşama	Klinik hastalık olmadan oluşan glomerüler lezyonlar
Aşama 3: Mikroalbüminüri	İdrardaki albümin atımı 30-300 mg/gün
Aşama 4: Makroalbüminüri	İdrardaki albümin atımı >300 mg/gün
Aşama 5: Son dönem böbrek yetmezliği	Böbrek fonksiyonlarının büyük bir kısmı kaybolur, diyaliz gereklidir.

Diyabetik nefropatinin ortaya çıkışında hücrelerin oksidatif strese maruz kalmasının etkili olduğu belirtilmektedir. Glomerüler kılcallarda meydana gelen oksidatif strese bağlı hasar, glomerüler filtrasyon bariyerinin tüm katmanlarını etkiler. Glomerüler endotel hücrelerin glikokaliks tabaka ve podosit hücreleri arasındaki etkileşiminde fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar, bu durumu Tip 4 kollajen ekspresyonunun artışıyla oluşan ekstraselüler matriks birikimi takip eder. Bunlar sonucunda glomerüler basal membran kalınlaşır, endotel hücreler ile podositler apoptoza uğrar ve mezengial hücre birikimi olur (124, 125).

Diyabetik nefropatide glomerüllerde kalınlaşma, interstiyel fibroz, nodüler glomerulonekroz oluşumu ve azalan endotel süzülme gibi morfolojik değişiklikler de ortaya çıkar. Bunların yanı sıra RAS, inflamasyon ve genetik etmenler de nefropati oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Nefropatide glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azaldığı, arteryel kan basıncının ve glomerüler lezyonların arttığı görülür. Sıvı retansiyonuna bağlı bilekler, bacaklar ve ellerin şişmesi, idrarda kan, düşük oksijen seviyeleri nedeniyle bitkinlik ve bulantı nefropatinin klinik belirtileridir. En son aşamada böbrek günlük işlevlerini gerçekleştiremeyecek duruma gelir ve son dönem böbrek yetmezliği gelişir, bu durumda tek tedavi olasılığı diyaliz veya böbrek transplantasyonudur (124, 126).





Şekil-2.3: Diyabetik nefropatinin glomerüller üzerindeki etkisi (125)

Diyabetik nefropatinin tedavisinde izlenecek yaklaşımlar kan basıncı kontrolü, kan glukozu ve lipid kontrolü ile yaşam tarzı değişiklikleridir (125). Diyabetik nefropatiyi tedavi edebilmek için tek bir tedavi yaklaşımı yoktur, hastalar sürekli olarak albüminüri ve hipertansiyonu kontrol altında tutabilmek için ilaç alımına ihtiyaç duyarlar. Aynı zamanda nefropatide böbrekteki eritropoietin hormonu üretimi azalmaktadır. Eritropoietin hormonu, böbreğin interstiyel fibroblastlarında üretilmektedir ve kemik iliğinde eritrositlerin çoğalması, farklılaşması ve olgunlaşmasından sorumludur. Nefropati gelişen hastalarda, eritropoietin eksikliğinin yanı sıra artan oksidatif stres ve demir eksikliği anemiye neden olur. Hatta son dönem KBY'si bulunan diyabetik nefropati hastalarında kronik gastrointestinal kanama ve intestinal demir emiliminin bozulması, artan demir kayıplarına neden olabilmektedir (126). Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association-ADA) diyabetik nefropatinin başlangıcında diyetdeki protein miktarının 0,8 g/kg/günden daha az tutulmasını önermektedir (111).

Nöropati: Diyabetik nöropati, diyabet hastalarının %30-50'sini etkilemektedir. Diyabetik nöropatide başlıca risk etmenleri; kan glukozu kontrolünün zayıflığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, yaş, sigara ve obezitedir. Nöropatiler üç grupta ele alınmaktadır; ilerleyici nöropatiler, geri dönüşümlü nöropatiler ve basınca bağlı gelişen kısmi felçler. En sık görülen çeşidi, ilerleyici olan diyabetik periferal nöropatidir (DPN). Diyabetik polinöropatinin klinik bulgusu duyu kaybıdır. Hastalar durumun farkında olmaz ya da uyuşukluk olarak tarif eder. Karıncalanma, yanma, ağrı, sancı gibi hisler, yürürken acı hissetme, “mermer / sıcak kum üzerinde yalınayak yürüme” olarak tanımlanan sıcak veya soğuk hissi, bacaklarda kramp nöropati bulgularından bazılarıdır. Ağrılı DPN diyabet hastalarının % 21-25'ini etkiler, özellikle geceleri hastaların uyku kalitesinin düşmesine neden olur (127).

Diyabetle ilintili nöropatiler şu şekilde sınıflandırılmıştır (127):

- Fokal ve multifokal nöropatiler,
- Monöropati,
- Amyotrofi, radikulopati,
- Tutulum nöropatileri (median, ulnar, peroneal)
- Çoklu lezyonlar (mononevrit multipleks)
- Simetrik nöropatiler
- Akut sensör  DPN-en sık rastlanan klinik bulgu
- Otonomik 

Diyabetik polinöropati simetrik ve ağırlıklı olarak duyusaldır, distal olarak başlar ve zamanla proksimal olarak eldiven-çorap dağılımlı şekilde yayılır (127, 128). Sadece diyabetin ilk aşamalarında değil, prediyabet döneminde de DPN görülmektedir. Genellikle tam olarak teşhis edilemeyen DPN yanlış tedavi edilmektedir (128).

Son yirmi yılda artan diyabet prevalansı ve maliyeti nedeniyle diyabetin komplikasyonlarının görülme sıklığının da artacağı düşünülmektedir. Diyabetik polinöropati ve bununla ilişkili komplikasyonların yıllık maliyetinin 4,6 ila 13,7 milyar dolar arasında değiştiği ve diyabetin doğrudan maliyetinin %27'sini oluşturduğu tespit edilmiştir (129). Ağrılı DPN, hastaların iş gücü kaybına yol açmakta ve depresyon,

anksiyete gibi ruh hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (127, 130). Bu komplikasyona sahip bireylerin yaşam kalitesinin yükseltilebilmesi için iyi bir glisemik kontrolün sağlanması, diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri, vasküler risk faktörlerinin yönetimi ve komplikasyonlar için multidisipliner bir yaklaşımın uygulanması gereklidir (130). Diyabetik polinöropati sıklıkla bildirilmemekte ve tedavi edilmemektedir, bu durum hastaların yaşam kalitesini düşürmesinin yanı sıra mortalite ve morbidite riskinin artmasına da neden olmaktadır. Ayak ülserleri ve amputasyona neden olan ayak sorunlarının gelişimi DPN ile ilişkilendirilir (131). Kore'de 102 DPN'li hasta ile yapılan bir çalışmanın sonucunda damar sertliğinin artmasının, duyu siniri aksiyon potansiyeli ve sinirlerdeki iletim hızını azalttığını saptamışlardır (132).

Diyabette santral ve periferik nöropati gelişiminde glisemik kontrolsüzlüğün hücrelere nasıl etki ettiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Yang ve ark. (2019) sıçanlarla yürütmüş oldukları çalışmada glisemik kontrolsüzlüğün motor sinir iletim hızında azalmaya sebep olduğunu ve Tau proteinlerinin ekspresyonunu artırdığını saptamıştır. Tau proteinleri demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda varlığı tespit edilen bir proteindir, bu diyabetin aynı zamanda beyin yapısını etkileyerek bilişsel işlevlerin bozulmasına da yol açtığını göstermektedir. Bunun yanı sıra kan glukoz seviyelerinin değişkenliğinin süperoksit dismutaz ekspresyonunu azalttığı, malonaldehid ile TNF- α , IL-6 ve NF- κ B gibi proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırarak oksidatif strese neden olduğu da bildirilmektedir (133). İskoçya'da yapılan bir çalışmada ise DPN gelişen diyabetli bireylerde bazı antikorların varlığının tespit edilmesi, bu komplikasyonun aynı zamanda otoimmün kaynaklı olabileceğini de göstermektedir (134).

Diyabetik nöropatinin tedavisine ilişkin tedavi yaklaşımları sınırlıdır, ancak asetil-L-karnitin, α -lipoik asit, metilkobalamin ve benfotiamin gibi vitamin türevlerinin bu komplikasyonun tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir. Bu ilaçlar, poliyol yolu ve aldoz redüktaz, ROS üretimi gibi yolları engelleyerek damar hasarına karşı korumakta ve diyabetik nöropatinin iyileşmesine yardım etmektedir (135). Yaşam tarzı değişikliklerinin DPN üzerine etkisi incelendiğinde ise bu komplikasyonun belirtilerinin azaltılması için diyet ve egzersizin, dokozahegzanoik asit (DHA) ile D vitamini alımı gibi uygulamaların faydalarına değinilmiştir. Kardiyovasküler risk etmenlerinin DPN

patogenezinde rol oynadığı ve hasta için kişiselleştirilmiş yaklaşımlarla sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerektiği belirtilmektedir (128).

2.4. Diyabetik Ayak

2.4.1. Diyabetik Ayak Patofizyolojisi

Diyabetik ayak, IDF tarafından periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve/veya enfeksiyon ekseninde gelişen, sıklıkla ülserasyona neden olan ve sonrasında amputasyon ile sonuçlanan bir diyabet komplikasyonu olarak tanımlanmıştır. Diyabetik ayak diyabetin en maliyetli komplikasyonlarından biridir, yeterli eğitim olanağı ve uygun ayakkabı giyimi sağlansa bile özellikle düşük gelirli ülkelerde önemli ekonomik, sosyal ve halk sağlığı yükü oluşturmaktadır (136). Diyabetik ayak sorunları, diyabetin diğer uzun dönemli komplikasyonlarından daha fazla hastaneye yatıştan sorumludur ve neredeyse diyabetle ilişkili hastaneye yatışların %50'si ile ilişkilidir (5).

Diyabetik ayak sorunları genellikle üç başlık altında incelenir: Diyabetik ayak ülserleri, diyabetik ayak enfeksiyonları ve Charcot artropatisi. Diyabetik ayak ülserleri (DAÜ) en sık görülen diyabetik ayak sorunudur. Diyabetik ayak ülserinin risk etmenleri arasında periferik nöropati, vasküler hastalıklar, sınırlı eklem hareketi, ayak deformiteleri, anormal ayak basıncı, minör travma, daha önceden ülserasyon ve amputasyon öyküsü ve bozulan görme keskinliği yer almaktadır. Periferik nöropati sonucu fark edilemeyen minör travmalar DAÜ oluşumunun birincil nedenlerindedir. Bunun yanı sıra motor nöropatiye bağlı olarak meydana gelen bacağın ön kaslarında oluşan atrofi ve intrinsik kas zayıflaması sonucunda ayağın topuktan bükülememesi, topuğun yana bükülmesi, çekiç parmak ve belirgin plantar metatarsal başları gibi şekil bozuklukları da DAÜ oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Otonom nöropatiye bağlı olarak oluşan cilt kuruluğu ve çatlama da bakterilerin deri içine girişini kolaylaştırır. Otonom sinirlerdeki bozulmalar nedeniyle ortaya çıkan otosempatektomi, arteriovenöz şantlar ile mikrovasküler termoregülasyon disfonksiyon normal doku perfüzyonu ve yaralanmaya karşı mikrovasküler yanıtı bozmaktadır (137).

Tablo-2.3: Diyabetik ayak ülseri oluşumunda risk etmenleri (137).

Genel veya sistemik etmenler	Lokal sorunlar
Kontrolsüz hiperglisemi	Periferik nöropati
Diyabet süresi	Yapısal ayak deformitesi
Periferik vasküler hastalık	Travma veya uygun olmayan ayakkabı
Körlük veya görme kaybı	Nasır
Kronik böbrek hastalığı	Daha önceden ayak ülseri/amputasyon öyküsü
Artan yaş	Aynı noktaya uzun süreli bası
	Sınırlı eklem hareketi

Travma, genellikle delinme ve künt yaralanmalardan ziyade günlük yürüyüşler esnasında orta düzeyde tekrarlayan basınç nedeniyle ortaya çıkar ve ülserasyona neden olur. Sınırlı eklem hareketi ise; kollajenin glikozilasyonu sonucu eklemlerin ve eklem kapsüllerinin sertleşmesi nedeniyle meydana gelir, ayak tabanında basıncın artmasına yol açarak nasır oluşumuna zemin hazırlar ve Aşil tendonundaki kollajenin işlevsiz hale gelmesi neticesinde ayak bükülemez. Arteryel yetmezlik, ekstremitelerin beslenmesini etkileyerek dokuya oksijen taşınımının azalmasına ve enfeksiyon bölgesine antibiyotiklerin dağılmamasına yol açarak tedavinin aksamasına neden olur. Enfeksiyonların görülme sıklığı, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha fazladır. Hatta diyabetik ayak enfeksiyonlarında birden fazla mikroorganizma görülür. Kontrolsüz diyabet, lökositlerin patojen bakterilerle savaşma kabiliyetinin bozulmasına yol açar (137).

Diyabetik ayak ülseri ise bileğe distal seviyede tam kalınlıkta deri ülserasyonu olarak tanımlanmıştır (138). Diyabetik ayak ülserleri genellikle ortalama iyileşme süresi 12 haftadan uzun olan ve amputasyona gidebilecek kadar yüksek riskte uzuv kaybı ile ilişkilendirilen bir durumdur. Diyabetik ayak ülserinin tedavisi ile ilgili ulusal ve uluslararası düzeyde birçok rehber bulunmasına rağmen klinik bakımla ilgili kanıt temeli zayıftır. Bu durumun nedenlerinin başında patogenezinin karmaşıklığı ile hasta, hasta yakınları ve sağlık personelleri tarafından fazla önemsenmemesi gelmektedir (139). Ayak ve alt bacakta meydana gelen ülserler, kötü kontrollü diyabetin sonucudur. İyileşmeyen ülserler ayak parmaklarının, ayağın bir kısmının veya alt bacağın amputasyonuna neden olur. Bacak sinirlerini besleyen küçük kılcal damarların

etkilenmesi sonucunda ayakta uyuşukluk, yanma hissi ve azalan ağrı hissi meydana gelir (periferik nöropati). Nasır, su kabarcıkları, kesikler, yanıklar ve tırnak batmalarının hepsi ülser nedenlerindedir. Hastalar periferik nöropatiye bağlı olarak bu küçük değişikliklerin farkına varmayabilirler, dolayısıyla ülser onlar fark etmeden önce gelişip büyüyebilir. Diyabet büyük damarları da etkileyerek kan dolaşımının azalmasına yol açar (periferik arter hastalığı). Diyabetik ayak yaraları bu nedenle daha geç iyileşir (140). Diyabet, travmatik olmayan uzuv amputasyonlarının en önemli nedenlerindedir. İlk amputasyon yapıldıktan sonra tekrar amputasyon yapılma olasılığı iki kat artar. Diyabetik ayak ülserlerinde ve amputasyonlarda mortalite hızı yükselir, amputasyon sonrası hastaların %70'i, diyabetik ayak ülseri olanların ise %50'si 5 yıl içerisinde hayatını kaybetmektedir (141). Diyabetik ayak hastalarında aynı zamanda nefropati, retinopati, iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar da görülmektedir (142).

Diyabetik ayak gelişimi beş aşamada meydana gelmektedir ve aşağıdaki tabloda detaylı bir biçimde gösterilmiştir (143):

Tablo-2.4: Diyabetik ayak gelişim aşamaları (143).

Aşama 1	Normal ayak	Nöropati, iskemi, deformite, nasır ve ödem yok.
Aşama 2	Risk altındaki ayak	Nöropati, iskemi, deformite, nasır ve ödem var.
Aşama 3	Ülserli ayak	Plantar yüzeyde nöropatik ülser, kenarda nöroiskemik ülser
Aşama 4	Enfekte ayak	Lokal ülser enfeksiyonu, selülit, lenfanjit, osteomyelit
Aşama 5	Nekrotik ayak	Enfeksiyona bağlı nöropatik ayakta ıslak nekroz, büyük arter tıkanmasına bağlı nöroiskemik ayakta kuru nekroz

Diyabetik periferik nöropati, ayak ülserasyonunda başlıca risk etmenidir. Diyabetik ayakta nöropati oluşumunun temel mekanizmaları arasında NO yolağının tıkanması, Maillard reaksiyonu ve enfeksiyon sırasında salınan inflamatuvar sitokinler gelmektedir (138). Periferik nöropati üç gruba ayrılır: mononöropati, çoklu mononöropati ve polinöropati. Semptomlar ise üç şekilde görülür; duyuşsal (yanma, karıncalanma, ağrı), motor (güçsüzlük, oturma pozisyonundayken ayağa kalkmada

güçlük) ve otonomik (atrofi, kuru veya çok nemli cilt). Diyabetik ayak muayenesi dört aşamada gerçekleştirilir. İlk olarak cildin yapısına bakılır. Hastaların ayak tırnakları genellikle kalınlaşmış, opak, kıvrılmış, sarı renkte ve mantarlı gibi kötü kokulu olur; bu durum duyuşal veya otonomik nöropati nedeniyle gelişebilir. Sonrasında yapılan vasküler muayenede, dorsalis pedis veya tibial arterlerden kan akımı kontrol edilir. Nörolojik muayene için, 10 g monofilamentlerden faydalanılarak ayaktaki his kaybı kontrol edilir. Son aşamada yapılan kas iskelet muayenesinde, bunyon (halluks valgus) ve Charcot artropatisi gibi eklem deformitelerinin incelemesi yapılır. Charcot ayağı olarak da bilinen bu eklem rahatsızlığında hastanın ayağında açıklanamayan bir şişkinlik ve ısı artışı göze çarpar, ayak tabanı alta doğru bombelenir. Charcot ayağında aşamalı olarak diyabetik ayak enfeksiyonu, osteomyelit ve selülit, akut inflamatuvar artropati, gut, akut tromboz ve travma da bulunabilir (144). Periferik nöropatinin düzenli kontrollerle saptanması ve uygun yönetimi diyabetik ayak prognozunun iyileşmesini sağlayacaktır (138).

Diyabetik ayak ülseri gelişiminde diğerk bir risk etmeni PAH'dır. Diyabetik ayak ülseri bulunan hastalarda PAH daha sık görülmektedir. Diyabetik ayakta PAH varlığı, kasık eklemının alt hizasında oluşan aterosklerotik arteryel tııkayıcı hastalık ve alt ekstremiteye kan akımının azalması olarak tanımlanmaktadır. Genellikle diyabet hastalarında hareket veya dinlenme ağrısı gibi tipik belirtiler ciddi doku kaybı olsa bile görülmez. Diyabetik ülserasyonda görülebilen arteryel kalsifikasyon, ayak enfeksiyonu, periferik nöropati ve ödem PAH tanısı konulmasını olumsuz yönde etkileyebilir (145). Brechow ve ark. (2013) 678 DAÜ hastasında gerçekleştirdikleri 2 yıllık izlem çalışmasında ABI değerleri ile major amputasyon arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Ankle brakial indeksi değerleri 0,9-1,3 arasında olan hastaların durumu bozulmuş perfüzyon, 0,5-0,9 arasında olanlar kompanse perfüzyon, 0,5 altında olanlar ise dekompanse perfüzyon olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların %4,7'sine diz üstü amputasyon uygulandığı ve bu hastaların %22,1'inin dekompanse PAH'ı olduğu belirlenmiştir. Dekompanse PAH'ı olan hastaların major amputasyon (OR:7,7) ve mortalite (OR:4,9) risklerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (146). Pemayun ve ark. (2015) ise (47 diz altı amputasyon yapılmış, 47'sine amputasyon yapılmamış, yaş (\pm 5), cinsiyet, beslenme düzeyi eşleştirilmiş) toplam 94 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri vaka-kontrol

çalışmasında HbA1c düzeyi $>8\%$ olmasının hipertrigliseridemi, PAH ve hipertansiyonun diz altı amputasyonu için bağımsız risk etmeni olabileceğini tespit etmişlerdir (147).

Diyabetik ayak enfeksiyonları insidansı, diyabet tanısı konulmuş tüm hastalarda hayat boyunca 25% 'e kadar çıkmaktadır. Ayak ülserlerindeki enfeksiyonlarda birden fazla mikroorganizma bulunduğu ve genelini anaerob bakterilerin oluşturduğu saptanmıştır. Diyabetik ayak enfeksiyonu gelişen hastaların neredeyse tümünün hastaneye yatırılarak parenteral geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Ağır ve antibiyotiklere yanıtız kalan enfeksiyonların varlığında ise, genellikle amputasyon uygulaması yapılmalıdır (148). Diyabetik ayakta yaranın olduğu bölgede şişlik, kızarıklık, ısı veya sertlik varsa o bölgede enfeksiyon varlığı da düşünölmelidir. Enfeksiyonun olduğu yumuşak dokuların kemiklere komşuluğu varsa, bu enfeksiyon kemiklere de sıçrayabilir. Osteomyelit varlığının tespit edilebilmesi için beyaz küre sayısı ve CRP seviyeleri her zaman yararlı değildir, ancak eritrosit sedimentasyon hızının 70 mm/sa üzerinde olması osteomyelit teşhisini destekler (149). Diyabetik ayak ülserinde, enfeksiyon tedavisinde patojene uygun antibiyotik tedavisinin yapılması önemlidir. Yara kültüründe kolonizasyon ile en sık karşılaşılan bakteri grubunun *Staphilococcus*, *Streptococcus*, anaeroblar ve Proteobakteriler olduğu saptanmıştır (150). Enfeksiyon tedavisinin temeli, ayaktan yara kültürü alındıktan sonra ona göre antibiyotik tedavisini seçmek, gereken cerrahi müdahaleleri hızla uygulamak ve yeterli arteryel perfüzyonu sağlayarak ayağı yükten kurtarmaktır (151).

2.4.2. Diyabetik Ayak Epidemiyolojisi

Diyabetik ayak sorunları gelişmiş ve gelişmekte olan ölkelerde büyük bir sağlık sorunudur. Dünya çapındaki diyabetik ayak ülserlerinin prevalans hızının $6,3\%$ olduğu tespit edilmiştir. Kıta bazında en yüksek prevalans hızı $13,0\%$ ile Kuzey Amerika'ya aitken en düşük prevalans $3,3\%$ ile Okyanusya'ya aittir. Asya, Avrupa ve Afrika'daki prevalans hızları ise sırasıyla $5,5\%$, $5,1\%$ ve $7,2\%$ 'dir. Ülke bazında en yüksek prevalans hızlarının Belçika ($16,6\%$), Kanada ($14,8\%$) ve ABD'ye ($13,0\%$), en düşük prevalansın ise $1,5\%$ ile Avustralya'ya ait olduğu belirlenmiştir (152, 153). Erkeklerde

(%4,5) kadınlardan (%3,5), Tip 2 diyabet hastalarında (%6,4) Tip 1 diyabet hastalarından (%5,5) daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Diyabetik ayak ülseri bulunan hastaların yaşlarının daha yüksek, diyabet sürelerinin daha uzun ve BKİ'lerinin daha düşük olduğu, daha sık hipertansiyon, DR ve sigara içme öyküsüne rastlandığı belirlenmiştir (152). Diyabetik ayak ülseri görülen diyabet hastalarında 5 yıl içerisindeki ölüm riski, ayak ülseri olmayan hastalara göre 2,5 kat daha fazladır. Diyabetik ayak ülseri olan hastaların yarısından fazlasının yarısı enfekte olmaktadır. Orta ve ağır derecede ülseri olan hastaların %20'sine bazı düzeylerde amputasyon uygulanması gerekmektedir (139).

Portekiz'de 2002 yılının başından 2010 yılının ortasına kadar yapılmış olan, diyabetik ayak polikliniğindeki 644 hastanın değerlendirildiği retrospektif kohort çalışmasında hastaların %26,6'sında DAÜ geliştiği, %5,8'inin diz altı amputasyonu olduğu, %14,0'ünün ise öldüğü saptanmıştır. Çalışma sonucuna göre DAÜ'nün bir komplikasyon düzeyi göstergesinden daha çok diz altı amputasyonlarına ve mortalite üzerine bağımsız etkisi olduğu belirtilmiştir (154). Diyabetik ayak ülseri, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesini de azaltan bir komplikasyondur. Hindistan'da Sekhar ve ark. (2015) yaptıkları kesitsel bir çalışmada DAÜ'nün hastaların hem fiziksel hem de ruhsal sağlığını bozduğunu, yaşam kalitesi skorlarının daha düşük olduğunu saptamıştır (155).

Diyabetlilerde tedavi edilemeyen ayak sorunları alt ekstremitte amputasyonlarına yol açmakta ve yüksek oranlarda mortalite hızlarına neden olmaktadır. Yeni DAÜ oluştuktan sonra hastaların 5 yıl içerisinde hayatta kalım sürelerinin %50-60 oranlarında olduğu görülmüştür. Bu mortalite oranları malign hastalıklardan daha kötüdür (139, 156). Adana'da Beyaz ve ark. (2017) alt ekstremitte amputasyonu yapılmış DAÜ'lü hastalarda yapmış oldukları bir izlem çalışmasında, 2004-2014 yılları arasında amputasyon yapılmış 470 hastanın 333'ünün (%77) hayatını kaybettiğini saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların ameliyat sonrası beklenen yaşam sürelerinin üç yıldan daha düşük olduğu; yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği ile insülin kullanım sürelerinin etkili mortalite göstergeleri olabileceği belirtilmiştir (156).

Avrupa'da diyabetik ayak kliniğinde tedavi gören 575 diyabetik ayak hastasının 159'una (%28) amputasyon yapıldığı saptanmıştır. Amputasyon risk etmenleri olarak

yara çevresindeki ödem, kötü koku, pürülan veya non pürülan eksuda, derin ülser, kemik prob testinde pozitif sonuç, pretibial ödem ve artan CRP seviyeleri olarak gösterilmiştir (157). Thorud ve ark. (2016) yayınladıkları sistematik derlemede diyabeti ve PAH'ı olan, major amputasyon uygulanan (diz altı ve diz üstü) hastaların 5 yıllık mortalite hızını değerlendirdiklerinde operasyon sonrası ölüm oranlarının diz üstünde %40-90, diz altında %40-82 arasında olduğunu saptamıştır (158). Pickwell ve ark. (2017) ise yaptıkları gözlemsel çalışmada minor amputasyonların (parmak, ön ayak) yaşam kalitesini olumsuz ölçüde etkilemediğini tespit etmiştir (159).

Diyabetik ayak, tedavi maliyeti en yüksek diyabet komplikasyonlarının başında gelmektedir. Amerika'da 2012 yılında diyabetli hastaların yıllık maliyetinin 176 milyar dolar olduğu ve bu harcamaların diyabetli olmayan hastaların 2,3 katı olduğu tespit edilmiştir. Bu harcamaların yaklaşık %33'ünün diyabetik ayak tedavisine gittiği belirlenmiştir ve bunun büyük bir kısmı da hastaneye yatışlarla ilişkilendirilmektedir (160). Medicare Sağlık Sistemi'nden elde edilen veriler doğrultusunda, DAÜ olan hastaların olmayanlara göre daha fazla hastanede yattığı, daha fazla evde bakım hizmeti aldığı, acil servise daha sık gittiği, daha sık klinik/polikliniğe uğradığı saptanmıştır. Diyabete ek olarak DAÜ'nün yıllık 9-13 milyar dolara mâl olduğu, iş kaybı maliyetinin ise \$3259 olduğu saptanmıştır (161).

Türkiye'de Öksüz ve ark. (2016)'nın gerçekleştirmiş oldukları hastalık maliyet araştırmasında DAÜ'de hasta başına düşen poliklinik harcamalarının \$579,5 (4,1%), görüntüleme testlerinin \$283,2 (2,0%), laboratuvar testlerinin \$284,8 (2,0%) olduğu tespit edilmiştir. Yıllık hastaneye yatış maliyetinin ise \$7357,4 olduğu hesaplanmıştır (162). Adana'da Keskek ve ark. (2014) diyabetik ayak ülserlerinin hastane maliyetini kontrollü retrospektif bir çalışmada incelediklerinde diyabetik ayak ülseri olan hastaların kişi başına düşen harcama maliyetinin $976,1 \pm 253,6$ USD, diyabetik ayak ülseri olmayan kontrol grubunda ise $430,3 \pm 144,2$ USD olduğunu tespit etmişlerdir. Bu hastaların hastanede kalım sürelerinin uzaması, kullanılan ilaçlar ve ekipmanlar ile hastane hizmetlerine de bağlıdır. Eğer bu durumu önleyici bir tedbir alınmazsa ülkeye çok ağır bir ekonomik yük getireceği belirtilmektedir (163).

2.4.3. Diyabetik Ayak Tedavisi

Diyabetik ayak ülseri oluşumunda birden fazla etmenin etkili olduğu bilinmektedir, tedavi yükü ile maliyeti yüksek bir komplikasyon olduğu için DAÜ'nün önlenmesi önemlidir. Bu komplikasyonun önlenmesinde düzenli ayak muayenesi (his kaybının ve ayak tabanı basıncının ölçülmesi), PAH saptamak için ABI ölçümü yapılması, hastaların ve doktorların eğitimi, glisemik kontrolün sağlanması, sigaranın bırakılması, ayak bakımında özelleşmiş bir sağlık personeli ile multidisipliner ekip çalışması önemli bir yere sahiptir (164).

Diyabetik ayak ülseri genellikle engellenebilecek bir sorundur, ancak tedavisi genellikle yetersiz kalmaktadır. Diyabetik ayak tedavisinde dikkat edilmesi gereken nokta; iyileşmek için yeterli damar beslenmesinin olması, nöropatinin iyileştirilmesi ve enfeksiyonun tedavisidir. Revaskülarizasyon işlemleri, yara debridmanı, enfeksiyon tedavisi ile ayağı yükten kurtarma DAÜ'deki temel tedavi stratejileridir. Özellikle yara yeri enfeksiyonu ve osteomyelit varsa en son aşamada amputasyon düşünülür (138). Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (International Working Group on the Diabetic Foot-IWGDF)'nin 2015 yılında yayınlamış oldukları "Günlük Uygulama Özet Rehberi"nde ülser tedavisi için gerekli olan temel ilkeler;

1. Basıdan kurtulma ve ülserden korunma,
2. Deri perfüzyonunun restorasyonu,
3. Enfeksiyon tedavisi,
4. Metabolik kontrol ve komorbiditelerin tedavisi,
5. Lokal yara bakımı,
6. Hasta ve hasta yakınlarının eğitimi,
7. Nüksten korunma olarak sıralanmıştır (165).

Hastaneye yatışı yapılan DAÜ hastalarında yaraların derecelendirilmesi, PAH varlığının saptanması, yara kültürünün alınarak uygun antibiyoterapinin yapılması, uygun metabolik kontrolün sağlanması ve ülserin tekrarlanmasından korunmak için etkili bir taburculuk planının uygulanması esastır (166). Sağlık çalışanları arasında genellikle diyabetik ayak tedavisi hakkında yeterli bilginin olmaması, rutin uygulama

prosedürleri ve sağlık bakımı organizasyonu engelleri nedeniyle DAÜ tedavisi sekteye uğramaktadır (138). Kaya ve Karaca (2018) 435 hemşirenin DAÜ konusundaki bilgilerini değerlendirdikleri kesitsel tanımlayıcı çalışmada, hemşirelerin diyabetik ayak konusunda bilgi düzeylerinin yeterli olmasına karşılık %66'sının diyabetik ayak bakımı konusunda eğitim almadığını, %80,9'unun diyabetik ayak konusunda hastaları bilgilendirmediğini, %77,5'inin diyabetik ayak muayenesi yapmadığını tespit etmiştir (167).

Diyabetik ayak tedavisinde iskeminin, yara iyileşmesi ilkelerinin ve immünolojinin etyopatolojisi gibi kritik konuların kabul edilmesi, geleneksel tedavi yöntemlerinin değişerek yeni tıbbi ve cerrahi ilerlemelerin önünün açılmasını sağlamıştır. Diyabetik ayak yönetiminde diyabete yönelik eğitim programlarının azlığı ve DAÜ'lerin hatırı sayılır derecede tekrarlanması, enfeksiyonlar ve amputasyon oranları nedeniyle en fazla gündemde olan konulardandır. Diyabetin bütün komplikasyonlarının önlenmesinde esas olan ve etkisi kanıtlanmış tek yöntem sıkı glukoz kontrolüdür. Günlük ayak muayenesinin yapılması da ülserlerin tekrarlanma oranının düşürülmesinde etkili bir yöntemdir (168). Tayvan'da 290 diyabetik nöropatili hastada ayak bakımı ile diyabetik ayak ülseri gelişimi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada hastalara ayak bakım ölçeği uygulanmış, ayak bakım ölçeğinden düşük puan alan hastalarda DAÜ gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (169).

Diyabetik ayağın ortopedik tedavisinde amaç, ayağı yükten kurtararak yara iyileşmesini sağlamak ve ülserlerin tekrar etmesini engellemektir. Bunu sağlayabilmek için alçılar, hareket edebilir alçı yürüteçler, ayak ortezleri, tedavi edici ayakkabılar, ortezler, özel ayakkabılar ve teller, dolgu ve bağlantılardan yararlanılmaktadır (168). Diyabetik ayak ülserinde kasların ve eklemlerin güçlendirilmesi ile polinöropatinin tedavisi amacıyla elektroterapi, elektrokorporeal şok dalga tedavisi ve egzersiz gibi fizyoterapi yöntemlerinin de yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (170).

Debridman tedavisinin amacı, yaradaki ölü dokunun kazınması ile yeni doku oluşumunu hızlandırmaktır. Keskin debridman, larvalardan yararlanan maggot tedavisi ve yüksek basınçla serumun püskürtüldüğü hidroterapi DAÜ'de yararlı olduğu kanıtlanmış debridman türleridir. Enzimatik debridman ile ilgili yeterli klinik kanıtın olduğu çalışma yapılmamıştır. Yine de makas ve bisturi ile yapılan keskin debridmanın

en etkili yöntemlerden biri olduğu ve yara örtüsündeki biyofilmin kaldırılmasını sağladığı belirtilmektedir (168).

Yapılan biyolojik tedavilerde ise kök hücre, büyüme faktörleri, peptidler ve diğer biyoaktif maddelerden yararlanılmaktadır. Yara iyileşmesinde ekstraselüler matriksin önemi anlaşıldıktan sonra kollajen, hiyaluronik asit, chitosan, elastin ve fibrin gibi biyolojik maddeler içeren yara örtüleri üretilmeye ve kullanılmaya başlanmıştır (168). İdeal yara örtüsünün özellikleri; yarayı nemlendirmesi, ikincil enfeksiyonlardan koruması, yara eksudasını uzaklaştırması ve doku oluşumunu sağlaması olarak sıralanmıştır. Yine de DAÜ tedavisinde kullanılan hiçbir yara örtüsü tüm gereksinimleri karşılamamaktadır. Uygun yara örtüsü seçimi; yaranın tipi ve durumuna, hasar düzeyine, hastanın durumuna ve dokuların düzeylerine göre değişebilmektedir. Kullanılan başlıca yara örtüleri hidrokolloidler, hidrojeller, köpükler ve filmlerdir (171).

Hiperbarik oksijen tedavisinin lökosit aktivasyonunu sağlayarak ve serbest radikalleri oksijenle bağlayarak bakterisidal etki göstermesi iyi bilinen etkilerinden bir tanesidir. Ancak çalışmalardaki yöntem ve olası yanlılıklar nedeniyle yararları konusunda çelişkiler mevcuttur. Buna karşılık amputasyon oranlarını düşürdüğünü gösteren metaanalizlere rastlanmıştır (168).

Negatif basınçlı yara tedavisi (Negative Pressure Wound Therapy-NPWT), diğer adı ile vakum yardımıyla kapama, amputasyon oranlarının düşürülerek yara iyileşmesinin sağlanmasında en etkili güncel tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir. Ödemi azaltması, yara eksudasını uzaklaştırması, perfüzyon, hücre proliferasyonu ve granülasyon dokusunu artırması NPWT'nin yararları arasındadır (168).

Diyabetik ayak tedavisinde multidisipliner yaklaşım, hasta eğitimi, glukoz kontrolü, debridman, ayağı yükten kurtarma, enfeksiyon kontrolü ve yeterli kanlanma tüm uygulama rehberlerinde yer alan temel standart bakım ilkeleridir. Bunların yanı sıra negatif basınçlı yara tedavisi, büyüme faktörleri, biyomühendislik ile oluşturulan deri replasmanları, hiperbarik oksijen tedavisi, elektrofizik tedavisi ve diğer alternatif tedaviler de uygulanmaktadır (172, 173). Hiperbarik oksijen tedavisi ile diyabetik ayak yönetimi konusunda hasta eğitiminin diyabetik ayak ülserinin iyileşmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (174). Çin'de yapılmış olan 2004-2013 yılları arasında 648 DAÜ'lü hastanın katıldığı retrospektif çalışmada multidisipliner ekip (plastik cerrahi, ortopedi,

hemşirelik, damar cerrahisi, beslenme birimi, endokrin birimi) çalışması uygulandığında major amputasyon oranlarının 2004 yılından önce %35,7 iken, 2007 sonrasında %4,4'e düştüğünü saptanmıştır (175).

Diyabetik hastalara yapılan sıkı glisemik izlem uygulamasının etkilerinin incelendiği 9 randomize kontrollü klinik çalışmada, hastaların duyu titreşim eşiklerinin daha yavaş düşmesini sağlayarak önemli ölçüde amputasyon riskini azalttığı (Relatif Risk (RR) = 0,65) saptanmıştır. Ancak aynı durumun uzuvlardaki iskemik değişiklikler (gangren, iskemik ülser gelişimi, topallama veya PAH teşhisi) (RR = 0,92) ve yeni oluşan periferik veya otonomik nöropati (RR = 0,89) için geçerli olmadığı belirtilmiştir. Revaskülarizasyon yöntemlerinin değerlendirildiği randomize olmayan 49 çalışmada ise açık revaskülarizasyon uygulamalarının %85'inin 2 yıl boyunca uzvun kurtulmasını sağladığı, endovaskülarizasyonda ise bu oranın %78 olduğu tespit edilmiştir (176).

Ampütasyon riskine sahip ayak yarası bulunan, 63 yaşında Tip 1 diyabetli bir hastada yapılmış vaka çalışmasında, metabolik kontrol tedavisi uygulanmıştır. Hastanın ilaç ve insülin dozları yeniden düzenlenmiş, diyetinde düşük karbonhidratlı sebzeler, yağlı tohumlar ve et alımına yer verilerek işlenmiş ve şekerli yiyeceklerden uzak durması önerilmiştir. Aynı zamanda, hastaya damardan askorbik asit takviyesi ve multivitamin desteği de uygulanmıştır. Tüm bu tedavilere ek olarak hasta, haftada iki defa hiperbarik oksijen tedavisine gitmiştir. Altı aylık bir tedavi sürecinden sonra hastanın yarasının tamamıyla kapandığı, ayağında dokunma duyusunun geri geldiği ve rahatlıkla yürüdüğü bildirilmiştir (177).

2.5. Diyabetik Ayak Ülserlerinin İyileşmesinde Beslenmenin Rolü

2.5.1. Yara Fizyolojisi ve Beslenmenin Yara Üzerine Etkisi

Herhangi bir ajanın fiziksel hasar yaratması ile vücutta normal anatomik bütünlüğün ve fonksiyonun bozulması yara olarak tanımlanmıştır (178). Derinin epitel bütünlüğünün basit bir bozulmasından; subkutan dokulardan daha derin, iç organlar ve hatta kemiği de kapsayabilecek her doku hasarı yara kapsamında değerlendirilir. Doku zedelenmesinin olduğu andan itibaren sonrasında ölü / hasarlı dokunun uzaklaştırılması,

yeni dokunun oluşumu ve nihayetinde hasarlanmış dokunun işlevlerini yerine getirecek şekilde yeniden modellenmesi gibi gerçekleşmesi amaçlanan tüm sonuçları içine alan sürecin tamamı yara iyileşmesine dâhildir (179). Pek çok hücre yara iyileşmesinde rol almaktadır. Deride keratin sentezlenmesini sağlayan keratinositler ile aynı zamanda bağışıklık hücresi aracılığıyla olan sitokinler, kemokinler, prostoglandinler, lökotrienler, hücresel büyüme faktörleri ve interferonlar da üretilir. (180, 181).

Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon olmak üzere dört aşamada gerçekleşmektedir (178, 179). Hemostaz aşamasında yara oluşumundan hemen sonra koagülasyon ve vazokonstriksiyon sağlanarak yara bölgesine olası fazla kan akışı engellenir. İnflamasyon aşamasında nötrofiller, monositler ve lenfositlerin kemotaksisi görülür, böylelikle klinik olarak şişme, kızarıklık, ağrı ve ısı yanıtı oluşur. Bu aşama, yaralanma sonrası 24-36 saat içerisinde meydana gelip 3-10 gün içerisinde sonlanmaktadır. Bağışıklık hücrelerinden sitokin salınımı ve yara bölgesindeki yabancı maddelerin fagositozu da bu aşamada meydana gelmektedir. Yaralanmadan 72 saat sonra IL-1 isimli sitokin, kollajenaz aktivitesini uyararak bir sonraki proliferasyon aşamasına geçilmesini sağlar. Proliferasyon aşamasında granülasyon dokusu oluşumu, reepitelizasyon ve yaranın küçülmesi görülür, 3. günden itibaren başlayarak en az 3 hafta boyunca sürer. Granülasyon dokusu, fibroblastlar, kollajen ve hiyalüronik asit matriksi gibi birçok hücresel bileşenden meydana gelmiştir. Matürasyon/yeniden modellemede ise dokunun eski haline dönmesi veya skar oluşumu görülür (178, 179).

Yaralar akut ve kronik yaralar olmak üzere ikiye ayrılır. Akut yaralar genellikle normal iyileşme sürecinde seyreden, 5-10 gün içerisinde toplanan ve 30 gün içerisinde tamamen düzelen yaralardır. Kronik yaralar ise normal iyileşme aşamalarında sırasıyla ve zamanında tedavi edilemeyen yaralardır. Yaranın iyileşmesi enfeksiyon, doku hipoksisi, nekroz, eksuda ve inflamatuvar sitokinlerin fazlalığı gibi nedenlerden dolayı duraklamıştır (179). Yara iyileşmesini geciktiren etmenlerin hastaların 65 yaş üzerinde olması, periferik vasküler hastalık, tedavi planının uygulanmaması, obezite, bası / kırık / kesik nedeniyle oluşan yaralar, enfeksiyon ve serebrovasküler olaylar olduğu saptanmıştır (182).

Moleküler düzeyde yara iyileşmesini etkileyen etmenler incelendiğinde, diyabetle ortaya çıkan ileri glikasyon ürünlerinin proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak bozduğu da belirtilmektedir (183). Genetik diyabetik farelerde yapılan bir çalışmada hipergliseminin yara iyileşmesi üzerinde bağımsız etken olduğu, ancak farelerde kilo kaybının yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir. Çünkü kilo kaybının yara oluşumu nedeniyle ortaya çıkan katabolik duruma katkıda bulunmakta olduğu düşünülmektedir (184).

İyileşmeyen yaralara sahip olan hastaların, beslenme yetersizliğine sahip olduğu saptanmıştır. Uzamış protein malnütrisyonu neticesinde deri daha ince ve kırışmış hale gelmekte, bağışıklık zayıflamaktadır. Bu nedenle beslenme, yaraların iyileşmesinde önemli bir role sahiptir (185, 186). Yara iyileşmesi, protein enerji malnütrisyonu varlığında zorlaşır. Özellikle yağsız vücut kütlelerinin %30 ve fazlası kaybolursa mortalite riski artmaktadır. Bu nedenle, malnütrisyonun erken tanımlanması ve eksikliklerin yerine konulması sağlanmalıdır (15, 185). Amino asitler, yağlar ve karbonhidratlar gibi besin ögeleri yara iyileşmesinin her aşamasında kullanılmaktadır. Kollajen birikimi, fibroblast proliferasyonu, hidrokisiprolin içeriği, bağışıklık işlevleri ve dokuların oksijenasyonu gibi yara iyileşmesinde önemli olan işlemler bozulan beslenme durumundan olumsuz etkilenmektedir (187). Yeterli enerji, protein ve diğer mikro besin ögelerinin yanı sıra su alımının da doku oksijenasyonuna katkısı vardır (188).

Yetersiz beslenme durumunda beslenme desteğinin yara iyileşmesini sağladığı bulgusu klinik ve hayvan çalışmalarıyla kanıtlanmıştır (189, 190). Japonya'da endovasküler tedavi gören kritik uzuv iskemili hastalarda yapılmış bir çalışmada Geriatrik Nutrisyon Risk İndeksi (GNRI) düşük çıkanların üç yıl sonraki sağkalım ve uzuvlarının kurtulma oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (191). Tayvan'da yapılmış olan başka bir çalışmada da alt ekstremitte kaybı riski olan 478 DAÜ'lü hastada beslenme düzeyleri GNRI ve Mini Nutrisyonel Değerlendirme (Mini Nutritional Assessment-MNA) ile değerlendirilmiş, MNA skorlarının azalmasının amputasyonun ağırlığının artmasına neden olduğu saptanmıştır (16).

Yetersiz beslenme kadar aşırı beslenme durumunun da yaranın iyileşmesini geciktirdiği belirtilmektedir. Obez farelerde yapılmış bir çalışmada kollajen yapısındaki bozulmalar ve deri gerilme gücünün azalması ile birlikte derinin daha fazla hasar gördüğü ve yaraların daha geç iyileştiği saptanmıştır (192).

Yara bakım merkezinde yürütülen kesitsel bir çalışmada hastalarda yapılacak beslenme eğitimi ve yara iyileşmesini sağlayabilecek yiyecekler ile ilgili bilgi verilmesinin yara iyileşmesinde etkili olduğu, bu müdahalenin yara tedavisi için maliyetinin uygun olduğu belirtilmiştir. Hastaların beslenme durumunun saptanması için aynı zamanda yara hastalarına özel beslenme saptama araçlarından da yararlanılabileceği ifade edilmiştir (193).

2.5.2. Makro Besin Öğeleri

Vücuda enerji sağlayan protein, yağ ve karbonhidratlar makro besin öğeleri olarak adlandırılmaktadır. Karbonhidrat ve yağlar, genellikle enerji sağlayabilmek için kullanılır. Protein ise kollajen oluşumu, anjiogenez, eritrosit, lökosit ve sitokin gibi peptid yapılı metabolik regülatörlerin oluşumunda rol oynaması ve doku proteinine katkı vermesi nedeniyle yara iyileşmesinde en fazla üzerinde durulan besin ögesi olmuştur. Yara iyileşmesinde makro besin öğelerinin dağılımı ile ilgili herhangi bir öneri bulunmamaktadır. (194).

Proteinler, yara iyileşmesinde en iyi cevabı veren besin ögesidir. Özellikle artan yoğunlukta elzem ve duruma göre elzem olan amino asit içeren proteinlerin daha yüksek biyolojik değeri vardır. Yaşlı sıçanlarda elzem amino asitlerle zenginleştirilmiş olan diyetin fibroza neden olmadan kollajen birikimini sağladığı ve yara iyileşmesine katkıda bulunduğu saptanmıştır (195). Arjinin ve glutamin ise stres durumunda bu amino asitlerin endojen üretimleri yetersiz olduğu için duruma göre elzem amino asitler olarak kabul edilirler (185, 187).

Obezite ve diyabette, glutamin eksikliğinin makrofajlarda lipotoksisiteye neden olarak hücre ölümüne yol açabileceği tespit edilmiştir. Özellikle diyetle aşırı doymuş yağ alımı olduğunda makrofajlarda lizozom disfonksiyonunun olduğu, böylece glutamin ihtiyacının arttığı ve hücredeki aşırı lipid yükünün mitokondride toksik

metabolitlerin birikmesine yol açtığı belirtilmiştir (196). Yapılan çalışmalarda, glutamin ve arjinin ile birlikte HMB'nin verilmesinin yara iyileşmesinde ve vücuttaki kas kütesinin korunmasında daha etkili olduğu bildirilmiştir (20, 21). İskemik yara modeli oluşturulan sıçanlarda glutamin, arjinin ve HMB takviyesi verilen grubun yaralarının daha hızlı iyileştiğini saptanmıştır (21).

Yağlar hücre membranı oluşumu ve inflamasyon durumunda üretilen prostoglandinler için gereklidir. Özellikle eikosapentanoik asit ve dokozahegzanoik asit ile zenginleştirilen diyetlerin kritik dönemdeki hastalarda yeni yara oluşumunu geciktirdiği bildirilmiştir (187). Ancak diyabetle birlikte gelişen makrofaj disfonksiyonu yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Apoptopik hücrelerin yetersiz temizliği, artan enfeksiyon riski ve değişen anjiogenez bu durumla ilgilidir. Aynı zamanda biyoaktif lipid aracılarının salınımı da diyabetle beraber değişmektedir. Bu lipid aracılarının salınımının uyarılması ile inflamasyonun diyabetin metabolik parametreleri ve bozulmuş makrofaj fagositozu düzeltilmekte, sistemik inflamasyon durdurulmakta ve obezite ile diyabette yara iyileşmesi hızlanmaktadır (197).

Omega yağ asitlerinden inflamasyonun başında sentezlenen prostoglandin ve lökotrienler haricinde inflamasyonun çözülmesini sağlayan lipid türevi başka ara maddeler de sentezlendiği ortaya çıkmıştır. İnflamasyon sonrası yaralı bölgenin istilacı mikroorganizmalardan ve hücrel debristen temizlenmesi çözülme aşaması olarak adlandırılır. Çözülme antiinflamasyon ile aynı anlama gelmez. Antiinflamasyon hem eksojen hem de endojen proinflamatuvar göstergelerin tamamen engellenmesi iken, çözülme aşamasının hücrel anlamda homeostaza geri dönüş olduğu ifade edilmiştir (198-202). Akut inflamasyon fazı kontrolsüzlüğü nedeniyle kronik inflamasyon oluşabilir. Çoklu doymamış yağ asitlerinden elde edilmiş olan bileşenler özelleşmiş pro çözücü lipid aracıları olarak tanımlanmıştır. Bu aracılar inflamasyon fazının çözülmesi, mikroorganizmaların temizlenmesi ve ağrının azaltılması ile yeni mekanizmalarla doku oluşumunun sağlanmasına katkıda bulunurlar (199, 200).

Karbonhidratların beslenme yoluyla yara iyileşmesine doğrudan etkisi olmasa da yara iyileşmesinin kan glukoz düzeylerinden olumsuz yönde etkilendiği iyi bilinmektedir. (203). İnsan hücreleri ile yapılan bir çalışmada yüksek glukozun hücre

proliferasyonu ve migrasyonu üzerine etkisi incelenmiş, proliferasyonun fazla etkilenmediği ancak migrasyonun azaldığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda ROS salınımının da arttığı görülmüştür (204). Ancak yara oluşumu sonrası yetersiz glukoz alımı olursa vücuttaki amino asitlerin bir kısmı enerji açığını kapatmak için kullanılır ve yağsız vücut kütlesi kaybına neden olur. Eğer yaralanma ciddi ise vücudu hipermetabolik ve katabolik duruma sokabilir (185). Diyet posasının da yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu belirten çalışmalar vardır. Ragi dışındaki diyet posasının hiperglisemiye önleyerek kan şekeri düzeylerini düzenlediği ve içeriğindeki antioksidan fenolik bileşenlerin yardımıyla yara iyileşmesine katkıda bulunduğu (205), konjac bitkisinden elde edilen glukomannanın diyetle sindirildiği zaman yara iyileşme skorlarının daha iyi olduğu saptanmıştır (206).

2.5.3. Mikro Besin Öğeleri

Mikro besin öğeleri, enerji oluşumu ve protein sentezi için kofaktör görevi yapar. Enerji ihtiyacı arttıkça, kofaktör ihtiyacı da artacaktır. Aşağıdaki tabloda mikro besin öğelerinin görevleri ve hipermetabolik düzeyde günlük ihtiyaçları verilmiştir (185). Yara iyileşmesinde daha çok makro besin üzerinde durulmuş olup mikro besin öğeleri eksikliklerinin de yara iyileşmesinde önemli yere sahip olduğu belirtilmektedir (207).

Tablo-2.5: Hipermetabolik düzeyde enerji üretimi için gerekli mikro besin öğeleri ve günlük dozları (185).

Mikro besin öğeleri	Görevleri	Günlük gereksinim
<u>Vitaminler</u>		
Tiamin	Oksidasyon redüksiyon tepkimeleri	10–100 mg
Riboflavin	ATP üretimi için oksidatif fosforilasyon	10 mg
Niasin	Enerji üretimi için elektron transferi	150 mg
Pridoksin	Glukoz üretimi ve parçalanması transaminasyon	10–15 mg
Folik asit	Tüm makrobesin öğeleri metabolizması için tek karbon transferi	0,4-1 mg
Vitamin B₁₂	Tüm besin öğeleri kullanımı için koenzim A kullanımı	50 µg
Vitamin C	Yağ asidi metabolizması için karnitin üretimi	500-2000 g
<u>Mineraller</u>		
Selenyum	Yağ metabolizması için kofaktör	100–150 µg
Bakır	Enerji üretiminde sitokrom oksidaz için kofaktör	1–2 mg
Çinko	Protein sentezinde DNA; RNA ve polimerazlar için kofaktör	4–10 µg

İyileşmeyen kronik yaraların bulunduğu travma hastalarında A vitamini, E vitamini ve C vitamini ile çinko ve selenyum kan düzeylerinin düştüğü, plazma malonaldehid gibi oksidatif stres etmenlerinin arttığı gözlemlenmiştir (208). Negatif basınçlı yara tedavisi uygulanan hastaların yara eksudaları incelendiğinde A, C ve E vitaminleri ile çinko, demir ve bakırın kaybının yüksek olduğu saptanmış, bu kaybın hastaların hipermetabolik ve katabolik durumları ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (209).

Diyabetik ayak ülserlerinde hastaların diyetlerinde A, C, D ve E vitaminleri ile çinko, demir, bakır, magnezyum minerallerinin suplementasyonunun yara iyileşmesine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmış olsa da yüksek dozda suplementasyon alımının ciddi yan etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır

(210). Birçok vitaminin insan sağlığındaki önemi bilinmesine rağmen yara iyileşmesinde etkinliği tam olarak bilinmemektedir (194). Örneğin C vitamini deride kollajen sentezi ile antioksidan sistemde, glutatyon ve E vitamini ile birlikte indirgenme tepkimelerinde görev almaktadır. Özellikle yara yüzeylerinde, lokal enfeksiyonlar ve bazı besin ögelerinin kullanımının C vitamini düzeylerini azalttığı saptanmıştır. (211). Yapılan çalışmalar ile C vitamininin çinko ile suplementasyonunun hidroksiprolin düzeyleri ile yara gerilme uzunluğunun artabileceği, cerrahi hastalarda C vitamini eksikliğinde suplementasyon yapılarak yara iyileşmesinin hızlandırıldığı ifade edilmiştir (212, 213).

E vitamininin yara üzerine etkisini inceleyen çalışmaların olduğu sistematik bir derlemede; gen ekspresyonu, hücre sel sinyaller ve bağ doku büyüme faktörünü düzenlediği, antioksidan özellik gösterdiği, *Metisilin Dirençli Staphilococcus Aerous (MRSA)* bakterisine etki ettiği saptanmıştır (214). Shin ve ark. (2017) alloksanla diyabetik hale getirdikleri farelerde yara oluşturulduktan sonra iki hafta boyunca yapılan γ -tokoferol suplementasyonunun hiperinflamatuvar yanıtı iyileştirici etkisi olduğunu, hücre apoptozu ve oksidatif stresi önleyebileceğini tespit etmişlerdir (215).

Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamininin de yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu ortaya koymaktadır (216-218). Tarkan (2014) peritoneal yüzey hasarı oluşturduğu sıçanlarda D vitamini takviyesinin etkisini incelediği çalışmada D vitamini uygulanan sıçanlarda, uygulanmayan sıçanlara göre biyokimyasal parametreler açısından önemli farklılıklar görülmemesine rağmen adhezyonun daha az geliştiiğini saptamıştır. Bulgular inflamasyon, vasküler proliferasyon belirteçleri ve histolojik skorlamalarla desteklenmiştir (216). D vitamininin kalsiyum ile etkileşiminin yara iyileşmesine katkıda bulunabilecek mekanizmalar arasında olabileceği Oda ve ark.nin (2016) çalışmasında da gösterilmiştir. D vitamini reseptörü olmayan farelerde düşük kalsiyumlu diyet verildiği zaman yara iyileşmesinin geciktiği saptanmıştır. Bu çalışma kalsiyum ve D vitamini arasındaki sinyalleşmenin epidermal yara iyileşmesinde rolü olduğunu göstermektedir (217). Benzer şekilde diyabetik ayak ülseri gelişen hastalarda 12 hafta boyunca iki haftada bir yapılan D vitamini takviyesinin ülserlerin genişliğini, derinliğini ve eritem görülme sıklığını düşürmesinin yanı sıra hastaların metabolik belirteçlerin düzelmesine de katkıda bulunduğu bildirilmiştir (218).

Yara iyileşmesinde en çok üzerinde durulan mineraller ise demir, çinko, bakır ve magnezyumdur. Yara oluştuğunda, yara kenarlarına bu metallerin iyonlarının mobilize olduğu bildirilmektedir. İz elementlerin topikal olarak uygulanmasının yaralar için çok iyi sonuçlar vermediği ancak parenteral düzeyde çinko, bakır ve selenyum uygulamasının daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bakır ve çinko superoksit dismutaz enzim aktiviteleri antioksidan özellik göstermektedir. Selenyum ise glutatyon peroksidaz enzim yapısında yer almaktadır. Yara oluşumundan sonra bu elementlerin yara alanına hızla mobilize olarak yara iyileşmesi homeostazında rol aldığı belirtilmektedir. Ancak bu elementlerin serum düzeylerinde yara oluşumu sonrasında önemli bir değişiklik görülmediği de kaydedilmiştir (219).

Metal iyonlar özellikle demir, bakır ve çinko solunum, fotosentez, DNA onarımı ve replikasyonu, antioksidan savunma ve nörotransmisyonunda yer almaktadır ve özellikle tüm protein, enzim ve transkripsiyon enzimlerinin üçte birinden fazlasının elzem yapısal ve/veya katalitik elementleridir. Bakır, anjiogenezde çeşitli büyüme faktörlerine bağlanarak damar oluşumunu sağlayabildiği gibi metalloproteinazların yapısına katılarak granülasyon dokusunun oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bakırın diğer bir rolünün de Glisin-1-histidil-1-lisin protein kompleksi ile birlikte kompleks oluşturarak kollajen, elastin, metalloproteinazlar, büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırmak olduğu bildirilmiştir (220). Demirin yara iyileşmesindeki rolüne değinilirken demir eksikliğinin yara iyileşmesini geciktirdiği, ancak depolarda aşırı demir birikiminin de kronik venöz ülser oluşumuna neden olabileceği ifade edilmektedir. Demirin fazla oluşunun ROS oluşumuna neden olarak yara iyileşmesini geciktirdiği ve bu tip durumlarda demir şelatörlerinin kullanıldığı belirtilmiştir. Aynı zamanda laktoferrin isimli glikoproteinin bakteriostatik etkisinden ve demir yükünü azalttığından bahsedilmiştir. Demirle katalizlenen ROS üretimi hasarlı dokuların apoptozuna neden olarak yara iyileşmesini geciktirmektedir. Kojik asit ve deferifon isimli demir şelatörlerinin de in vivo yara modellerinde yara iyileşmesine katkıda bulunabildiği görülmüştür (221, 222).

Çinko demirden sonra vücutta en çok bulunan iz elementtir. Özellikle bağışıklık sistemindeki makrofajlar, fagositoz ve sitokin üretimini, T ve B lenfositlerin büyümesi ile işlevlerinin yerine getirilmesini sağlar. Aynı zamanda antioksidan özelliğiyle serbest

radikallerin hasarını da önler. Çinkonun bağışıklık hücrelerinin proliferasyonunu sağlaması ve enfeksiyonlara karşı direnç oluşturması yara iyileşmesinde önemli rol oynamasına katkıda bulunur (223). Diyabetik ayak ülseri olan 60 hasta üzerinde 12 hafta boyunca yürütülmüş randomize çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada 50 mg elemental çinko içeren 220 mg'lık çinko sülfat suplementasyonunun yara boyutunu küçültmesinin yanı sıra diyabetik ayak ülseri hastalarının metabolik profilinin düzenlenmesinde yardımcı olduğu saptanmıştır (224).

Magnezyum vücutta en yaygın bulunan ikinci mineraldir. Magnezyum eksikliğinde inflamasyon oluşmakta, mikrovasküler fonksiyonlar bozulmakta ve anjiogenez işlemi bozulmaktadır (225). Diyabette, diyetle magnezyum alımının yetersiz oluşu nedeniyle hastalarda hipomagnezemi olduğu ve nöropatilerde rol oynadığı belirtilmektedir. İran'da yapılmış bir çalışmada diyabetik ayak ülseri hastalarına 12 hafta boyunca verilen oral magnezyum takviyesinin yara iyileşmesine etkisi olduğu kadar metabolik parametreleri düzelttiği de saptanmıştır (226).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Evreni ve Örneklem

Bu çalışma 27.03.2017-02.01.2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Yara Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma, hastanede diyabetik ayak ülseri nedeniyle yatarak tedavi gören ve Yara Bakım Ünitesi'nde negatif basınçlı yara tedavisi uygulanan hastalarla yapılmıştır. Katılımcılar 40-80 yaş aralığında, 30 gün ve daha uzun süredir diyabetik ayak ülseri bulunan, negatif basınçlı yara tedavisi uygulanan hastalar arasından seçilmiştir (139). Çalışmaya başlamadan önce, 14.03.2017 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Ek-1) ve 17.03.2017 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Tıbbi Kurumu'ndan (Ek-2) çalışma izni alınmıştır. Hasta bilgileri araştırmacı tarafından hazırlanmış olan Hasta Takip Formu'na kaydedilmiştir (Ek-3). Çalışma öncesi hastalara ve hasta yakınlarına bilimsel gönüllü olur formu imzalatılmıştır (Ek-4).

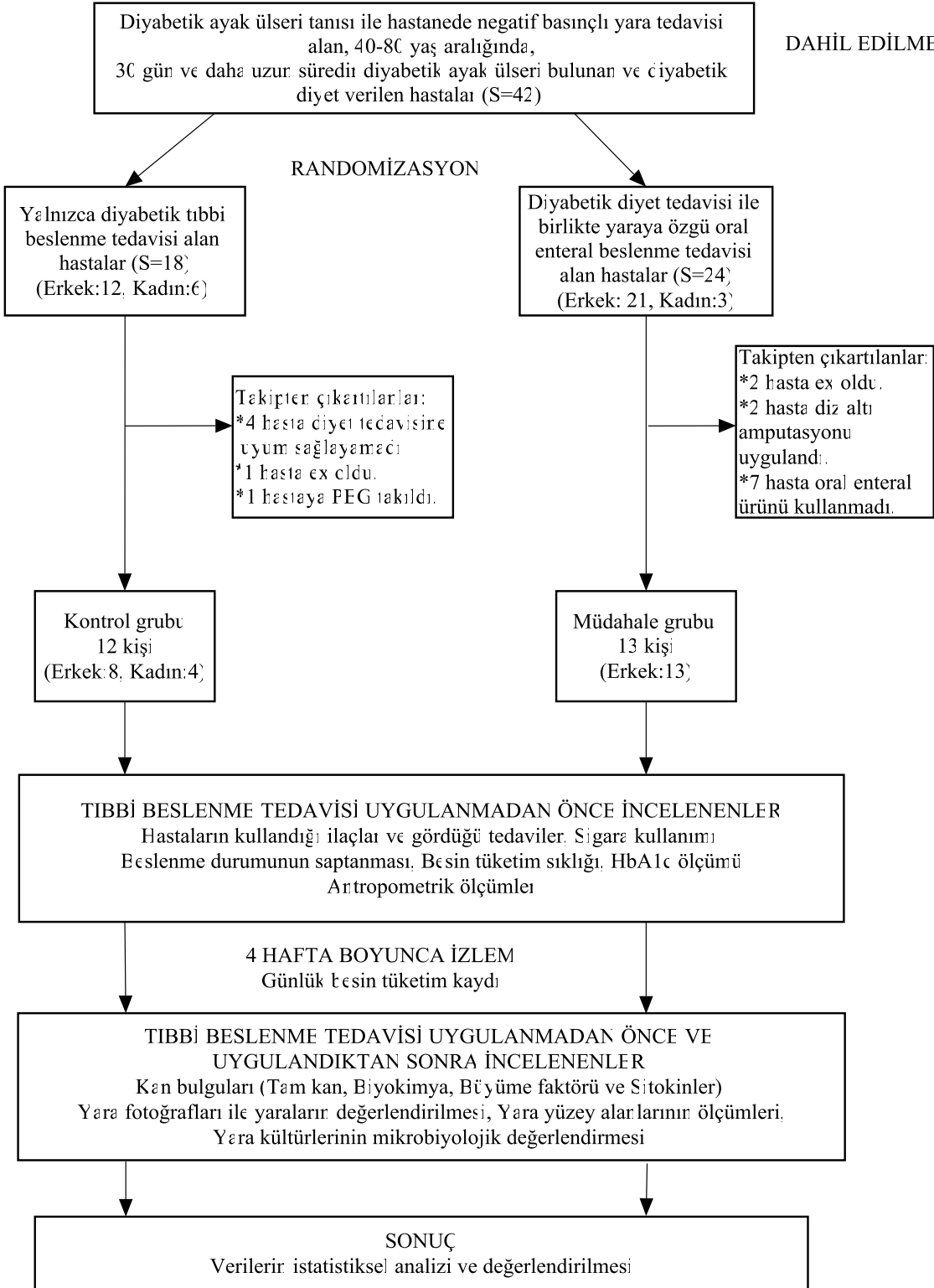
3.2. Araştırma Planı

Bu çalışma tek merkezli, girişimsel, prospektif, randomize kontrollü bir klinik araştırma olarak tasarlanmıştır (227, 228). Katılımcı sayısı; 0,83 etki alanı ile 0,80 güç ve 0,05 hata yüzdesi ile hesaplanmıştır. Çalışmaya, 20'si sadece diyabetik tıbbi beslenme tedavisi (Kontrol Grubu), 20'si de diyabetik tıbbi beslenme tedavisi ile beraber oral beslenme takviyesi alan (Müdahale Grubu) 40 diyabetik ayak ülserli hastanın dâhil edilmesi planlanmış, çalışmanın randomize kontrollü bir şekilde yürütülmesi hedeflenmiştir. (229, 230). Tüm ayak ve ayak bileğinin yukarisından itibaren amputasyon uygulanan, otoimmün hastalıkları bulunan ve immünosupresif ilaç kullanan, aktif malignitesi olan ve radyasyon tedavisi alan, karaciğer yetmezliği bulunan, son üç ayda miyokard infarktüsü geçirmiş olan, diyet alımı ile ilişkili olabilecek zihinsel ya da fizyolojik engeli bulunan, sepsisi veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir (139). Kontrol grubundaki hastaların gereksinimleri yalnızca tıbbi beslenme tedavisi ile karşılanırken, müdahale grubundaki hastalara gereksinimlerine uygun tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte oral enteral beslenme takviyesi verilmiştir (230). Müdahale grubunda kullanılan oral

beslenme takviyesi günde 2 sefer olmak üzere toz şase şeklindedir (1 şase-24 g toz; İçerik: 7.4 g arjinin, 7.4 g glutamin, 1.3 g HMB) (231) (Ek-5).

Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra 4 hafta boyunca günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların bir kısmı eve taburcu edilmiş ve Yara Bakım Ünitesi'ndeki yara bakım tedavileri ayaktan devam etmiştir. Takip döneminde eve taburcu edilen hastalara hastanede uygulanan diyet tedavisinin bir örneği anlatılarak yazılı olarak verilmiş, günlük besin tüketimleri bu hastaların kendileri veya yakınları ile telefon görüşmesi yapılarak alınmıştır (Ek-3). Besin tüketimlerinden elde edilen besinlerin miktarları BEBİS programına girilerek hastaların tüketmiş oldukları enerji ve besin ögesi miktarları saptanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi uygulanmadan önce hastaların kullandığı ilaçlar ve gördüğü tedaviler, HbA1c düzeyleri, sigara kullanımı, malnütrisyon riskinin saptanması yapılmış ve antropometrik ölçümlerine bakılmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra; kan bulguları (tam kan, biyokimya, büyüme faktörü ve sitokinler), yara fotoğrafları ile yaraların değerlendirilmesi ve yara yüzey alanlarının ölçümleri yapılmış, yara doku kültürleri mikrobiyolojik açıdan incelenmiştir. Veriler toplandıktan sonra istatistiksel analizleri yapılmıştır. Aşağıdaki şekilde Araştırma Planı gösterilmiştir (Şekil-3.1).

Kontrol grubuna 18 kişi, müdahale grubuna ise 24 kişi dâhil edilerek toplam 42 kişi ile çalışma tamamlanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların 9'u kadın (Kontrol grubu: 6, Müdahale grubu: 3), 33'ü (Kontrol grubu: 12 , Müdahale grubu: 21) erkektir. Kontrol grubunda 4 kişinin tıbbi beslenme tedavisine uyum sağlayamaması, 1 kişinin ex olması ve 1 kişiye de PEG takılması nedeniyle çalışma süresince toplam 12 kişinin takibi tamamlanmıştır. Diyabetik tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte yaraya özgü oral beslenme takviyesi alan müdahale grubunda da 3 kişinin ex olması, 2 kişiye amputasyon uygulanması ve 7 katılımcının oral beslenme takviyesini kullanmak istememesi nedeniyle bu gruptan 13 kişi ile çalışma protokolü tamamlanmıştır.



Şekil-3.1: Araştırma Planı

3.3. Hastaların Genel Bilgileri ve Tıbbi Öyküsünün Alınması

Hasta bilgilerinin alınmasında, hastanenin bilgi işletim sistemi Avicenna'dan, hemşire izlem dosyaları ve hastaların kendi beyanlarından faydalanılmıştır. Hastaların yaşları, meslekleri, öğrenim durumları, diyabet dışındaki diğer hastalıkları, aldıkları ilaç tedavileri, oral antidiyabetik ilaç ve insülin kullanım durumları, kullanılan ilaç ve insülinlerin dozları, yara doku kültürlerinin mikrobiyolojik incelemesi, uygulanan yara bakım tedavileri sorgulanmıştır (Ek-3).

3.4. Antropometrik Ölçümler ile Malnütrisyon Riskinin Saptanması ve Değerlendirilmesi

Hastaların boy uzunluğu ile vücut ağırlığı gibi antropometrik ölçümlerinin saptanabilmesi için vücut ağırlığı sabah aç karnına 0.1 g hassasiyete sahip terazide ölçülmüştür. Boy uzunluğu ise, ayağa kalkabilen hastalarda hasta ayakta iken ayaklar yan yan ve baş Frankfurt düzleminde olacak şekilde saptanmıştır. Ayağa kalkamayan 65 yaş üzerindeki hastalar için vücut ağırlığı ölçümleri baldır çevresi (BÇ) ve üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) (Tablo-3.1), ayağa kalkamayan hastaların boy uzunluğu ise ulna uzunluğu ölçülerek yapılmıştır (Tablo-3.2). (232).

Tablo-3.1: Ulna uzunluğuna göre boy uzunluğunun saptanması (232)*

Ulna uzunluğu (cm)	18,50	19,00	19,50	20,00	20,50	21,00	21,50	22,00	22,50	23,00	23,50	24,00	24,50	25,00
Erkek														
<65 yaş	1,46	1,48	1,49	1,51	1,53	1,55	1,57	1,58	1,60	1,62	1,64	1,66	1,67	1,69
>65 yaş	1,45	1,46	1,48	1,49	1,51	1,52	1,54	1,56	1,57	1,59	1,60	1,62	1,63	1,65
Kadın														
<65 yaş	1,47	1,48	1,50	1,51	1,52	1,54	1,55	1,56	1,58	1,59	1,61	1,62	1,63	1,65
>65 yaş	1,40	1,42	1,44	1,45	1,47	1,48	1,50	1,52	1,53	1,55	1,56	1,58	1,60	1,61
Ulna uzunluğu (cm)	25,50	26,00	26,50	27,00	27,50	28,00	28,50	29,00	29,50	30,00	30,50	31,00	31,50	32,00
Erkek														
<65 yaş	1,71	1,73	1,75	1,76	1,78	1,80	1,82	1,84	1,85	1,87	1,89	1,91	1,93	1,94
>65 yaş	1,67	1,68	1,70	1,71	1,73	1,75	1,76	1,78	1,79	1,81	1,82	1,84	1,86	1,87
Kadın														
<65 yaş	1,66	1,68	1,69	1,70	1,72	1,73	1,75	1,76	1,77	1,79	1,80	1,81	1,83	1,84
>65 yaş	1,63	1,65	1,66	1,68	1,70	1,71	1,73	1,73	1,76	1,78	1,79	1,81	1,83	1,84

*Ayağa kalkamayan hastalar için hesaplanmıştır.

Tablo-3.2: Üst orta kol çevresi ve baldır çevresi ile vücut ağırlığının saptanması(232)*

Erkek	$(2,31*ÜOKÇ)+(1,50*BÇ)-50,10$
Kadın	$(1,63*ÜOKÇ)+(1,43*BÇ)-37,46$

*Ayağa kalkamayan hastalar için hesaplanmıştır. ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi, BÇ: Baldır Çevresi

Hastaların malnütrisyon riskinin saptanması için Avrupa Enteral ve Parental Beslenme Derneği (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition-ESPEN) tarafından oluşturulmuş Nütrisyonel Risk İzlemi-2002 (NRS-2002) tarama aracı (Ek-3) kullanılmıştır. Hastanın NRS-2002 skoru 0 ise risk olmadığı, skoru 1-2 puan ise düşük riskli, 3-4 puan ise orta riskli, 5 puan ve üzerinde skora sahipse yüksek risk altında kabul edilmektedir. Bu skor 3 ve üstünde olduğunda, hastanın malnütrisyon riski altında olduğu ve beslenme planı başlanması gerektiği belirtilmektedir. Bu skor 3'ün altında ise, hastaların haftada bir taranması, eğer majör operasyon planı varsa yine bir nütrisyon planı geliştirilmesi önerilmektedir (232). Hastaların vücut ağırlığı (kg) ve boy uzunluğu (m) saptandıktan sonra, vücut ağırlığının boy uzunluğu karesine bölünmesi ile BKİ'leri (kg/m^2) hesaplanmış ve hastalar BKİ'lerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo-3.3) (232, 233).

Tablo-3.3: WHO'ya göre BKİ sınıflandırması (233)

Sınıflama	BKİ(kg/m^2)
Normal	18,00-24,99
Preobez	25,00-29,99
I. Derece Obez	30,00-34,99
II. Derece Obez	35,00-39,99
III. Derece Obez	$\geq 40,00$

3.5. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Planlanması

Hastaların antropometrik ölçümleri saptandıktan sonra bazal metabolik hızın (BMH) hesaplanması için, yatan ve ayakta tedavi gören hastalarda validasyon ile en az kestirme hatasına sahip olduğu saptanmış olan Dünya Sağlık Örgütü / Gıda ve Tarım Örgütü / Birleşmiş Milletler Üniversitesi (WHO/FAO/UNU) formülü kullanılmıştır (Tablo-3.4). Bu formülde BMH hesaplanması için yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlığı

kullanılmaktadır. Bazal metabolizma hızı hesaplandıktan sonra fiziksel aktivite ve stres faktörleri de eklenerek hastaların toplam enerji gereksinimleri hesaplanmıştır (Tablo-3.5) (232, 234, 235). Hastalara dört hafta boyunca yaralarının iyileşmesini sağlayacak şekilde 1496,9-2266,8 kkal/gün aralığında enerjiye sahip, gereksinimlerine uygun, enerjisinin %45-60'ı karbonhidrattan, %15-20'si proteinden, %25-30'u da yağdan gelecek şekilde diyabetik tıbbi beslenme tedavisi planlanmıştır (236). Taburculuk sonrasında da hastanedeki diyabetik diyeteye uygun tıbbi beslenme tedavisi (TBT) anlatılmıştır.

Tablo-3.4: Yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık ölçümleri ile WHO/FAO/UNU (1985) formülünden BMH'nin hesaplanması (kkal/gün) (235)

Erkek	
Yaş (yıl)	
18-30	$15,4 * \text{Ağ (kg)} - 27 * \text{Boy (cm)} + 717$
31-60	$11,3 * \text{Ağ (kg)} + 16 * \text{Boy (cm)} + 901$
60>	$8,8 * \text{Ağ (kg)} + 1,128 * \text{Boy (cm)} + 1.071$
Kadın	
Yaş (yıl)	
18-30	$13,3 * \text{Ağ (kg)} - 334 * \text{Boy (cm)} + 35$
31-60	$8,7 * \text{Ağ (kg)} + 25 * \text{Boy (cm)} + 865$
60>	$9,2 * \text{Ağ (kg)} - 637 * \text{Boy (cm)} - 302$

Tablo-3.5: Bazal metabolik hıza yapılan eklemeler (232)

BMH'ye eklemeler	
Stres	%10-30 ağır sepsis %10-30 ameliyat %10-30 kırıklar-travma %50-150 yanık ve yaralanmalar
Fiziksel aktivite	%10 yatağa bağımlı %15-20 yatağa bağımlı- hareketli %25 hareket ediyor
TEF (Thermic Effect Of Food)	%10 besinlerin termik etkisi
Ateş	%10 her 1°C artış için
Kilo artışı	600 kkal

Dört hafta boyunca, hastaların hastaneye yatışlarından sonraki günlük besin tüketimleri araştırmacı tarafından sorgulanarak kayıt altına alınmıştır. Takip sürecinde, hastaneden taburcu edilen hastaların günlük besin tüketim kayıtları ise araştırmacı

tarafından günlük telefon görüşmesi ile alınmıştır (Ek-3). Hastaların hastaneye yattıkları sürede tüketmiş oldukları yiyecekler ile yemeklerin içerisindeki besinlerin miktarı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yemek Hizmetleri Alımı Teknik Şartnamesi'ne göre hesaplanmıştır. Ayaktan Yara Bakım Ünitesi'nde takip edilen hastaların aldıkları besin tüketim kaydında bulunan yiyeceklerin miktarları için ise Standart Yemek Tarifeleri, Türk Mutfağı'nda Standart Tarifeler ve Besin Kataloğu kitaplarından yararlanılmıştır (237-239). Hastaların aldıkları enerji ve besin öğelerinin hesaplamasında BEBİS bilgi işletim sistemleri yazılımı kullanılmıştır. Hesaplanan enerji ve besin öğeleri alımları WHO/FAO/UNU formülü ile hesaplanan toplam enerji gereksinmesi ve Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi (TÜBER) önerileri ile karşılaştırılmıştır (232, 235, 240).

3.6. Kan Bulgularının İncelenmesi

Hastaların hastaneye yattıktan sonra rutin olarak bakılan HbA1c, açlık kan glukozu, total kolesterol, trigliserid, alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT) gibi karaciğer fonksiyon testleri, kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen-BUN), kreatinin, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve lökosit, CRP ve sedimentasyon gibi kan bulguları hastane bilgi işletim sistemi Avicenna'dan alınmıştır. Dört hafta boyunca uygulanan tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında çalışmaya dâhil edilen hastaların; açlık kan şekeri (mg/dL), kan üre azotu (BUN) (mg/dL), kreatinin (mg/dL), albümin (g/dL), karaciğer enzimleri (ALT, AST, GGT, ALP) (U/L), sodyum (mEQ/L), potasyum (mEQ/L), total kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), CRP (mg/L), sedimentasyon (mm/saat), lökosit ($\times 10^9/L$), trombosit ($\times 10^9/L$) hemoglobin (g/dL) hematokrit (%) gibi biyokimyasal kan bulguları sonuçları tekrar değerlendirilmiştir (Ek-2).

Bu tetkiklerin yanı sıra kronik yaraların iyileşmesinde rolü olan IL-1 β (pg/mL), IL-6 (pg/mL) gibi sitokinler ile VEGF-A (pg/mL), IGF-1 (pg/mL) gibi büyüme faktörlerinin de ölçümü yapılmıştır (241, 242). Ölçüm için 5-7 ml kadar kan alındıktan sonra 2-6 °C arası sıcaklıkta santrifüj edilerek serumlarına ayrılmış, toplanan serum numuneleri Georgia State Üniversitesi'nde hazırlanan protokole göre -80°C'de saklanmıştır (243). Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda da numuneler bu protokole uygun olarak toplanarak saklanıp analiz edilmiştir (244,

245). Diğer kan bulguları gibi büyüme faktörleri ve sitokinler de tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir (Ek-2). Kitlerin bedeli araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

3.7. Yaraların Değerlendirmesi

Hastaların yara iyileşme durumlarını değerlendirmek için Bates-Jensen Yara Saptama Aracı (Bates-Jensen Wound Assessment Tool-BWAT) kullanılmıştır (246). Yara değerlendirmesinde kullanılan saptama aracında yaranın şekli ve anatomik bölgesi saptanarak yara büyüklüğü, derinliği, nekrotik doku türü ve miktarı, eksuda türü ve miktarı, epitelizasyon, granülasyon, yara kenarları, tünelleşme, doku endurasyonu, yaranın etrafındaki derinin rengi ve periferik doku ödemi gibi yara durumunu etkileyen etmenler 1'den 5'e kadar skorlanmaktadır. Bu araçtan elde edilen toplam skora göre yara iyileşme durumu değerlendirilmiştir (Ek-3).

Yara değerlendirmesi, klinik doktorları ile birlikte yara bakım ünitesinde doldurulmuş olan yara formları ve yara bakım hemşiresi tarafından çekilen yara fotoğraflarına bakılarak yapılmıştır. Yara değerlendirmesinde tıbbi beslenme tedavisine başlanmadan önce ve tıbbi beslenme tedavisi sonrasında formlar ile yara fotoğrafları incelenerek yapılmıştır. Tüm etmenlerin puanlaması yapıldıktan sonra toplam skor değerlendirilmiştir (246).

3.8. Yara Kültürlerinin Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi

Hastaların yara mikrobiyolojik değerlendirmesi için yara dokularından sürüntü alınmıştır. Sürüntü alınmadan önce yara serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra debride edilerek hastaların yaralarında 1 cm²'lik alandan swabla sürüntü alınmıştır. Hastalardan swabla sürüntü örneği alındıktan sonra transport besiyeri vasıtasıyla (Stuart veya Amies) mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir (Ek-3) (247, 248).

Laboratuvara gönderilen sürüntü örnekleri mikroskopta 100 defa büyütülerek incelenmiş ve mikroorganizmaların morfolojik özellikleri gram boyama tekniğiyle saptanmıştır. Daha sonra yara doku kültürü örneklerinin antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile tespit edilmiştir (247, 248).

3.9. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Hastaların genel bilgileri, antropometrik ölçümleri, malnütrisyon risk skorları, günlük besin tüketim kayıtları, kan bulguları ile yara skorları SPSS 25.0 istatistik yazılımı ile değerlendirilmiştir. Hasta gruplarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası bakılan bulgular arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Değerlerin istatistiksel dağılımlarına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakılmış ve iki değerin karşılaştırıldığı (tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası) normal dağılan verilerde parametrik Independent Samples t-test, normal dağılmayan verilerde parametrik olmayan Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Levene testi ile de değişkenlerin varyans katsayılarının eşitliğine bakılmıştır. Gruplar içerisinde tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılmasında ise Paired Samples t-test uygulanmıştır. Nitel verilerde ise nonparametrik Pearson ki-kare testi ile Fisher's exact ki-kare testleri yapılmıştır. Kontrol ve müdahale gruplarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında yara kültürlerinin karşılaştırılması için McNemar ve McNemar-Bowker testinden yararlanılmıştır (249). Hastaların istatistiksel değerlendirmelerinde p değeri kullanılmıştır. Değerlendirilen bulguların p değeri 0.05'ten küçük çıktığında anlamlı bir farklılık gösterdiği, p değeri 0.05 ile 0.10 arasında çıkmış olanların ise anlamlıya yakın bir farklılık gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (250).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri ve Tıbbi Öyküleri

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet, eğitim durumu ve meslekleri Tablo-4.1’de verilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların 8’i erkek (%66,7), 4’ü kadın (%33,3) iken, müdahale grubundaki hastaların ise tamamı erkektir (S=13,%10 Gruplar arasındaki erkek ve kadın cinsiyet dağılımı istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmaya dâhil edilen hastaların 11’i ilkokul (%44), 7’si üniversite (%28), 3’ü lise (%12), 2’si ortaokul (%8) mezunu olduğunu, 1’i okuma-yazma bildiğini (%4), 1’i de okuma yazma bilmediğini bildirmiştir. Kontrol grubunda ilkokul mezunu sayısı 4 iken (%33,3), müdahale grubundaki ilkokul mezunu sayısı 7’dir (%53,8). Üniversite mezunlarının sayısı kontrol grubunda 4 kişi iken (%33,3), müdahale grubunda 3 kişidir (%23,1) ($p>0,05$). Çalışmaya katılan hastalardan 16 kişi emekli (%64), 3 kişi ev hanımı (%12) olduğunu, 3 kişi serbest çalıştığını (%12), 2 kişi çiftçilik yaptığını (%8) ve 1 kişi de memur olarak çalıştığını belirtmiştir ($p>0,05$).

Tablo-4.1: Hastaların cinsiyet, eğitim ve mesleklerinin gruplara göre dağılımları.

	Kontrol (S=12)		Müdahale (S=13)		Toplam(S=25)		<i>p</i> *
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet							<i>*0,039</i>
Erkek	8	66,7	13	100	21	84,0	
Kadın	4	33,3	0	0,0	4	16,0	
Eğitim durumu							<i>0,813</i>
Okuma-yazma yok	1	8,33	0	0,0	1	4,0	
Okuma-yazma var	0	0,0	1	7,7	1	4,0	
İlkokul	4	33,33	7	53,8	11	44,0	
Ortaokul	1	8,33	1	7,7	2	8,0	
Lise	2	16,67	1	7,7	3	12,0	
Üniversite	4	33,33	3	23,1	7	28,0	
Meslek							<i>0,225</i>
Emekli	8	66,7	8	61,5	16	64,0	
Ev hanımı	3	25,0	0	0,0	3	12,0	
Çiftçi	0	0,0	2	15,4	2	8,0	
Serbest	1	8,3	2	15,4	3	12,0	
Memur	0	0,0	1	7,7	1	4,0	

**Fisher exact ki-kare ($p<0,05$).*

Hastaların sigara kullanma durumları ile ilgili bilgiler Tablo-4.2’de verilmiştir. Kontrol grubunda 3 kişi sigara içtiğini (%25), 4 kişi sigara içmediğini (%33,3), 5 kişi de sigarayı bıraktığını beyan etmiştir (%41,7). Müdahale grubunda ise 1 kişi sigara içtiğini (%7,7), 3 kişi içmediğini (%23,1), 9 kişi sigarayı bıraktığını belirtmiştir (%69,2). Grupların sigara içme durumlarının dağılımı arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Sigara kullanmayan kişilerin sigarayı bırakma sürelerinin kontrol grubunda $23,6\pm 15,57$ ay, müdahale grubunda $66,84\pm 93,94$ ay olduğu saptanmıştır. İçilen sigara sayısının kontrol grubunda $8,75\pm 14,17$ adet, müdahale grubunda ise $19,00\pm 11,40$ adet olduğu belirlenmiştir. Her iki grupta sigara bırakma süreleri ile sigara miktarları arasında önemli bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-4.2: Hastaların sigara kullanım durumlarının dağılımı ile sigara kullanmama süreleri ve kullandıkları sigara miktarlarının gruplara göre dağılımı.

Sigara kullanma	Kontrol(S=12)		Müdahale(S=13)		TOPLAM		<i>p</i> *
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Kullanıyorum	3	25,0	1	7,7	4	16,0	0,358
Kullanmıyorum	4	33,3	3	23,1	7	28,0	
Bıraktım	5	41,7	9	69,2	14	56,0	
	Kontrol(S=12)		Müdahale(S=13)				<i>p</i> **
	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	
Sigara bırakma süresi(ay)†	23,6 (10-50)	15,6	20	66,8 (0,18-240)	93,9	13	0,724
İçilen sigara miktarı(adet)	8,8 (1-30)	14,2	2	19 (5-30)	11,4	20	0,190

†*Sigarayı bırakmış kişi sayısının ortalaması alınmıştır.*

**Fisher’s ki kare testi ($p<0,05$), **Mann-Whitney U testi($p<0,05$).*

Çalışmaya katılan hastaların diyabet dışındaki diğer kronik hastalıklarının dağılımı Tablo-4.3’de gösterilmiştir. En sık rastlanılan kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (S=20, %80,0), hiperlipidemi (S=15, %60,0), periferik arter hastalığı (PAH) (S=12, %48,0), böbrek yetmezliği (S=10, %40,0), kalp yetmezliği (S=8, %32,0), anemi (S=6, %24,0), üriner sistem hastalıkları (S=6, %24,0), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) (S=4, %16,0) ve nörolojik hastalıklardır (S=4, %16,0). Tespit edilen diğer hastalıklar ise guatr (S=3, %12,0), mide-bağırsak hastalıkları (S=3, %12,0),

glokom (S=3, %12,0), karaciğer-safra kesesi hastalıkları (S=2, %8,0), Allerji-astım (S=1,%4,0), venöz yetmezlik (S=1,%4,0), osteoporoz (S=1,%4,0) ve psikiyatrik hastalıklardır (S=1,%4,0).

Kontrol grubunda en sık rastlanılan kronik hastalıklar sırasıyla 10 kişide hipertansiyon (%83,33), 7 kişide hiperlipidemi (%58,33), 7 kişide böbrek yetmezliği (%58,33), 5 kişide PAH (%41,67) ve 4 kişide kalp yetmezliğidir (%33,33). Müdahale grubunda ise en çok görülen kronik hastalıklar sırasıyla 10 kişide hipertansiyon (%76,92), 8 kişide hiperlipidemi (%61,54), 7 kişide PAH (%53,85), 4 kişide kalp yetmezliği (%30,77) ve 3 kişide böbrek yetmezliğidir (%23,08).

Tablo-4.3: Hastaların diyabet dışındaki diğer kronik hastalıklarını gruplara göre dağılımları.

Hastalık durumu	Kontrol		Müdahale		Toplam		p*
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
DM dışı hastalık							
Yok	1	8,3	0	0,0	1	4,0	0,480
Var	11	91,7	13	100,0	24	96,0	
Hastalıklar†							
Hipertansiyon	10	83,3	10	76,9	20	80,0	1,000
Hiperlipidemi	8	66,7	8	61,5	15	60,0	1,000
KOAH	3	25,0	1	7,7	4	16,0	0,322
Allerji-astım	0	0,0	1	7,7	1	4,0	1,000
Anemi(Demir-B ₁₂)	3	25,0	3	23,1	6	24,0	1,000
Osteoporoz	1	8,3	0	0,0	1	4,0	0,480
Üriner sistem hastalıkları	3	25,0	3	23,1	6	24,0	1,000
Böbrek yetmezliği	7	58,3	3	23,1	10	40,0	0,111
Safra kesesi hastalıkları	1	8,3	1	7,7	2	8,0	1,000
Guatr	3	25,0	0	0,0	3	12,0	**0,096
Mide-bağırsak hastalıkları	2	16,7	1	7,7	3	12,0	0,593
PAH	5	41,7	7	53,9	12	48,0	0,848
Kalp yetmezliği	4	33,3	4	30,8	8	32,0	1,000
Glokom	2	16,7	1	7,7	3	12,0	0,593
Nörolojik hastalık	3	25,0	1	7,7	4	16,0	0,322
Venöz yetmezlik	0	0,0	1	7,7	1	4,0	0,220
Psikiyatrik hastalıklar	0	0,0	1	7,7	1	4,0	1,000

†Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

**PAH Pearson ki kare testi, diğer kronik hastalıklar Fisher's ki kare testi ile hesaplanmıştır (p<0,05).

*** Fisher's ki-kare testi (p=0,05-0,10) .

DM: Diabetes Mellitus, **PAH-**Periferik Arter Hastalığı, **KOAH-**Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.

Hastaların geçirmiş oldukları ameliyatlar Tablo-4.4'de verilmiştir. Çalışmaya katılan 22 kişi (%88) daha önce ameliyat geçirdiğini ifade ederken, 3 kişi (%12)

ameliyat geçirmediğini bildirmiştir. Kontrol grubundaki 12 hastanın hepsi (%100), müdahale grubundaki hastaların ise 10'u (%76,92) ameliyat geçirdiğini ifade etmiştir. Gruplar arasında ameliyat geçirme durumu bakımından farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların en fazla geçirdikleri ameliyatlara sırasıyla kalp damarı anjiyo/stenti (S=8, %32,0), kalp damar bypassı (S=6, %24,0), katarakt (S=4, %16,0), katarakt (S=3, %12,0) ve safra kesesi (S=3, %12,0) ve kasık fitiği (S=3, %12,0) ameliyatlardır. Hastaların geçirdiği diğer ameliyatlara kalp pili (S=2, %8,0), tiroid ameliyatı (S=2, %8,0), retina dekolmanı, ateşli silah yaralanması, çapraz bağda kopma, kasık fitiği ve bel fitiği ameliyatlardır (S=1, %4,0). Kontrol grubunda en fazla geçirilmiş ameliyatlara kalp damar bypassı (S=5, %41,7) ile katarakttır (S=3, %25,0). Müdahale grubu hastalarında en fazla geçirilen ameliyat ise kalp damarı anjiyo/stentidir (S=6, %46,2). Kalp-damar bypass'ı geçirme oranları gruplar arasında anlamlıya yakın çıkmış ($p=0.05-0.10$), diğer ameliyatlarda önemli bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo-4.4: Hastaların ameliyat geçirme durumları ve geçirilen ameliyatlara türlerinin gruplara göre dağılımları.

Ameliyat durumu	Kontrol		Müdahale		Toplam		p*
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Olmadı	0	0,0	3	23,1	3	12,0	0,220
Oldu	12	100,0	10	76,9	22	88,0	
Geçirilen Ameliyatlara†							
Kalp pili	2	16,7	0	0,0	2	8,0	0,220
Kalp damarı anjiyo/stent	2	16,7	6	46,2	8	32,0	0,202
Kalp kapakçığı değişimi	1	8,3	0	0,0	1	4,0	0,480
Katarakt	3	25,0	1	7,7	4	16,0	0,322
Kalp damar bypassı	5	41,7	1	7,7	6	24,0	**0,073
Tiroid ameliyatı	2	16,7	0	0,0	2	8,0	0,220
Safra kesesi ameliyatı	2	16,7	1	7,7	3	12,0	0,593
Retina dekolmanı	1	8,3	0	0,00	1	4,0	0,480
Ateşli silah yaralanması	1	8,3	0	0,00	1	4,0	0,480
Çapraz bağda kopma	0	0,0	1	7,7	1	4,0	1,000
Kasık fitiği	1	0,0	2	15,4	3	12,0	1,000
Bel fitiği	0	0,0	1	7,7	1	4,0	1,000
Hemoroid	0	0,0	1	7,7	1	4,0	1,000
Kulak implantı	1	8,3	0	0,0	1	4,0	0,480
Diz platini	1	8,3	0	0,0	1	4,0	0,480

†Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

*Fisher's ki-kare testi ($p<0,05$), **Fisher's ki-kare testi ($p=0,05-0,10$)

Hastaların kullandığı ilaçlar Tablo-4.5'te gösterilmiştir. Hastaların en fazla kullandığı ilaç tipi 21 kişi ile antihipertansif (%84,0), 19 kişi ile antibiyotik (%76,0), 16 kişi ile kan sulandırıcı ilaçlardır (%64,0). Bu ilaçları 14 kişi ile mide koruyucu (%56,0), 12 kişi ile antiiskemik (%48,0), 12 kişi ile antitrombotik ilaçlar (%48,0) ve 10 kişi ile ağrı kesiciler (%40,0) takip etmektedir. Kontrol grubunda 11 kişi (%91,7), müdahale grubunda 10 kişi (%76,9) antihipertansif ilaç kullanmıştır. Antibiyotik kullanımı ise kontrol grubunda 9 kişide (%75), müdahale grubunda ise 10 kişide (%76,9) görülmüştür. Kontrol grubunda kan sulandırıcı kullanan kişi sayısı 10 (%83,3) iken, müdahale grubunda 6 kişidir (%46,2). İlaç türlerinin kullanım dağılımları açısından gruplar arasında önemli bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Kan sulandırıcı ve mide koruyucu ilaç kullanımı arasındaki fark ise neredeyse önemli bulunmuştur ($p=0,05-0,10$).

Tablo-4.5: Bireylerin hastanede yatariken kullandığı ilaçların gruplara göre dağılımı.

İlaç grupları†	Kontrol		Müdahale		Toplam		p*
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Antitrombotik	6	50	6	46,2	12	48,0	0,848
Antiiskemik	4	33,3	8	61,5	12	48,0	0,158
Antihipertansif	11	91,7	10	76,9	21	84,0	0,593
Nöropatik ağrı	3	25	2	15,4	5	20,0	0,645
Kan sulandırıcı	10	83,3	6	46,2	16	64,0	**0,097
İnhaler	2	16,7	1	7,7	3	12,0	0,593
Diüretik	5	41,7	2	15,4	7	28,0	0,202
Antibiyotik	9	75	10	76,9	19	76,0	1,000
Hiperlipidemik	2	16,7	2	15,4	4	16,0	1,000
Mide koruyucu	9	75	5	38,5	14	56,0	**0,066
Laksatif	1	8,3	0	0	1	4,0	0,480
Balgam söktürücü	5	41,7	2	15,4	7	28,0	0,202
Dermatolojik ajan	2	16,7	3	23,1	5	20,0	1,000
Antihistaminik	1	8,3	1	7,7	2	8,0	1,000
Antiemetik	1	8,3	2	15,4	3	12,0	1,000
Antiasidoz	2	16,7	0	0	2	8,0	0,220
Ağrı kesici	5	41,7	5	38,5	10	40,0	0,870
Tiroid ilacı	2	16,7	0	0	2	8,0	0,220
Antihistaminik	1	8,3	1	7,7	2	8,0	1,000
Psikiyatrik ilaç	2	16,7	1	7,7	3	12,0	0,593
Hemoroid ilacı	1	8,3	0	0	1	4,0	0,480
Vitamin-mineral	1	8,3	1	7,7	2	8,0	1,000
Diğer kalp ilaçları	1	8,3	0	0	1	4,0	0,480
Prostat ilacı	0	0	2	15,4	2	8,0	0,480

†Birden fazla ilaç grubu kullanımı vardır.

*Mide koruyucu, antiiskemik, antitrombotik Pearson ki-kare, diğer ilaçlar Fisher's exact ki-kare ile hesaplanmıştır ($p<0,05$).

**ki-kare testi ($p=0,05-0,10$).

Hastaların diyabet için aldıkları tedaviler ve insülin tiplerinin dağılımı Tablo-4.6'da verilmiştir. Buna göre çalışmaya katılan hastaların 16'sı hastanede yattıkları süre içerisinde yalnızca insülin (%64,0), 9'u insülin ile birlikte oral anti diyabetik (OAD) (%16,0) kullanmıştır. Kontrol grubu hastalarından sadece insülin kullananlar 7 kişi iken (%28,0), insülin ve OAD kullananlar 5 kişidir (%20,0). Müdahale grubunda ise 9 kişi sadece insülin kullanırken (%36,0), 4 kişi insülin ve OAD kullanmıştır (%16,0). Gruplarda insülin ve OAD kullanımları açısından önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Hastaların en fazla kullandığı insülin tipleri; kontrol grubunda sırasıyla 10 kişi (%83,33) ile uzun etkili insülin, 8 kişi (%66,67) ile kısa etkili insülin, 2 kişi (%16,67) ile orta etkili insülin dir. Müdahale grubunda ise sırasıyla 8 kişi (%61,54) ile uzun etkili insülin, 4 kişi (%46,15) ile hızlı etkili insülin ve 4 kişi (%46,15) orta etkili insülin dir. Kullanılan insülin türleri açısından iki grup arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-4.6: Hastaların diyabet tedavisinde kullandıkları ilaçların gruplara göre dağılımı.

	Kontrol		Müdahale		Toplam		<i>p</i> *
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Kullanılan ilaçlar							0,688
İnsülin	7	28,0	9	36,0	16	64,0	
İnsülin+OAD	5	20,0	4	16,0	9	36,0	
İnsülin türü							
Hızlı etkili insülin	8	66,67	6	46,15	14	56,0	**0,302
Orta etkili insülin	2	16,67	6	46,15	8	32,0	0,202
Uzun etkili insülin	10	83,33	8	61,54	18	72,0	0,378

**Hızlı etkili insülin oranlarında Pearson ki-kare, diğer oranlarda Fisher's exact ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların yatış süreleri, diyabet süreleri ve HbA1c düzeyleri ile aldıkları oral antidiyabetik (OAD) ve insülin dozları Tablo-4.7'de verilmiştir. Hastanede yatış süreleri kontrol grubunda $14,50\pm 10,93$ gün, müdahale grubunda $12,00\pm 8,73$ gündür. Diyabet sürelerinin ise kontrol grubunda $23,67\pm 11,54$ yıl, müdahale grubunda $16,15\pm 5,90$ yıl olduğu saptanmıştır. Hastaların HbA1c düzeyi kontrol grubu için $8,68\pm 1,19$, müdahale grubunda $9,40\pm 1,50$ 'dir. Kullanılan toplam insülin dozları kontrol grubu hastalarında $44,17\pm 28,09$ ünite, müdahale grubunda $52,08\pm 21,89$ ünitedir. OAD dozları ise kontrol grubunda $409,00\pm 541,89$ mg iken müdahale grubunda $1275,00\pm 914,24$ mg

olarak saptanmıştır. Her iki grupta yatış süreleri, HbA1c düzeyleri, aldıkları insülin ve OAD dozları arasında önemli bir farklılık olmadığı ($p>0,05$), diyabet sürelerinin arasındaki farkın ise anlamlıya yakın olduğu tespit edilmiştir ($p=0.05-0.10$).

Tablo-4.7: Hastaların hastanede yatış süreleri, diyabet süreleri, HbA1c düzeyleri ile insülin ve oral antidiyabetik dozlarının gruplara göre dağılımı

	Kontrol grubu (S=12)			Müdahale grubu(S=13)			p*
	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	
Yatış süresi (gün)	14,50 (3,0-36,0)	10,93	11,00	12,00 (1,0-27,0)	8,73	10,00	0,574
Diyabet süresi (yıl)	23,67 (6,0-46,0)	11,54	23,00	16,15 (10,00-29,00)	5,90	15,00	**0,060
HbA1c düzeyi (%)	8,68 (7,1-10,4)	1,19	8,40	9,40** (7,5-11,9)	1,50	9,25	0,266
İnsülin dozu (ünite)	44,17 (12,0-104,0)	28,09	32,50	52,08 (10,0-84,0)	21,89	56,00	0,376
OAD dozu*** (mg)	409,00 (5,0-1005)	541,89	30,00	1275,00 (100-2000)	914,24	1500,00	0,111

* Mann-Whitney U testi($p<0,05$), **Mann-Whitney U testi ($p=0.05-0.10$).

**Müdahale grubunda 12 kişinin HbA1c değeri ölçülebilmiştir.

\bar{x} : Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, OAD: Oral Antidiyabetik.

4.2. Hastaların Yaşları, Antropometrik Ölçümleri ve Malnütrisyon Riski

Hastaların çalışmaya dâhil edildikten sonra saptanan yaş, antropometrik ölçüm ve beslenme durumu ile ilgili özellikleri Tablo-4.8'de verilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların yaşları $65,92\pm 7,72$ yıl iken, müdahale grubundaki hastaların yaşları $62,31\pm 10,09$ yıldır. Yaşların ortanca değerinin kontrol grubunda 66,5 yıl, müdahale grubunda ise 64,0 yıl olduğu saptanmıştır. Hasta gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubundaki hastaların boy uzunluklarının ortalama değerinin $1,68\pm 0,09$ m, müdahale grubundaki hastaların ise $1,71\pm 0,04$ m olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda en düşük boy uzunluğu 1,47 m, en yüksek boy uzunluğu ise 1,86 m'dir. Müdahale grubunda ise en düşük boy uzunluğu 1,65 m, en yüksek boy uzunluğu ise 1,80 m olarak ölçülmüştür. Hastaların boy uzunluklarının gruplar arasındaki farkı istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların vücut ağırlıklarının ortalama değerlerinin kontrol grubunda $84,39\pm 30,99$ kg, müdahale grubunda ise $88,46\pm 15,74$ kg olduğu saptanmıştır. Kontrol

grubundaki en düşük vücut ağırlığı değeri 53,4 kg, en yüksek vücut ağırlığı değeri 151,2 kg olarak tespit edilmiştir. Müdahale grubunda ise en düşük vücut ağırlığı 67 kg, en yüksek vücut ağırlığı 128,90 kg olarak ölçülmüştür. Vücut ağırlıklarında gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda hastaların beden kütle indeksi (BKİ) ortalama değeri $30,21\pm 11,77 \text{ kg/m}^2$ iken, müdahale grubunda $30,34\pm 5,46 \text{ kg/m}^2$ olduğu saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların en düşük BKİ değeri $20,44 \text{ kg/m}^2$, en yüksek BKİ değeri ise $55,54 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Müdahale grubundaki hastaların en düşük BKİ değeri $22,91 \text{ kg/m}^2$, en yüksek BKİ değeri $43,07 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Kontrol grubundaki hastaların BKİ değerlerinin ortanca değeri $26,61 \text{ kg/m}^2$ iken, müdahale grubunda $29,20 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. Grupların her ikisinde de BKİ değerleri arasında önemli bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Cinsiyete göre yaş, boy, ağırlık ve BKİ karşılaştırması da Tablo-4.8'de verilmiştir. Erkeklerin yaş, boy, ağırlık ve BKİ ortalamaları sırasıyla $64,67\pm 9,23$ yıl, $1,71\pm 0,05$ m, $83,70\pm 14,65$ kg ve $28,66\pm 5,19 \text{ kg/m}^2$ çıkmıştır. Kadınlarda ise yaş, boy, ağırlık ve BKİ ortalamaları sırasıyla $60,75\pm 8,18$ yıl, $1,60\pm 0,09$ m, $101,25\pm 52,65$ kg ve $38,79\pm 18,25 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre boy uzunluğu ve BKİ değerleri arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Vücut ağırlığının cinsiyetler arasında ise anlamlıya yakın bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).

Tablo-4.8: Hastaların yaş ve antropometrik ölçümlerinin hasta grubuna ve cinsiyete göre karşılaştırılması.

Yaş ve Antropometrik Ölçümler	Kontrol grubu (S=12)			Müdahale grubu(S=13)			p*
	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	
Yaş (yıl)	65,92 (56-77)	7,72	66,5	62,31 (40-80)	10,09	64	0,320
Boy (m)	1,68 (1,47-1,86)	0,0928	1,68	1,71 (1,65-1,80)	0,04	1,71	0,186
Ağırlık (kg)	84,39 (53,4-151,2)	30,99	74,75	88,46 (67,0-128,9)	15,74	84,8	**0,098
BKI (kg/m ²)	30,21 (20,44-55,54)	11,77	26,61	30,34 (22,91-43,07)	5,46	29,2	0,168
	Erkek (S=21)			Kadın (S=4)			p†
	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	
Yaş (yıl)	64,67 (40-80)	9,23	66,00	60,75 (56-73)	8,18	57,00	0,438
Boy (m)	1,71 (1,61-1,86)	0,05	1,71	1,60 (1,47-1,65)	0,09	1,64	†0,002
Ağırlık (kg)	83,70 (62,6-128,9)	14,65	82,40	101,25 (53,4-151,2)	52,65	100,20	†† 0,083
BKI (kg/m ²)	28,66 (20,44-43,07)	5,19	27,74	38,79 (21,38-55,54)	18,25	39,12	†0,033

*Mann Whitney U testi($p<0,05$), **Mann-Whitney U testi ($p=0.05-0.10$).

†Independent Samples-t-test ($p<0.05$), †† Independent Samples-t-test ($p=0.05-0.10$).

\bar{x} :Ortalama, SD:Standart sapma, Med: Ortanca değerleridir.BKİ: Bedene Kütle İndeksi

Hastaların BKİ değerleri ve NRS skoruna gruplandırılmasının dağılımı Tablo-4.9'de verilmiştir. Hastalar BKİ gruplandırmasına göre sınıflandırıldıklarında 6 kişinin normal (%24,0), 11 kişinin pre-obez (%44,0), 4 kişinin I. derece obez (%16,0), 1 kişinin II. derecede obez (%4,0), 3 kişinin III. derecede obez (%12,0) olduğu saptanmıştır. Gruplara göre BKİ sınıflandırması yapıldığında ise kontrol grubunda 4 kişinin normal (%33,3), 5 kişinin pre-obez (%41,7), 1 kişinin I. derece obez (%8,3), 2 kişinin ise III. derecede obez (%16,7) olduğu tespit edilmiştir. Müdahale grubunda da 2 kişinin normal (%15,4), 6 kişinin pre-obez (%46,2), 3 kişinin I. derece obez (%23,1), 1'er kişinin II. derecede ve III. derecede obez (%7,7) olduğu saptanmıştır. Her iki grubun obezite sınıflandırmasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Hastaların NRS skoruna göre malnütrisyon riski sınıflandırmasında ise 6 kişinin düşük riskli (%24,0), 18 kişinin orta riskli (%72,0), 1 kişinin ise yüksek riskli (%4,0) olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda 2 kişi düşük riskli (%16,7), 10 kişi orta riskli (%83,3) olarak saptanırken, müdahale grubundan 4 kişinin düşük riskli (%30,8), 8

kişinin orta riskli (%61,5) ve 1 kişinin yüksek riskli (%7,7) olduğu tespit edilmiştir. Her iki grup için malnütrisyon riski sınıflandırması açısından önemli bir istatistiksel fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo-4.9: Hastaların BKİ ve NRS skoru sınıflandırmalarının hasta grubuna göre karşılaştırılması.

BKİ ve NRS-2002 Sınıflandırması	Kontrol (S:12)		Müdahale (S:13)		Toplam (S:25)		p*
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
BKİ							
Normal (18.50-24.99)	4	33,3	2	15,4	6	24,0	0,549
Pre-Obez (25.00-29.99)	5	41,7	6	46,2	11	44,0	
I. Derece Obez (30.00-34.99)	1	8,3	3	23,1	4	16,0	
II. Derece Obez (35.00-39.99)	0	0,0	1	7,7	1	4,0	
III. Derece Obez (≥ 40.00)	2	16,7	1	7,7	3	12,0	
NRS-2002 skoru							
Düşük Risk (1-2)	2	16,7	4	30,8	6	24,0	0,396
Orta Risk (3-4)	10	83,3	8	61,5	18	72,0	
Yüksek Risk (≥ 5)	0	0,0	1	7,7	1	4,0	

*Pearson ki-kare testi($p<0,05$). **BKİ:** Bedene Kütle İndeksi, **NRS-2002:**Nütrisyonel Risk İzlemi-2002

4.3. Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisinde Aldıkları Enerji ve Besin Ögesi Miktarları

4.3.1. Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisinde Aldıkları Enerji ve Makro Besin Ögesi Miktarları

Hastaların hastanede tedavi almaya başladıktan sonra günlük aldıkları ortalama enerji, protein, yağ ve karbonhidrat miktarları ile bunların günlük enerjiyi karşılama yüzdeleri, posa, kolesterol ve çoklu doymamış yağ asitleri alımı miktarları, kg başına düşen enerji ve protein miktarları Tablo-4.11’de gösterilmiştir.

Hastaların hesaplanan enerji gereksinimleri kontrol grubunda $1867,7\pm 236,1$ kkal/gün, müdahale grubunda $1927,3\pm 182,2$ kkal/gün çıkmıştır. Kontrol grubunda hastaların günlük enerji alımı $1639,35\pm 290,95$ kkal/gün, müdahale grubundaki hastaların günlük enerji alımı ise $1852,08\pm 255,97$ kkal/gün olarak saptanmıştır. Hesaplanan enerji gereksinimlerinin karşılanma yüzdeleri ise kontrol grubunda $\%88,7\pm 16,5$, müdahale grubunda $\%96,9\pm 16,3$ çıkmıştır. Müdahale grubunun enerji gereksinimi, tüketilen enerji miktarı ve enerji gereksinimlerinin karşılanma yüzdeleri kontrol grubundan yüksek bulunmasına karşın her iki grup arasında bu değerlerde

istatistiksel açıdan önemli bir farklılık görülmemiş ($p>0,05$), yalnızca tüketilen enerji miktarı farkının anlamlıya yakın olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).

Günlük protein alımı, kontrol grubunda $78,69\pm 20,57$ g/gün olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük protein alımının ise $107,93\pm 16,8$ g/gün olarak saptanmıştır. Müdahale grubunun diyet tedavisi ile aldıkları protein miktarı kontrol grubuna göre yüksek çıkmış, günlük protein alım miktarlarında her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Proteinden gelen enerji kontrol grubunda $\%19,52\pm 2,28$ çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük proteinden gelen enerji yüzdesinin ise $\%24,17\pm 2,59$ olduğu tespit edilmiştir. Müdahale grubunun diyet tedavisinde proteinden gelen enerjinin oranı da kontrol grubuna göre yüksek çıkmış, iki grubun proteinden gelen enerji yüzdesi arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Günlük yağ alımı kontrol grubunda $63,09\pm 8,65$ g/gün olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük yağ alımının ise $66,53\pm 10,17$ g/gün olarak saptanmıştır. Müdahale grubunun diyet tedavisinde almış oldukları yağ miktarı kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına karşılık günlük yağ tüketimlerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yağdan gelen enerji kontrol grubunda $\%34,56\pm 3,65$ çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük yağdan gelen enerji yüzdesinin ise $\%32,33\pm 4,63$ olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunun diyet tedavisinde yağdan gelen enerji oranı müdahale grubuna göre yüksek çıkmıştır, ancak yağdan gelen enerji yüzdesinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık görülmesine rağmen anlamlıya yakın olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).

Karbonhidratın günlük tüketim miktarı kontrol grubunda $182,6\pm 39,25$ g/gün olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük karbonhidrat alımının ise $197,11\pm 44,52$ g/gün olarak saptanmıştır. Günlük karbonhidrat alımlarının müdahale grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüş, karbonhidrat alımlarında her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Karbonhidrattan gelen enerji kontrol grubunda %45,83±4,11 çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük karbonhidrattan gelen enerji yüzdesinin ise %43,52±6,49 olduğu tespit edilmiştir. Müdahale grubunda diyet tedavisinde alınan enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, karbonhidrattan gelen enerji yüzdelerindeki her iki grup arasında farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

Posanın günlük tüketim miktarı kontrol grubunda 24,59±9,64 g/gün olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük posa tüketiminin ise 26,6±7,52 g/gün olarak saptanmıştır. Müdahale grubunun posa alımı kontrol grubuna göre yüksek çıkmış, ancak posa alımlarında her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin günlük tüketim miktarı kontrol grubunda 14,74±5,26 g/gün olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük çoklu doymamış yağ asitleri alımının ise 16,58±3,19 g/gün olarak saptanmıştır. Çoklu doymamış yağ asidi alımı müdahale grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, çoklu doymamış yağ asitleri alımlarında her iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kolesterolün günlük tüketim miktarı kontrol grubunda 248,52±66,86 mg/gün olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük kolesterol alımının ise 262,7±54,89 mg/gün olarak saptanmıştır. Müdahale grubunun diyet tedavisinde aldıkları kolesterol miktarı kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına karşılık, Kolesterol alımlarında her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Hastaların kg başına almış oldukları enerji miktarı kontrol grubunda 22,8±3,66 kkal/kg olarak çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük kg başına düşen enerji miktarı ortalama 25,02±3,47 kkal/kg olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun diyet tedavisinde aldığı kg başına enerji miktarı müdahale grubuna göre düşük bulunmuş; her iki grup arasında kg başına düşen enerji miktarı istatistiksel açıdan önemli bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda hastaların kg başına almış oldukları protein miktarı $1,10 \pm 0,29$ g/kg/gün olarak çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük kg başına düşen protein miktarı ortalama $1,46 \pm 0,21$ g/kg/gün olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubunun diyet tedavisinde kg başına tükettiği protein miktarının kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmış, her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Tablo-4.10: Hastaların tıbbi beslenme tedavilerinde tükettikleri enerji ve makro besin öğeleri miktarlarının gruplara göre karşılaştırılması.

Enerji ve Makro besin öğeleri	Kontrol grubu (S=12)			Müdahale grubu(S=13)			p*
	\bar{x}	SD	Med	\bar{x}	SD	Med	
Alınması gereken enerji(kkal)	1867,7 (1496,9-2181,8)	236,1	1832,1	1927,3 (1732,7-2266,8)	182,2	1869,2	0,485
Tüketilen enerji (kkal)	1639,4 (1286,9-2183,4)	291	1530,4	1852,08 (1249,0-2185,5)	256	1870,7	**0,064
Enerji gereksinimi karşılanma yüzdesi (%)	88,7 (61,1-115,3)	16,5	87,3	96,9 (70,61-117,39)	16,3	100,5	0,224
Protein (g)	78,7 (51,4-111,3)	20,6	72,5	107,9 (70,8-137,8)	16,8	108,7	*0,001
Proteinden gelen enerji (%)	19,5 (15,5-23,7)	2,3	19,5	24,2 (19,3-30,8)	2,6	23,9	*0,001
Yağ (g)	63,1 (52,3-81,9)	8,7	61,7	66,5 (44-80,8)	10,2	68,3	0,374
Yağdan gelen enerji (%)	34,6 (29,1-39,8)	3,7	33,4	32,3 (26,0-44,7)	4,6	31,3	**0,087
Karbonhidrat (g)	182,6 (135-251,6)	39,3	174,2	197,1 (93,6-255,9)	44,5	198	0,398
Karbonhidrattan gelen enerji (%)	45,8 (39,9-51,9)	4,1	45,5	43,5 (24,3-50,2)	6,5	45,2	0,538
Posa (g)	24,6 (14,5-40,1)	9,6	20,4	26,6 (17,2-40,2)	7,5	24,6	0,347
Çoklu doymamış yağ asitleri (g)	14,7 (8,1-24,4)	5,3	13,6	16,6 (10,9-20,9)	3,2	16,7	0,298
Kolesterol (mg)	248,5 (90,6-350,4)	66,9	256,4	262,7 (213,4-407,1)	54,9	239	0,936
kg başına Enerji (kkal/kg)	22,8 (18,2-28,8)	3,7	21,2	25 (17,0-28,7)	3,5	25,6	0,136
kg başına Protein (g/kg)	1,1 (0,8-1,5)	0,3	1,0	1,5 (1,0-1,8)	0,2	1,5	*0,020

*p değeri karbonhidrat ve yağdan gelen enerji yüzdeleri ile posa ve kolesterol için Mann-Whitney U testi, diğer değerler için Independent Samples T test ile hesaplanmıştır. \bar{x} :Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir. *p<0.05, **p=0.05-0.10

4.3.2. Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisinde Aldıkları Mikro Besin Ögesi Miktarları

Hastaların diyet tedavilerinde tükettikleri mikro besin ögeleri miktarları ve gruplara göre karşılaştırılması Tablo-4.11'de incelenmiştir. A vitamini tüketim miktarının kontrol grubu hastalarında $1197,04 \pm 867,89$ μg olduğu saptanmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük A vitamini alımı $1804,32 \pm 255,97$ μg olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun tıbbi beslenme tedavisi ile aldığı A vitamini miktarının müdahale grubundan düşük olduğu görülmüş, ancak A vitamini düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).

Karoten düzeyleri de kontrol grubu hastalarında $3,14 \pm 1,77$ mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük karoten alımı $3,51 \pm 1,53$ mg olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubunun diyet ile aldığı karoten miktarının kontrol grubundan yüksek olduğu gözlemlenmiş, Karoten düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Diyetle alınan E vitamini eşdeğeri düzeyleri kontrol grubu hastalarında $16,87 \pm 5,59$ mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük E vitamini alımı $18,67 \pm 3,99$ mg olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun diyet tedavisinde aldığı E vitamini miktarı Müdahale grubundan düşük çıkmış, her iki grubun E vitamini düzeylerinde istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Kontrol grubu hastalarında diyetle alınan günlük B₁ vitamini düzeyleri $1,02 \pm 0,29$ mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük B₁ vitamini alımı $1,08 \pm 0,25$ mg olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun diyetle aldığı B₁ vitamini müdahale grubundan çok az düzeyde düşük bulunmuş, B₁ vitamini düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Diyetle alınan günlük B₂ vitamini düzeyleri kontrol grubu hastalarında $1,9 \pm 0,55$ mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük B₂ vitamini alımı $1,99 \pm 0,47$ mg olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubunun diyet tedavisinde almış olduğu B₂ vitamininin kontrol grubuna oranla yüksek olduğu görülmüş, B₂ vitamini düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

B₆ vitamini günlük alım düzeyleri kontrol grubu hastalarında 1,69±0,54 mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük B₆ vitamini alımı 1,80±0,41 mg olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun diyet tedavisinde almış olduğu B₆ vitamininin daha düşük olduğu görülmüş, B₆ vitamini düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Günlük folik asit alım düzeyleri kontrol grubu hastalarında 383,98±119,16 µg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük folik asit alımı 406,28±95,49 µg olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubunun diyet tedavisinde almış olduğu folik asit miktarı kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuş, ancak folik asit düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

C vitamini günlük alım düzeyleri kontrol grubu hastalarında 159,15±61,97 mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük C vitamini alımı 161,28±60,14 mg olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda diyet tedavisiyle alınmış olan C vitamini düzeyi kontrol grubundan çok az bir farkla düşük çıkmış, C vitamini düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Minerallerden sodyumun günlük alım düzeyleri kontrol grubu hastalarında 1184,75±460,39 mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük sodyum alımı 1217,45±406,09 mg olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubunun diyet tedavisinde almış olduğu sodyum miktarı kontrol grubuna göre yüksek çıkmış, sodyum düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Potasyum günlük alım düzeyleri ise kontrol grubu hastalarında 3143,93±1096,32 mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük potasyum alımı 3290,84±878,42 mg olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun diyetle aldığı potasyum miktarı müdahale grubundan düşük çıkmış, potasyum düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Kalsiyumun günlük alım düzeyleri kontrol grubu hastalarında 1039,08±276,13 mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük kalsiyum alımı 1414,71±327,77 mg olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubunda diyet tedavisi ile alınmış olan kalsiyum

miktarı kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuş, kalsiyum alımlarında her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır. ($p < 0,05$).

Günlük magnezyum alım düzeyleri kontrol grubu hastalarında $311,55 \pm 123,17$ mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük magnezyum alımı $330,62 \pm 91,34$ mg olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun diyet tedavisinde almış olduğu magnezyum miktarının müdahale grubundan düşük olduğu gözlemlenmiş, ancak magnezyum alımlarında her iki grup arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Fosforun günlük alım düzeyleri kontrol grubu hastalarında $1455,28 \pm 427,66$ mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük fosfor alımı $1499,96 \pm 323,31$ mg olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubunun diyet tedavisinde almış olduğu fosfor miktarı kontrol grubundan az bir farkla yüksek çıkmış ve fosfor alımlarında her iki grup arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan önemli olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Kontrol grubu hastalarında günlük demir alım düzeyleri $11,83 \pm 3,78$ mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük demir alımı $12,98 \pm 2,86$ mg olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun diyet tedavisinde almış olduğu demir miktarı müdahale grubuna göre düşük olsa da demir düzeylerinde her iki grup arasındaki istatistiksel açıdan önemli bir farklılığın olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Çinkonun günlük alım düzeyleri ise kontrol grubu hastalarında $11,97 \pm 3,46$ mg çıkmıştır. Müdahale grubundaki hastaların günlük çinko alımı $12,35 \pm 2,25$ mg olarak hesaplanmıştır. Müdahale grubunda diyet tedavisi ile alınmış çinko miktarı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, ancak çinko düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo-4.11: Hastaların tıbbi beslenme tedavilerinde tükettikleri mikro besin öğelerinin gruplara göre karşılaştırılması.

Mikro besin öğeleri	Kontrol grubu (S=12)			Müdahale grubu(S=13)			p*
	\bar{x}	SD	Med	\bar{x}	SD	Med	
Vitamin A (μ g)	1197,0 (508,5-3741,4)	867,9	1034,9	1804,32 (593,7-3441,2)	255,97	1751,90	0,137
Karoten (mg)	3,1 (1,3-6,5)	1,8	2,7	3,51 (1,3-5,3)	1,53	4,10	0,585
E Vitamini (eşd.) (mg)	16,9 (10,2-26,7)	5,6	14,60	18,67 (11,7-24)	3,99	18,20	0,360
B ₁ Vitamini (mg)	1,0 (0,7-1,5)	0,3	0,95	1,08 (0,7-1,5)	0,25	1,0	0,533
B ₂ Vitamini (mg)	1,9 (1-2,8)	0,6	1,80	1,99 (1,1-2,7)	0,47	20	0,655
B ₆ Vitamini (mg)	1,7 (0,9-2,5)	0,5	1,55	1,80 (1,0-2,5)	0,41	1,70	0,574
Folik asit (μ g)	384,0 (236,4-587,9)	119,2	353,55	406,28 (228,5-545,5)	95,49	397,50	0,609
C Vitamini (mg)	159,2 (90,3-288,4)	62,0	158,05	161,28 (82,0-250,2)	60,14	145,50	0,931
Sodyum (mg)	1184,8 (602,5-1948,3)	460,4	1286,5	1217,45 (600,5-1899,3)	406,09	1143,60	0,852
Potasyum (mg)	3143,9 (1484,8-4857)	1096,3	2818,25	3290,84 (1806,4-4831,6)	878,42	3082,10	0,714
Kalsiyum (mg)	1039,1 (638,3-1583,9)	276,1	965,45	1414,71 (754,9-1851,5)	327,77	1592,20	*0,005
Magnezyum (mg)	311,6 (172,4-505,9)	123,2	263,15	330,62 (204,0-495,4)	91,34	311,0	0,663
Fosfor (mg)	1455,28 (943,8-2158,9)	427,66	1297,15	1499,96 (940,3-2078,5)	323,31	1505	0,770
Demir (mg)	11,83 (7,6-17,7)	3,78	10,50	12,98 (8,8-17,2)	2,86	13,20	0,397
Çinko (mg)	11,97 (7,6-17,7)	3,46	11,40	12,35 (8,8-16,6)	2,25	12,70	0,746

*p değeri A vitamininde Mann-Whitney U testi, diğer besin öğelerinde Independent Samples t-test uygulanarak hesaplanmıştır.

\bar{x} : Ortalama, **SD**: Standart sapma, **Med**: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir.

4.3.3. Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisinde Aldıkları Posa ve Mikro Besin Öğeleri Gereksinimlerinin Karşılanma Oranları

Hastaların tıbbi beslenme tedavisinde aldıkları posa ve mikro besin öğelerinin miktarlarının TÜBER'e göre karşılanma yüzdeleri Tablo-4.12'de verilmiştir. Kontrol grubu alınması gereken posa miktarının %98,37±38,56'sını karşılarken, müdahale grubunda %106,40±30,08'ini karşılanmıştır. İki grubun posa gereksinimlerinin karşılanmasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Yağda eriyen vitaminlerden A ve E vitaminlerinin gereksinimleri de her iki grup için fazlasıyla karşılanıldığı görülmüştür. Kontrol grubu A vitamini gereksiniminin %167,39±147,00'sini karşılarken, müdahale grubu %240,58±132,65'ini karşılanmıştır. E vitamini gereksinimlerinin ise kontrol grubunda %136,47±43,47'si, müdahale grubunda %143,61±30,72'si karşılanmıştır. Müdahale grubunun bu iki vitamini karşılama yüzdeleri kontrol grubuna oranla yüksek bulunsa da, her iki grubun A ve E vitamini gereksinimlerinin karşılanmasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Suda eriyen vitaminlerden B₁, B₂, B₆, folik asit ve C vitamini gereksinimlerinin de diyet tedavisi ile fazlasıyla karşılanmış olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu diyet tedavisinde B₁, B₂ ve B₆ vitamini gereksinimlerinin sırasıyla %87,12±24,43, %154,55±44,52 ve %103,69±32,98'ini karşılanırken, müdahale grubunda bu vitaminlerin sırasıyla %90,38±20,65, %153,25±36,01 ve %105,88±24,13'ünün karşılanıldığı saptanmıştır. Folat ve C vitaminlerinin gereksinimleri de kontrol grubunda sırasıyla %116,36±36,11 ve %123,12±28,94'ü, müdahale grubunda ise sırasıyla %123,12±28,94 ve %146,62±54,68'i karşılanmıştır. Müdahale grubunda C vitamini dışında diğer vitaminlerin karşılanma yüzdeleri kontrol grubuna oranla yüksek bulunsa da, her iki grubun gereksinimlerinin karşılanmasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Potasyum gereksinimi tıbbi beslenme tedavisi ile kontrol grubunda %66,89±23,33 oranında karşılanırken, müdahale grubunda %70,02±18,69 oranında karşılanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisinde alınan kalsiyumun karşılanma yüzdesi

kontrol grubunda $109,38 \pm 29,07$ iken, müdahale grubunda bu oran $148,92 \pm 34,50$ çıkmıştır ($p < 0,05$). Magnezyum ve fosforun karşılanma yüzdesi ise kontrol grubunda sırasıyla $93,59 \pm 36,72$ ve $264,60 \pm 77,76$ iken, müdahale grubunda ise sırasıyla $94,46 \pm 26,10$ ve $272,72 \pm 58,78$ bulunmuştur. Eser elementlerden demir ve çinkonun karşılanma oranı ise kontrol grubunda sırasıyla $101,28 \pm 34,51$ ve $194,08 \pm 41,1$ iken, müdahale grubunda sırasıyla $118,04 \pm 25,99$ ve $194,71 \pm 26,99$ bulunmuştur. Kalsiyum haricinde diğer minerallerin karşılanma oranlarında her iki grup için istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo-4.12: Hastaların tıbbi beslenme tedavilerinde tükettikleri posa ve mikro besin öğeleri gereksinimlerinin gruplara göre karşılaştırılması.

Enerji ve Besin Öğeleri Karşılama oranları	Kontrol grubu (S=12)			Müdahale grubu(S=13)			p*
	\bar{x}	SD	Med	\bar{x}	SD	Med	
Posa karşılama yüzdesi (%)	98,37 (58,00-160,40)	38,56	81,60	106,40 (68,80-160,80)	30,08	98,40	0,565
A vitamini karşılama yüzdesi(%)	167,39 (67,80-498,85)	147,00	116,91	240,58 (79,16-458,83)	132,65	233,59	0,158
E vitamini karşılama yüzdesi (%)	136,47 (92,73-206,36)	43,47	121,08	143,61 (90,00-184,62)	30,72	140,00	0,638
B ₁ vitamini karşılama yüzdesi (%)	87,12 (58,33-127,27)	24,43	82,58	90,38 (58,33-125,00)	20,65	83,33	0,721
B ₂ vitamini karşılama yüzdesi (%)	154,55 (76,92-227,27)	44,52	146,50	153,25 (84,62-207,69)	36,01	153,85	0,937
B ₆ vitamini karşılama yüzdesi (%)	103,69 (52,94-166,67)	32,98	96,67	105,88 (58,82-147,06)	24,13	100,00	0,851
Folat vitamini karşılama yüzdesi (%)	116,36 (71,64-178,15)	36,11	107,14	123,12 (69,24-165,30)	28,94	120,45	0,609
C vitamini karşılama yüzdesi (%)	152,24 (89,91-303,58)	62,60	151,55	146,62 (74,55-227,45)	54,68	132,27	0,813
Potasyum karşılama yüzdesi (%)	66,89 (31,59-103,34)	23,33	59,96	70,02 (38,43-102,80)	18,69	65,58	0,714
Kalsiyum karşılama yüzdesi (%)	109,38 (67,19-166,73)	29,07	101,63	148,92 (79,46-194,89)	34,50	167,60	*0,005
Magnezyum karşılama yüzdesi (%)	93,59 (49,26-156,50)	36,72	82,10	94,46 (58,29-141,54)	26,10	88,86	0,946
Fosfor karşılama yüzdesi (%)	264,60 (171,60-392,53)	77,76	235,85	272,72 (170,96-377,91)	58,78	273,64	0,770
Demir karşılama yüzdesi (%)	101,28 (57,78-159,09)	34,51	90,45	118,04 (80,00-156,36)	25,99	120,00	0,181
Çinko karşılama yüzdesi (%)	194,08 (141,22-262,08)	41,17	190,36	194,71 (132,45-223,17)	26,99	199,55	0,964

*Independent Samples t-test (p<0,05). \bar{x} : Ortalama, **SD**: Standart sapma, **Med**: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir.

4.4. Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Kan Bulguları

4.4.1. Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Biyokimyasal Kan Bulguları

Hastaların gruplarına göre biyokimyasal kan bulguları Tablo-4.13 ve Tablo-4.14'de, tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında bu bulguların arasında hesaplanan farklar Tablo-4.15'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda açlık kan şekeri düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $191,67 \pm 85,09$ mg/dL iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $143,67 \pm 87,45$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise açlık kan şekeri düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $160,62 \pm 54,58$ mg/dL, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $196,54 \pm 85,44$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Açlık kan şekerinin grup içi ve gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası ölçülen değerleri ile tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında hesaplanan fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda toplam kolesterol düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $172,92 \pm 36,86$ mg/dL iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $186,58 \pm 56,63$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise toplam kolesterol düzeyi tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $140,85 \pm 28,02$ mg/dL, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $179,15 \pm 46,06$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Kolesterol ölçümleri için yalnızca gruplar arasında tıbbi beslenme tedavisi öncesi düzeyleri için anlamlıya yakın çıkmış ($p = 0,05 - 0,10$), diğer grup içi ve gruplar arası ölçümlerde önemli bir fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası kolesterol ölçümleri arasında saptanan fark gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda trigliserid düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $173,00 \pm 64,96$ mg/dL iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $154,83 \pm 77,07$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise trigliserid düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $119,77 \pm 34,66$ mg/dL iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $150,00 \pm 55,60$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Trigliserid ölçümlerindeki fark yalnızca gruplar arasında tıbbi beslenme tedavisi öncesi düzeyleri için anlamlıya yakın

çıkılmış ($p=0,05-0,10$), diğer grup içi ve gruplar arası ölçümlerde önemli bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası trigliserid düzeyleri arasında hesaplanan farkın iki grup açısından anlamlıya yakın olduğu tespit edilmiştir ($p=0,05-0,10$).

Kontrol grubunda Alanin Aminotransferaz (ALT) düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $15,25\pm 9,00$ U/L iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $15,17\pm 8,46$ U/L olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise ALT düzeyi ortalamasının tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $24,54\pm 21,07$ U/L iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $16,15\pm 7,30$ U/L olarak ölçülmüştür. Grup içi ve gruplar arasındaki ALT değerleri karşılaştırıldığında yalnızca müdahale grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasındaki değerleri arasındaki farkın anlamlıya yakın olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasındaki ALT değerleri için hesaplanan fark için her iki grup istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubunda Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyi ortalamasının tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $21,00\pm 15,05$ U/L iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $18,00\pm 6,80$ U/L olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise AST düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $21,00\pm 15,05$ U/L iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $16,62\pm 5,50$ U/L olarak ölçülmüştür. Grup içi ve gruplar arasındaki tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasındaki AST değerleri ile iki grubun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında AST düzeyleri arasında hesaplanan farkının istatistiksel açıdan önemli olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Kontrol grubunda Gama Glutamil Transferaz (GGT) düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $49,50\pm 40,72$ U/L iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $39,75\pm 38,03$ U/L olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise GGT düzeyi ortalamasının tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $108,77\pm 84,05$ U/L iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $101,54\pm 128,42$ U/L olarak ölçülmüştür. Grup içi ve gruplar arası GGT düzeylerinde, yalnızca gruplar arasında tıbbi beslenme tedavisi öncesi ölçümlerde anlamlıya yakın bir fark olduğu görülmüştür ($p=0,05-0,10$). Grupların tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında GGT düzeyleri arasında hesaplanan farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunda Alkalen Fosfataz

(ALP) düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $123,83 \pm 61,91$ U/L iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $91,42 \pm 35,98$ U/L olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise ALP düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $137,77 \pm 88,54$ U/L iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $130,23 \pm 63,15$ U/L olarak ölçülmüştür. Gruplar arasındaki tıbbi beslenme tedavisi sonrası ALP değerleri ile kontrol grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen ALP değerleri arasındaki fark anlamlıya yakın bulunmuştur ($p=0,05-0,10$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ALP düzeylerinde hesaplanan farkın gruplar arasında önemli olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda albümin düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $3,26 \pm 0,58$ g/dL iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $3,52 \pm 0,51$ g/dL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise albümin düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $2,88 \pm 0,45$ g/dL, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $3,56 \pm 0,57$ g/dL olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında tıbbi beslenme tedavisi öncesi albümin düzeylerinin farkının istatistiksel açıdan anlamlıya yakın olduğu görülmüş ($p=0,05-0,10$), ancak tıbbi beslenme tedavisi sonrası ölçüm için önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen albümin değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). İki grup arasında tıbbi beslenme tedavisi öncesinde ve sonrasında ölçülen albümin değerleri için hesaplanan farkın da istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre, müdahale grubunun albümin değerindeki artış kontrol grubundaki artışa kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi ortalaması $35,41 \pm 39,49$ mg/L iken, sonrasında $16,42 \pm 17,24$ mg/L olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise CRP düzeyi tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $68,76 \pm 77,30$ mg/L iken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında $20,68 \pm 19,74$ mg/L olarak ölçülmüştür. Gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında saptanan CRP değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında saptanan CRP değerleri kontrol grubu içinde istatistiksel olarak anlamlıya yakın ($p=0,05-0,10$), müdahale grubu içinde ise anlamlı

bulunmuştur ($p < 0,05$). Her iki grupta tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında CRP düzeyleri arasında hesaplanan farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda BUN düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $30,42 \pm 11,43$ mg/dL iken, sonrasında $35,50 \pm 15,14$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise BUN tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $24,54 \pm 12,49$ mg/dL iken, sonrasında $32,46 \pm 18,38$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Grup içinde ve gruplar arasında tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası BUN değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında BUN değerleri arasında hesaplanan fark da istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda kreatinin düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $1,64 \pm 0,78$ mg/dL iken, sonrasında $1,48 \pm 0,36$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise kreatinin düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $1,38 \pm 1,12$ mg/dL iken, sonrasında $1,25 \pm 0,57$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Kreatinin düzeylerinde grup içi ve gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası ölçülen değerler ile tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında hesaplanan fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde sodyum düzeyi ortalaması $138,08 \pm 3,53$ mEQ/L iken, sonrasında $138,75 \pm 2,22$ mEQ/L olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise sodyum düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $137,62 \pm 2,50$ mEQ/L iken, sonrasında $138,62 \pm 2,60$ mEQ/L olarak ölçülmüştür. Sodyum düzeylerinde grup içi ve gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası ölçülen değerler ile tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında hesaplanan fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde potasyum düzeyi ortalaması $4,25 \pm 0,51$ mEQ/L iken, sonrasında $4,54 \pm 0,58$ mEQ/L olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise potasyum düzeyi ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $4,35 \pm 0,57$ mEQ/L iken, sonrasında $4,62 \pm 0,64$ mEQ/L olarak ölçülmüştür. Potasyum

düzeylerinde grup içi ve gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası ölçülen değerler ile tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında hesaplanan fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-4.13: Kontrol grubu hastalarının grup içi ve gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal kan bulgularının karşılaştırılması

Biyokimyasal Bulgular	Kontrol grubu (S=12)						*p1	**p2
	TBT Öncesi			TBT Sonrası				
	\bar{x}	SD	Med	\bar{x}	SD	Med		
Açlık kan şekeri (mg/dL)	191,67 (73-394)	85,09	171,5	143,67 (47-259)	87,45	101	0,486	0,264
Total kolesterol (mg/dL)	172,92 (116-237)	36,86	179,5	186,58 (105-274)	56,63	194,5	††0,074	0,371
Trigliserid (mg/dL)	173 (87-260)	64,96	176,5	154,83 (55-308)	77,07	149	†0,017	0,322
Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L)	15,25 (5-40)	9	13	15,17 (7-36)	8,46	13,5	0,172	0,980
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	21 (9-66)	15,05	16	18 (9-30)	6,8	17,5	0,900	0,516
Gama Glutamil Transferaz (GGT) (U/L)	49,5 (8-128)	40,72	36,5	39,75 (7-149)	38,03	30,5	†0,046	0,164
Alkale Fosfataz (ALP) (U/L)	123,83 (48-225)	61,91	118,5	91,42 (38-165)	35,98	94,5	0,591	††0,065
Albümin (g/dL)	3,26 (2,4-4,1)	0,58	3,1	3,52 (2,4-4,2)	0,51	3,6	††0,083	†0,039
C-Reaktif Protein (CRP)(mg/L)	35,41 (5,5-107,9)	39,49	15,6	16,42 (0,7-59,5)	17,24	11	0,115	††0,057
Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)	30,42 (15-54)	11,43	30	35,5 (15-62)	15,14	32	0,809	0,260
Kreatinin (mg/dL)	1,64 (0,93-3,71)	0,78	1,4	1,48 (0,91-1,97)	0,36	1,5	0,507	0,461
Sodyum (mEQ/L)	138,08 (131-143)	3,53	139	138,75 (136-142)	2,22	138,5	0,704	0,628
Potasyum (mEQ/L)	4,25 (3,1-5,1)	0,51	4,3	4,54 (3,6-5,9)	0,58	4,5	0,661	0,312

*p1: Kontrol ve Müdahale grubundaki hastaların TBT öncesi ölçümlerinin karşılaştırılması,

**p2: Kontrol grubundaki hastaların TBT öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

(p1 hesaplanmasında Independent Samples t-test, p2 hesaplanmasında Paired Samples t-test kullanılmıştır). †p<0.05, ††p=0.05-0.010.

\bar{x} : Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir. TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi.

Tablo-4.14: Müdahale grubu tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında biyokimyasal kan bulgularının grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması

Biyokimyasal Bulgular	Müdahale grubu(S=13)						*p1	**p2
	TBT öncesi			TBT Sonrası				
	\bar{x}	SD	Med	\bar{x}	SD	Med		
Açlık kan şekeri (mg/dL)	160,62 (88-292)	54,58	148	196,54 (106-350)	85,44	178	0,140	0,327
Total kolesterol (mg/dL)	140,85 (97-200)	28,02	133	179,15 (86-257)	46,06	165	0,721	††0,050
Trigliserid (mg/dL)	119,77 (68-199)	34,66	119	150 (74-302)	55,6	137	0,858	0,101
Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L)	24,54 (7-69)	21,07	15	16,15 (7-29)	7,3	14	0,757	†0,087
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	21 (9-66)	15,05	16	16,62 (9-31)	5,5	15	0,580	0,130
Gama Glutamil Transferaz (GGT) (U/L)	108,77 (22-287)	84,05	99	101,54 (22-490)	128,42	50	0,123	0,844
Alkalin Fosfataz (ALP) (U/L)	137,77 (49-374)	88,54	115	130,23 (40-292)	63,15	126	††0,075	0,502
Albümin (g/dL)	2,88 (2,34-3,9)	0,45	2,9	3,56 (2,56-4,43)	0,57	3,5	0,865	†0,001
C-Reaktif Protein (CRP)(mg/L)	68,76 (2,1-262,4)	77,3	29,3	20,68 (2,2-72,1)	19,74	14,8	0,572	†0,033
Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)	24,54 (11-52)	12,49	22	32,46 (15-84)	18,38	30	0,658	0,541
Kreatinin (mg/dL)	1,38 (0,63-4,86)	1,12	1,1	1,25 (0,61-2,83)	0,57	1,16	0,260	0,475
Sodyum (mEQ/L)	137,62 (132-142)	2,5	138	138,62 (136-144)	2,6	137	0,891	0,325
Potasyum (mEQ/L)	4,35 (3,2-5,2)	0,57	4,5	4,62 (3,9-5,9)	0,64	4,4	0,743	0,268

*p1: Kontrol ve Müdahale grubundaki hastaların TBT sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

**p2: Müdahale grubundaki hastaların TBT öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

(p1 hesaplanmasında Independent Samples t-test, p2 hesaplanmasında Paired Samples t-test kullanılmıştır). †p<0.05, ††p=0.05-0.010.

\bar{x} : Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir. TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi.

Tablo-4.15: Hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında biyokimyasal kan bulguları farkının karşılaştırılması.

Biyokimyasal Bulgular	Kontrol grubu (S=12)			Müdahale grubu(S=13)			p
	\bar{x}	SD	Med	\bar{x}	SD	Med	
Açlık kan şekeri (mg/dL)	-48,00 (-322_145)	141,21	-57,50	35,92 (101-196)	101,25	-18,00	0,110
Total kolesterol (mg/dL)	13,67 (-64_92)	50,79	8,50	38,31 (-47_129)	46,56	34,00	0,205
Trigliserid (mg/dL)	-18,17 (-156_83)	60,69	-7,50	30,23 (-41_183)	61,29	8,00	**0,098
Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L)	-0,08 (-20_26)	11,29	-2,50	-8,38 (-40_6)	16,20	-3,00	0,470
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	-3,00 (-48_17)	-0,50	15,47	-4,08 (-17_13)	8,28	-4,00	0,225
Gama Glutamil Transferaz (GGT) (U/L)	-9,75 (-58_21)	22,68	-2,50	-7,23 (-149_209)	86,79	-23,00	0,503
Alkalen Fosfataz (ALP) (U/L)	-32,42 (-170_42)	54,80	-17,00	-7,54 (-127_84)	57,27	-11,00	0,347
Albümin (g/dL)	0,02 (-3,10_0,80)	1,05	0,35	0,69 (0,10-1,33)	0,34	0,60	*0,010
C-Reaktif Protein (CRP)(mg/L)	-18,18 (-84,20_18,70)	31,55	-7,05	-48,08 (-258,90_10,10)	82,93	-7,70	0,574
Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)	5,08 (-14,0_28,0)	14,84	1,50	7,92 (-13,0_32)	12,30	7,00	0,470
Kreatinin (mg/dL)	-0,17 (-2,43_0,56)	0,76	-0,05	-0,13 (-2,03_0,36)	0,63	0,02	0,810
Sodyum (mEQ/L)	0,67 (-4_11)	4,64	-0,50	1,00 (-6,0_6,0)	3,51	2,00	0,538
Potasyum (mEQ/L)	0,29 (0,90_2,80)	0,95	0,20	0,28 (-0,9_2,0)	0,86	0,00	0,852

*Mann-Whitney U testi($p<0.05$), **Mann-Whitney U testi ($p=0.05-0.10$), \bar{x} :Ortalama, SD: Standart sapma, Median: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir.

4.4.2. Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Tam Kan Sayımı Bulguları

Hastaların gruplarına göre tam kan sayımı düzeylerine ilişkin bilgiler Tablo-4.16 ve Tablo-4.17'de, tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında bu bulguların arasında hesaplanmış olan farklar Tablo-4.18'da verilmiştir. Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde hemoglobin düzeyi ortalaması $10,85 \pm 1,09$ g/dL iken, sonrasında $10,87 \pm 1,40$ g/dL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde hemoglobin düzeyi ortalaması $10,98 \pm 1,64$ g/dL iken, sonrasında $12,42 \pm 2,45$ g/dL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunun hemoglobin düzeylerinin ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi $10,7$ g/dL, sonrasında $11,9$ g/dL olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu ile müdahale grubunun tıbbi beslenme tedavisi sonrası ölçülen değerleri arasında anlamlıya yakın bir farklılık ($p=0,05-0,10$), müdahale grubu için de tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası saptanan hemoglobin ölçümleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında hemoglobin düzeylerinin her iki grup arasında hesaplanan farkının ise istatistiksel açıdan anlamlıya yakın olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).

Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde hematokrit düzeyi ortalaması $\%35,00 \pm 3,83$ iken, sonrasında $\%33,58 \pm 3,90$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun hematokrit düzeylerinin ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi $\%35,35$, sonrasında ise $\%33,4$ olduğu saptanmıştır. Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde hematokrit düzeyi ortalaması $\%34,26 \pm 4,49$ iken, sonrasında $\%38,31 \pm 6,52$ olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunun hematokrit düzeylerinin ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi $\%33,5$, sonrasında ise $\%38$ olduğu saptanmıştır. Kontrol grubun ile müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi sonrası ölçülen hematokrit değerleri ile müdahale grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası hematokrit değerlerinde istatistiksel açıdan önemli bir fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Gruplar arasında tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında hematokrit düzeyleri arasında hesaplanan farkın da istatistiksel açıdan önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde lökosit düzeyi ortalaması $8,65 \pm 3,41 \times 10^9/L$ iken, sonrasında $8,42 \pm 4,05 \times 10^9/L$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda lökosit düzeylerinin ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi $8,14 \times 10^9/L$, sonrasında $8,39 \times 10^9/L$ olduğu saptanmıştır. Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde lökosit düzeyleri ortalaması $11,14 \pm 6,08 \times 10^9/L$ iken, sonrasında $8,24 \pm 2,36 \times 10^9/L$ olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda lökosit düzeylerinin ölçülen ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi $8,98 \times 10^9/L$, sonrasında $8,69 \times 10^9/L$ olduğu saptanmıştır. Grup içi ve gruplar arası değerler karşılaştırıldığında yalnızca müdahale grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen lökosit değerleri arasında anlamlıya yakın bir istatistiksel fark görüldüğü tespit edilmiştir ($p=0,05-0,10$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası lökosit değerleri arasında hesaplanan farkın gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde trombosit düzeyi ortalaması $318,58 \pm 112,12 \times 10^9/L$ iken, sonrasında $318,17 \pm 93,55 \times 10^9/L$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun trombosit düzeyleri ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi $280,5 \times 10^9/L$, sonrası $346 \times 10^9/L$ olduğu saptanmıştır. Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde trombosit düzeyi ortalaması $337,31 \pm 81,13 \times 10^9/L$ iken, sonrasında $268,77 \pm 102,33 \times 10^9/L$ olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunun trombosit düzeylerinin ortanca değerlerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi $327 \times 10^9/L$, sonrasında ise $303 \times 10^9/L$ olduğu saptanmıştır. Grup içi ve gruplar arası değerler karşılaştırıldığında yalnızca müdahale grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen trombosit değerleri arasında anlamlıya yakın bir istatistiksel fark görüldüğü tespit edilmiştir ($p=0,05-0,10$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında gruplar arasında trombosit düzeyleri için hesaplanan farkın ise istatistiksel açıdan önemli olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde sedimentasyon düzeyi ortalaması $49,58 \pm 30,43$ mm/saat iken, sonrasında $46,83 \pm 33,59$ mm/saat olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ölçülen sedimentasyon düzeylerinin ortanca değerinin $38,5$ mm/saat, sonrasında ise 40 mm/saat olduğu

saptanmıştır. Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde sedimentasyon düzeyi $81,64 \pm 37,23$ mm/saat iken, sonrasında $58,5 \pm 34,72$ mm/saat olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ölçülen sedimentasyon düzeylerinin ortanca değerinin 83 mm/saat, sonrasında ise 63 mm/saat olduğu saptanmıştır. Grup içi ve gruplar arası değerler karşılaştırıldığında yalnızca müdahale grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen sedimentasyon değerleri arasında önemli bir istatistiksel fark olduğu görülmüştür ($p=0,05-0,10$). Gruplar arasında tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında hesaplanan sedimentasyon düzeyleri farkının da istatistiksel açıdan önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Tablo-4.16: Kontrol grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında tam kan bulgularının grup içerisinde ve gruplar arasında değerlendirilmesi

Tam Kan değerleri	Kontrol Grubu (S=12)						*p1	**p2
	TBT öncesi			TBT sonrası				
	\bar{x}	SD	Med	\bar{x}	SD	Med		
Hemoglobin (g/dL)	10,85 (9,0-12,6)	1,09	11,15	10,87 (7,9-13,3)	1,4	10,7	0,865	0,966
Hematokrit (%)	35 (29,4-42,1)	3,83	35,35	33,58 (28,3-43,9)	3,9	33,4	0,632	0,246
Lökosit (x10 ⁹ /L)	8,65 (3,99-16,89)	3,41	8,14	8,42 (4,24-20,3)	4,05	8,4	0,201	0,721
Trombosit (x10 ⁹ /L)	318,58 (156-497)	112,12	280,5	318,17 (165-413)	93,55	346	0,468	0,733
Sedimentasyon*** (mm/saat)	49,58 (11-112)	30,43	38,5	46,83 (5-106)	33,59	40	†0,034	0,716

*p1: Kontrol ve Müdahale grubundaki hastaların TBT öncesi ölçümlerinin karşılaştırılması,

**p2: Kontrol grubundaki hastaların TBT öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

(p1 hesaplanmasında Independent Samples t-test, p2 hesaplanmasında Paired Samples t-test kullanılmıştır). †p<0.05, ††p=0.05-0.010.

***Sedimentasyon değeri müdahale grubunda ilk ölçümde 1 kişide, ikinci ölçümde 2 kişide teknik bir hatadan ötürü saptanamamıştır.

\bar{x} : Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir. TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi.

Tablo-4.17: Müdahale grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında tam kan bulgularının grup içerisinde ve gruplar arasında değerlendirilmesi

Tam Kan Değerleri	Müdahale Grubu (S=13)						*p1	**p2
	TBT öncesi		TBT sonrası		Med	SD		
	\bar{x}	SD	Med	\bar{x}			SD	Med
Hemoglobin (g/dL)	10,98 (9,1-14,0)	1,64	10,7	12,42 (7,9-16,2)	2,45	11,9	††0,068	†0,007
Hematokrit (%)	34,26 (25,8-40,9)	4,49	33,5	38,31 (25,6-47,5)	6,52	38	†0,040	†0,008
Lökosit (x10 ⁹ /L)	11,14 (5,63-25,04)	6,08	8,98	8,24 (4,36-11,67)	2,36	8,69	0,891	††0,095
Trombosit (x10 ⁹ /L)	337,31 (207-559)	81,13	327	268,77 (127-428)	102,33	303	0,222	††0,096
Sedimentasyon*** (mm/saat)	81,64 (30-137)	37,23	83	58,5 (7-104)	34,72	63	0,412	†0,006

*p1: Kontrol ve Müdahale grubundaki hastaların TBT sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

**p2: Müdahale grubundaki hastaların TBT öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

(p1 hesaplanmasında Independent Samples t-test, p2 hesaplanmasında Paired Samples t-test kullanılmıştır). †p<0.05, ††p=0.05-0.010.

***Sedimentasyon değeri müdahale grubunda ilk ölçümde 1 kişide, ikinci ölçümde 2 kişide teknik bir hatadan ötürü saptanamamıştır.

\bar{x} : Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir. TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi.

Tablo-4.18: Hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında tam kan bulguları farklarının değerlendirilmesi.

	Kontrol grubu (S=12)			Müdahale grubu(S=13)			p3
	\bar{x}	SD	Med	\bar{x}	SD	Med	
Hemoglobin (g/dL)	2,03 (-2,0_24,8)	7,29	0,10	1,43 (-1,8_3,9)	1,61	1,50	**0,087
Hematokrit (%)	-1,42 (-7,9_4,3)	4,01	-1,15	4,05 (-5,6_12,2)	4,62	4,20	*0,003
Lökosit (x10 ⁹ /L)	-0,23 (-3,64_3,38)	2,17	0,43	-3,01 (-14,91_3,36)	5,99	-1,21	0,437
Trombosit (x10 ⁹ /L)	9,58 (-88,0_228)	94,75	-22,00	-41,96 (-432,0_345,5)	178,44	-4,00	0,470
Sedimentasyon** (mm/saat)	-2,75 (-25,0_62,0)	25,50	-9,00	-27,20 (-63,0_12)	24,11	-25,50	*0,025

*p değeri iki grubun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında değerleri arasındaki fark saptandıktan sonra Mann-Whitney U testi uygulanarak hesaplanmıştır.

Mann-Whitney U testi ($p=0.05-0.10$), \bar{x} :Ortalama, **SD: Standart sapma, **Med**: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir.

**Sedimentasyon değeri müdahale grubunda ilk ölçümde 1 kişide, ikinci ölçümde 2 kişide teknik bir hatadan ötürü saptanamamıştır.

4.4.3. Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Büyüme Faktörü ve Sitokin Bulguları

Hastaların gruplarına göre tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülmüş büyüme faktörü ve sitokin değerlerine ait bulgular Tablo-4.19 ve Tablo-4.20’de, bu bulgular arasındaki hesaplanan farklar ise Tablo-4.21’de gösterilmiştir. Kontrol grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesinde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A (VEGF-A) düzeyi $500,93 \pm 553,68$ pg/mL iken, sonrasında $496,20 \pm 398,18$ pg/mL olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda VEGF-A düzeylerinin ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi 310,3 pg/mL, sonrasında 359,8 pg/mL olduğu saptanmıştır. Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde VEGF-A düzeyi $541,07 \pm 346,51$ pg/mL iken, sonrasında $577,98 \pm 449,56$ pg/mL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda VEGF-A düzeylerinin ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi 479,40 pg/mL, sonrasında ise 483,5 pg/mL olduğu saptanmıştır. Grup içi ve gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen VEGF değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında VEGF-A düzeyleri için hesaplanan farkın gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık göstermediği bulunmuştur ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) düzeyi $65,84 \pm 12,78$ pg/mL iken, sonrasında $65,77 \pm 9,42$ pg/mL olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ölçülen IGF-1 düzeylerinin ortanca değerinin 63,25 pg/mL, sonrasında ise 63,55 pg/mL olduğu saptanmıştır. Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde IGF-1 düzeyi $63,19 \pm 8,60$ pg/mL iken, sonrasında $64,68 \pm 9,71$ pg/mL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ölçülen IGF-1 düzeylerinin ortanca değerinin ise 63,60 pg/mL, sonrasında ise 66,0 pg/mL olduğu saptanmıştır. Grup içi ve gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen IGF-1 değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında IGF-A düzeyleri için hesaplanan farkın gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık göstermediği bulunmuştur ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde İnterlökin-1 β (IL-1 β) düzeyi 11,50 \pm 1,78 pg/mL iken, sonrasında 12,20 \pm 1,32 pg/mL olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ölçülen IL-1 β düzeylerinin ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi 11,45 pg/mL, sonrasında ise 11,90 pg/mL olduğu saptanmıştır. Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde IL-1 β düzeyi 18,02 \pm 21,39 pg/mL iken, sonrasında 11,94 \pm 1,81 pg/mL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ölçülen IL-1 β düzeylerinin ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında 11,90 pg/mL olduğu saptanmıştır. Grup içi ve gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen IL-1 β değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında IL-1 β düzeyleri için hesaplanan farkın gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$).

Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde İnterlökin-6 (IL-6) düzeyi 108,65 \pm 168,04 pg/mL iken, sonrasında 23,46 \pm 15,01 pg/mL olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ölçülen IL-6 düzeylerinin ortanca değerinin 32,66 pg/mL, sonrasında ise 19,61 pg/mL olduğu saptanmıştır. Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde IL-6 düzeyi 163,06 \pm 209,00 pg/mL iken, sonrasında 35,42 \pm 37,15 pg/mL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda ölçülen IL-6 düzeylerinin ortanca değerinin tıbbi beslenme tedavisi öncesinde 46,50 pg/mL, sonrasında ise 23,17 pg/mL olduğu saptanmıştır. Grup içi ve gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen IL-6 değerleri incelendiğinde yalnızca müdahale grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen IL-6 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlıya yakın bir fark olduğu görülmüştür ($p=0,05-0,10$). Tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında IL-6 düzeyleri için hesaplanan farkın gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo-4.19: Kontrol grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında büyüme faktörü ve sitokin bulgularının gruplar içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması

Büyüme Faktörü ve Sitokinler	Kontrol grubu (S=12)						p1*	**p2
	\bar{x}	TBT Öncesi SD	Med	\bar{x}	TBT Sonrası SD	Med		
VEGF-A (pg/mL)	500,93 (50,4-1798,0)	553,68	310,3	496,2 (77,4-1324,1)	398,18	359,8	0,828	0,973
IGF-1 (pg/mL)	65,84 (51,3-101,0)	12,78	63,25	65,77 (49,7-82,4)	9,42	63,6	0,546	0,984
IL-1 β (pg/mL)	11,5 (9,3-14,0)	1,78	11,45	12,2 (10,2-15,2)	1,32	11,9	0,305	0,281
IL-6 (pg/mL)	108,65 (16,02-467,4)	168,04	32,66	23,46 (14,83-69,79)	15,01	19,6	0,483	0,112

*p1: Kontrol ve Müdahale grubundaki hastaların TBT öncesi ölçümlerinin karşılaştırılması,

**p2: Kontrol grubundaki hastaların TBT öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

(p1 hesaplanmasında Independent Samples t-test, p2 hesaplamasında Paired Samples t-test kullanılmıştır). †p<0.05, ††p=0.05-0.010.

\bar{x} :Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir. TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi.

VEGF-A: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A.

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-1.

IL-1 β : İnterlökin-1 β .

IL-6:İnterlökin-6.

Tablo-4.20: Müdahale grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında büyüme faktörü ve sitokin bulgularının gruplar içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması

Büyüme Faktörü ve Sitokinler	Müdahale grubu (S=13)						*p1	**p2
	\bar{x}	TBT Öncesi SD	Med	\bar{x}	TBT Sonrası SD	Med		
VEGF-A (pg/mL)	541,07 (71,8-1255,2)	346,51	479,4	577,98 (69,1-1435,8)	449,56	483,5	0,636	0,806
IGF-1 (pg/mL)	63,19 (47,5-79,1)	8,6	63,6	64,68 (49,5-81,7)	9,71	66	0,779	0,648
IL-1 β (pg/mL)	18,02 (9,3-89,0)	21,39	11,9	11,94 (9,3-16,1)	1,81	11,9	0,686	0,327
IL-6 (pg/mL)	163,06 (18,24-619,79)	209	46,5	35,42 (13,4-156,81)	37,15	23,17	0,31	†† 0,058

*p1: Kontrol ve Müdahale grubundaki hastaların TBT sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

**p2: Müdahale grubundaki hastaların TBT öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

(p1 hesaplanmasında Independent Samples t-test, p2 hesaplanmasında Paired Samples t-test kullanılmıştır). †p<0.05, ††p=0.05-0.010.

\bar{x} :Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir. TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi.

VEGF-A: Vasküler Endotelial Büyüme Faktör-A.

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1.

IL-1 β : İnterlökin-1 β .

IL-6:İnterlökin-6.

Tablo-4.21: Hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında büyüme faktörü ve sitokin değerlerinin farkının gruplara göre karşılaştırılması

	Kontrol grubu (S=12)			Müdahale grubu(S=13)			<i>p</i> ³
	\bar{x}	SD	Med	\bar{x}	SD	Med	
VEGF-A (pg/mL)	-4,73 (-1197,2_509,5)	473,11	56,05	36,91 (-817,2_932,6)	529,26	203,60	0,894
IGF-1 (pg/mL)	-0,07 (-19,3_19,4)	12,60	4,05	1,48 (-19,0_18,5)	11,45	2,60	0,689
IL-1 β (pg/mL)	0,70 (-2,9_4,7)	2,14	1,05	-6,08 (-77,1_2,9)	21,45	0,00	0,270
IL-6 (pg/mL)	-85,19 (-449,59_10,91)	171,08	-9,36	-127,65 (-587,69_133,01)	219,83	-19,71	0,611

**p* değeri iki grubun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında değerleri arasındaki fark saptandıktan sonra Mann-Whitney U testi uygulanarak hesaplanmıştır.
 \bar{x} :Ortalama, **SD**: Standart sapma, **Med**: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir.

VEGF-A: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A.

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1.

IL-1 β : İnterlökin-1 β .

IL-6:İnterlökin-6.

4.5. Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Yara Değerlendirme Skorları ve Yara Boyutları

Hastaların gruplarına göre yara değerlendirme skorları ve yara boyutları ile ilgili bilgiler Tablo-4.22 ve Tablo-4.23’de, tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası iki değer arasındaki fark ise Tablo-4.24’de verilmiştir. Kontrol grubu hastalarında Bates Jensen Yara Saptama Aracı (Bates Jensen Wound Assessment Tool - BWAT) ile hesaplanan yara skoru tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $36,50 \pm 7,32$, sonrasında $31,00 \pm 6,12$ olarak hesaplanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi öncesi saptanan en küçük değer 26, en büyük değer 51, tüm değerlerin ortancası ise 36 çıkmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi sonrasında da saptanan en küçük değer 24, en büyük değer 43, değerlerin ortancasının 30,5 olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen yara skorları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

Müdahale grubu hastalarında BWAT yara skoru tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $39,85 \pm 6,48$, sonrasında $30,28 \pm 9,20$ olarak hesaplanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi öncesi saptanan en küçük değer 30, en büyük değer 50, değerlerin ortancası ise 39 çıkmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi sonrasında da saptanan en küçük değer 15, en büyük değer 49, değerlerin ortancasının 30 olduğu saptanmıştır. Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen yara skorları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

Yara boyutlarının ölçümü kontrol grubu hastalarında tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $24,26 \pm 23,04$ cm², sonrasında $19,13 \pm 19,86$ cm² olarak ölçülmüştür. Tıbbi beslenme tedavisi öncesinde ölçülen en küçük yara boyutu 6,3 cm², en yüksek yara boyutu 70,8 cm², yara boyutu ortanca değeri ise 12,3 cm² çıkmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi sonrasında ölçülen en küçük yara boyut 6,3 cm², en yüksek yara yüzeyi alanı 67,5 cm², yara boyutlarının ortanca değeri ise 9 cm² çıkmıştır. Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen yara boyutları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

Müdahale grubu hastalarında da yara boyutu ölçümleri tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $24,56 \pm 19,44$ cm², sonrasında $22,28 \pm 23,13$ cm² olarak ölçülmüştür. Tıbbi

beslenme tedavisi öncesinde ölçülen en küçük yara boyutu 4,0 cm², en yüksek yara boyutu 79,7 cm², tüm yara boyutlarının ortanca değeri ise 19,0 cm² çıkmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi sonrasında ölçülen en küçük yara boyutu 1,2 cm², en yüksek yara boyutu 89,1 cm², yara boyutlarının ortanca değeri ise 14,0 cm² çıkmıştır. Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen yara boyutları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen yara boyutu ve yara skorunun farkı hesaplandığında ise yalnızca yara skoru farkının gruplar arasında anlamlıya yakın olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).

Tablo-4.22: Kontrol grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası yara değerlendirme skorları ve yara boyutlarının karşılaştırılması

	Kontrol (S=12)						*p1	**p2
	TBT öncesi			TBT sonrası				
	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med		
BWAT Yara Skoru	36,5 (26,0-51,0)	7,32	36	31 (24,0-43,0)	6,12	30,5	0,238	†0,002
Yara boyutu (cm²)	24,26 (6,3-70,8)	23,04	12,3	19,13 (6,3-67,5)	19,86	9	0,972	†0,022

*p1: Kontrol ve Müdahale grubundaki hastaların TBT öncesi ölçümlerinin karşılaştırılması,

**p2: Kontrol grubundaki hastaların TBT öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

(p1 hesaplanmasında Independent Samples t-test, p2 hesaplanmasında Paired Samples t-test kullanılmıştır). †p<0.05, ††p=0.05-0.010.

\bar{x} : Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir.

TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi, BWAT: Bates Jensen Wound Assessment Tool (Bates Jensen Yara Saptama Aracı).

Tablo-4.23: Müdahale grubu hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası yara değerlendirme skorları ve yara boyutlarının karşılaştırılması

	Müdahale (S=13)						*p1	**p2
	TBT öncesi			TBT sonrası				
	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med		
BWAT Yara Skoru	39,85 (30,0-50,0)	6,48	39,0	30,28 (15,0-49,0)	9,2	30,0	0,821	†0,001
Yara boyutu (cm²)	24,56 (4,0-79,7)	19,44	19,0	22,28 (1,2-89,1)	23,13	14,0	0,719	0,462

*p1: Kontrol ve Müdahale grubundaki hastaların TBT sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

**p2: Müdahale grubundaki hastaların TBT öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması,

(p1 hesaplanmasında Independent Samples t-test, p2 hesaplamasında Paired Samples t-test kullanılmıştır). †p<0.05, ††p=0.05-0.010.

\bar{x} :Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir.

TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi, BWAT: Bates Jensen Wound Assessment Tool (Bates Jensen Yara Saptama Aracı).

Tablo-4.24: Hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası yara değerlendirme skorları ve yara boyutları farkının değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu (S=12)			Müdahale Grubu (S=13)			*p
	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	\bar{x} (Alt-Üst)	SD	Med	
BWAT yara skoru	-5,5 (-12,0_0,0)	4,54	-6	-9,57 (-22,0_5,0)	6,34	-9,4	**0,077
Yara boyutu (cm²)	-5,13 (-2,3_6,7)	6,7	-2,3	-2,28 (-13,4_28,0)	10,8	-5	0,852

*p değeri iki grubun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında değerleri arasındaki fark saptandıktan sonra Mann-Whitney U testi uygulanarak hesaplanmıştır.

**Mann-Whitney U testi (p=0.05-0.10).

\bar{x} :Ortalama, SD: Standart sapma, Med: Ortanca, () içindeki değerler alt üst değerleridir.

BWAT: Bates Jensen Wound Assessment Tool.

4.6. Hastaların Diyabetik Ayak Ülserlerinin Özellikleri ve Uygulanan Yara Tedavileri

Hastaların diyabetik ayak ülserlerinin anatomik bölgeleri ve şekilleri ile bu yaralara uygulanan tedaviler Tablo-4.25’de verilmiştir. Kontrol grubunda 4 kişi (%33,3) ile en fazla diyabetik ayak ülseri görülen bölgenin intrametatarsal olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda 3 kişinin (%25,0) ayak tabanında, 2 kişinin (%16,7) topuğunda, diğer 3 kişiden 1’inin (%8,3) ayak distalinde, 1’inin (%8,3) ayak lateralinde ve 1’inin (%8,3) de ayak ön yüzeyinde yara geliştiği gözlemlenmiştir. Müdahale grubunda ise 6 kişide ayak tabanında (%46,2), 4 kişinin ayak distalinde (%30,8), 2 kişinin (%15,4) topuğunda ve 1 kişinin (%7,7) ayak ön yüzeyinde yara geliştiği saptanmıştır. Gruplar arasında yaraların anatomik bölgeleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Hastalarda yaraların şekilleri kontrol grubunda 5 kişide (%41,7) kayık/kâse, 3 kişide (%25,0) düzensiz, 3 kişide (%25,0) oval/daire ve 1 kişide (%8,3) kelebek şeklinde görülmüştür. Müdahale grubunda ise 8 kişide (%61,5) düzensiz, 3 kişide (%23,1) oval/daire, 1 kişide (%7,7) dikey ya da yatay şekilde ve 1 kişide kare/dikdörtgen şeklinde (%7,7) görülmüştür. Yara şekillerinin dağılımı gruplar arasında önemli bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Kontrol grubunda 4 kişiye (%33,3), müdahale grubunda 2 kişiye (%15,4) stent/anjioplasti girişimi yapılmıştır. Parmak amputasyonu her iki grupta 14 kişiye uygulanmıştır (%56,0), kontrol grubu (S:7, %58,3) ve müdahale grubunda (S:7, %53,8) aynı sayıda hasta olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dâhil olan hastaların 2’sine (%8,0) ise bypass ameliyatı yapılmıştır. Kontrol grubunda 1 kişi (%8,3), müdahale grubundan da 1 kişiye (%7,7) bu ameliyat uygulanmıştır. Gruplar arasında yaraların anatomik bölgeleri açısından önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo-4.25: Hastaların yaralarının anatomik bölgeleri, yara şekilleri ve yara ameliyatlarının dağılımlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Kontrol(S=12)		Müdahale(S=13)		Toplam(S=25)		<i>p</i> *
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Yaranın anatomik bölgesi*							
Topuk	2	16,7	2	15,4	4	16,0	0,874
Ayak distali, parmak	1	8,3	0	0,0	1	4,0	
İntermetatarsal	4	33,3	4	30,8	8	32,0	
Ayak tabanı	3	25,0	6	46,2	9	36,0	
Ayak laterali	1	8,3	0	0,0	1	4,0	
Ayak önyüzeyi	1	8,3	1	7,7	2	8,0	
Yaranın şekli*							
Düzensiz	3	25,0	8	61,5	11	44,0	*0,037
Oval /daire	3	25,0	3	23,1	6	24,0	
Kayık /kâse şeklinde	5	41,7	0	0,0	5	20,0	
Kelebek	1	8,3	0	0,0	1	4,0	
Dikey ya da yatay	0	0,0	1	7,7	1	4,0	
Kare/dikdörtgen	0	0,0	1	7,7	1	4,0	
Yara cerrahisi*							
Uygulanmış	8	66,7	7	53,8	15	60,0	0,404
Uygulanmamış	4	33,3	6	46,2	10	40,0	
Uygulanan cerrahi işlemler*†							
Stent/Anjioplasti	4	33,3	2	15,4	6	24,0	0,281
Parmak amputasyonu	7	58,3	7	53,8	14	56,0	**0,821
Bypass	1	8,3	1	7,7	2	8,0	0,740

†Birden fazla işlem uygulanmıştır. *Fisher's ki kare testi ($p<0,05$). **Pearson ki-kare testi ($p<0,05$)

4.7. Hastaların Tıbbi Beslenme Tedavisi Öncesi ve Sonrasına Yara Doku Kültürü Sonuçları

Hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasındaki yara kültür sonuçları Tablo-4.26'da gösterilmiştir. Kontrol grubu hastalarında tıbbi beslenme tedavisi öncesinde yara kültüründe 4 kişide (%33,3) üreme olmadığı, 8 kişide (%66,7) üreme olduğu tespit edilmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi sonrasında hastaların tamamında üreme olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). Müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesi hastaların yara kültürlerinde 3 kişide (%23,1) üreme olmadığı, 10 kişide (%76,9) üreme olduğu tespit edilmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi sonrasında ise 1 kişinin (%7,7) yara kültüründe üreme olmadığı, 12 kişinin (%92,3) yara kültüründe üreme olduğu saptanmıştır ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesi yaralarında 4 kişide (%33,3) enfeksiyon etkeni olmadığı, 8 kişide (%66,7) enfeksiyon etkeni olduğu saptanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi sonrasında 7 kişide (%58,3) kolonizasyon-kontaminasyon olduğu, 5 kişide de (%41,7) enfeksiyon etkeni olduğu tespit edilmiştir ($p>0.05$). Müdahale grubundaki hastaların tıbbi beslenme tedavisi öncesinde ise 2 kişide (%15,4) mikroorganizma üremediği, 7 kişide (%53,8) kolonizasyon-kontaminasyon, 4 kişide (%30,8) enfeksiyon etkeni olduğu gözlemlenmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi sonrasında müdahale grubunda 1 kişide (%7,7) etken üremediği, 7 kişide (%53,8) kolonizasyon-kontaminasyon, 5 kişide (%38,5) enfeksiyon etkeni olduğu gözlemlenmiştir ($p>0.05$).

Yara kültürünün gram boyamalarında kontrol grubu hastalarında tıbbi beslenme tedavisi öncesinde 4 kişide (%33,3) boyama olmadığı, 2 kişide (%16,7) gram pozitif, 6 kişide (%50) gram negatif bakteri bulunduğu saptanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi sonrasında 1 kişide (%8,3) boyama olmadığı, 6 kişide (%50) gram pozitif, 5 kişide (%41,7) gram negatif bakteri olduğu belirlenmiştir. Müdahale grubunda da tıbbi beslenme tedavisi öncesi hastalardan 2 kişide (%15,4) boyama olmadığı, 6 kişide (%46,2) gram pozitif, 5 kişide (%38,5) gram negatif bakteri olduğu bildirilmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi sonrasında boyama olmayan hasta sayısı 1 kişiye (%7,7) düşerken, gram pozitif bakteri gözlenen hasta sayısı aynı kalmış (%46,2), gram negatif bakteri

tespit edilen hasta sayısı 6 kişiye (%46,2) çıkmıştır. Kontrol grubunun hastalarında Polimorfo Nükleer Lökosit (PNL) sayısı hem tıbbi beslenme tedavisi öncesinde, hem de sonrasında <25'in altında çıkmıştır. Müdahale grubu hastalarında ise tıbbi beslenme tedavisi öncesi sadece hastalardan 1 kişide >25 çıkarken, tıbbi beslenme tedavisi sonrasında hastaların hepsinde <25 çıkmıştır. Çalışmaya katılan hasta sayısının az olması ve hasta gruplarında düzgün dağılım olmaması sebebiyle gruplara gram boyama ve PNL dağılımları için test uygulanamamıştır.

Tablo-4.26: Hastaların diyabetik ayak ülseri doku kültürü sonuçlarının her iki grupta tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırılması

	Kontrol (S=12)				<i>p</i>	Müdahale (S=13)				<i>p</i> *
	TBT öncesi		TBT sonrası			TBT öncesi		TBT sonrası		
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
Üreme*										
Yok	4	33,3	0	0	0,125	3	23,1	1	7,7	0,625
Var	8	66,7	12	100		10	76,9	12	92,3	
Enfeksiyon etkeni**										
Yok	4	33,3	0	0	0,343	2	15,4	1	7,7	0,362
Kolonizasyon	0	0	7	58,3		7	53,8	7	53,8	
Etken	8	66,7	5	41,7		4	30,8	5	38,5	
Gram boyama**										
Yok	4	33,3	1	8,3	–	2	15,4	1	7,7	–
Pozitif	2	16,7	6	50		6	46,2	6	46,2	
Negatif	6	50	5	41,7		5	38,5	6	46,2	
PNL**										
<25	12	100	12	100	–	12	92,3	13	100	–
>25	0	0	0	0		1	7,7	0	0	

**p* değeri her iki grubun diyet öncesinde ve sonrasında kültür sonuçları karşılaştırılarak McNemar testi ile yapılmıştır.

***p* değeri her iki grubun diyet öncesinde ve sonrasında kültür sonuçları karşılaştırılarak McNemar-Bowker testi ile yapılmıştır.

PNL: Polimorfo Nükleer Lökosit, **TBT:** Tıbbi Beslenme Tedavisi.

5. TARTIŞMA

5.1. Hastaların Genel Özellikleri ve Tıbbi Öykülerinin İncelenmesi

Diyabetik ayağın tedavisinin tüm diyabet tedavilerinin en az %12-15'ini oluşturduğu, bu oranın gelişmekte olan ülkelerde %40'a kadar çıktığı saptanmıştır (251). Diyabetli hastaların %46'sının diyabetinin farkında olmadığı ve diyabetin komplikasyonları bakımından risk altında oldukları, bu nedenle tanı konulduktan sonra bu komplikasyonların çoktan gelişmiş olabileceği belirtilmektedir (252). Diyabetik ayak komplikasyonlarının birçok yaygın kanser türünden daha kötü sağ kalıma neden olduğu ve daha fazla tıbbi harcamalar yapıldığı ifade edilmiştir. Bu durum alt ekstremitte amputasyonu uygulaması, hastaların ömrünün kısalması, düşük özgüven ve sosyal bakımın artan yükü ile de sonuçlanmaktadır (253). Brownrigg ve ark.nin (2012) yapmış oldukları sekiz çalışmalık bir meta-analizde, DAÜ hastalarının diyabet süresinin yalnızca diyabeti olan hastalara göre daha uzun olduğu, erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon ve hiperkolesteroleminin görülme sıklığının önemli düzeyde yüksek olduğunu tespit etmiştir. Periferik nöropati ile birlikte kardiyovasküler otonomik nöropati de DAÜ oluşumunda rol oynayan, ama sıklıkla gözden kaçırılan bir komplikasyondur (254). Çalışmaya dâhil edilen hastalarda da diyabetin haricinde başta hipertansiyon olmak üzere, hiperlipidemi, PAH, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği gibi birçok kronik hastalığın da beraberinde görüldüğü saptanmıştır.

Nöropati ve PAH ile birlikte DAÜ'nün böbrek yetmezliği, arteryel hipertansiyon, dislipidemi, konjestif kalp yetmezliği, psikiyatrik hastalıklar gibi komorbiditelerden de etkilendiği belirtilmiştir (255, 256). İsveç'te Heidelberg Hastanesi'ndeki multidisipliner diyabetik ayak kliniğinde 80 DAÜ hastası ile yapılmış kesitsel gözlem çalışmasında, hastaların %69'unun miyokard enfarktüsü ve/veya hipertansiyon geçirdiği, %78'inin sol ventriküler disfonksiyon, sol ventriküler hipertrofi ile diastolik disfonksiyondan birine sahip olduğu tespit edilmiştir. Daha önceden kardiyovasküler hastalık belirtisine sahip olmayan hastaların %76'sının ekokardiyogramında da kardiyak disfonksiyon belirtilerinin ortaya çıktığını saptanmıştır

(257). Yapılmış diğerk sistematik derleme ve meta analizlerde de diyabetik ayak ülseri oluşumu açısından artan yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, daha uzun diyabet süreleri, düşük BKİ, daha önceden DAÜ oluşumu, nefropati ve nöropati gibi diğerk mikrovasküler komplikasyonlar ile sigara içme öyküsü, hastalarda DAÜ görülme riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir (152, 256, 258). Bu çalışmada diyabet dışı hastalıklar ile elde ettiğimiz bulguların yukarıda bahsi geçen çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Ülkemizde Cumhuriyet Üniversitesi'nde yapılmış bir çalışmada Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğı ile Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Klinikleri'nde tedavi gören DAÜ hastalarında yapılan lojistik regresyon analizine göre, hastalarda amputasyon ve debridman riskinin yaşla düzeltilmiş OR oranı %95 güven aralığı sınırları içerisinde erkeklerde kadınlara göre 4,5 (2,78-7,58) kat fazla olarak tahmin edilmiştir (259). Cinsiyete bağılı olarak DAÜ oluşumu erkek ve kadınlar arasında farklı biyomekanik özellikler olması ile açıklanmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre azalan eklem mobilitesi ile artan ayak basıncının daha fazla DAÜ oluşumuna yol açtığı belirtilmektedir (260). Bu çalışmaya dâhil edilmiş erkek DAÜ hastalarının sayısının fazla olması da erkek cinsiyetin amputasyon ve debridman için risk etmeni olması ile açıklanabilir.

Monterio-Soares ve ark. nin (2012) DAÜ hakkında 71 çalışmayı dâhil ettikleri sistematik derlemede erkek cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlığı ile DAÜ görülme riski arasında güçlü bir ilişki olduğu, eğitim durumu için herhangi bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (261). Mantovani ve ark. nin (2017) yapmış olduğu 7 yıllık kohort izlem çalışmasında da özellikle sigara içme öyküsü ile daha önceden gelişen ayak ülserlerinin, amputasyon riskini önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır (262). Bu çalışmadaki hastaların sigara içmeyi tedaviye başlamadan önce bıraktıkları, sigara bırakma sürelerinin müdahale grubunda daha uzun olduğu saptanmıştır. Ancak gruplar arasında önemli bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Hastalıkların tedavisi için beş veya daha fazla ilaç kullanımı çoklu ilaç kullanımı olarak adlandırılmaktadır. Antitrombotik ve antiaritmik gibi yüksek riskli ilaçların kullanımı kanama riskini yükseltmekte, bu durum yaşa bağılı olarak artabilmektedir.

Özellikle birden fazla komorbiditeye sahip yaşlı hastalarda çoklu ilaç kullanımı mevcuttur. Bu durum hastalarda ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimi riskini de beraberinde getirmektedir (263, 264). Yine Heidelberg Hastanesi'nde yürütülen çalışmada hipertansif, miyokard infarktüs ve konjestif kalp hastalığı olan DAÜ hastalarının kan sulandırıcı, beta bloker, statin ve diüretik kullanımlarının yüksek olduğu görülmüştür (257). Bu çalışmada da en fazla kullanılan ilaç türlerinin antihipertansif, antibiyotik ve kan sulandırıcı olduğu saptanmış, yukarıda bahsedilen çalışma ile benzer bulgulara sahip olduğu görülmüştür.

Ayak ülserleri olan diyabetik hastaların ayak ülseri olmayan hastalara göre yatış sürelerinin en az %50 arttığı belirtilmektedir (265). Selçuk Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniği'nde yeni tanı almış bir yıllık eğitim ve takiplerini tamamlamış diyabet hastalarında sigara kullanımı, düşük eğitim düzeyi ve uzun diyabet sürelerine sahip olan, günlük kontrollerine ve diyetlerine uyum göstermeyen hastalarda daha yüksek oranlarda DAÜ görüldüğü saptanmıştır (266). Bu çalışmada hastanede yatış süreleri ortalamaları kontrol grubunda 14,50±10,93 gün, müdahale grubunda 12,00±8,73 gün olarak saptanmıştır. Yatış süresi müdahale grubunda daha kısa olmasına karşın iki grup arasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Standart ve yoğun diyabet tedavisinin karşılaştırıldığı DCCT çalışmasından sonra 6,5 yıl süren gözlemsel EDIC çalışmasında diyabetik bireylerde yüksek dozda insülin düzeylerinin daha az istenilen kardiyometabolik risk etmenleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastaların daha yüksek BKİ, daha yüksek kan basıncı, daha yüksek TG düzeyleri ile daha düşük HDL kolesterolü ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İnsülin dozunda herhangi bir 0,1 unite/kg artış kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığını %6 artırdığı tespit edilmiştir (267). Bu çalışmaya katılan hastaların hepsinin insülin kullandığı, hastaların bir kısmının insülini OAD ile birlikte aldıkları saptanmıştır. Müdahale grubunda alınan insülin ve OAD dozlarının toplamı kontrol grubuna göre yüksek çıkmış, ancak gruplar arasında önemli bir istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Diyabetik ayak ülserinin diyabet ömrü ile kan şekeri kontrolü göstergesi olan HbA1c düzeyleri ile ilişkisi yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (268-270).

Amerika’da yapılmış bir çalışmada HbA1c düzeyi yüksekliğinin yara alanı büyüklüğü ile ilişkili olduğu saptanmıştır (268). Türkiye’de 139 DAÜ hastasında yapılmış bir kesitsel gözlemsel çalışmada hastaların ortalama HbA1c düzeylerinin %9,6 olduğu ve HbA1c düzeyi %7-15 aralığında seyreden hastalarda daha uzun süre antibiyoterapi uygulandığı saptanmıştır ($p<0,01$) (270). Bu çalışmaya katılan hastaların HbA1c düzeyleri ortalaması ise yukarıda yapılmış çalışmanın bulgularıyla uyumlu çıkmıştır.

5.2. Hastaların Antropometrik Ölçümleri ve Malnütrisyon Riskinin Değerlendirilmesi

Kronik yaralarda malnütrisyon büyük bir sorundur ve bu sorunu çözmek için birçok klinik disiplinin birlikte çalışması gereklidir. Malnütrisyonun kronik yaralar üzerine etkisi yapılan klinik çalışmalarla kanıtlanırsa da beslenme müdahaleleri ile makro ve mikro besin öğeleri eksiklikleri açısından bu alanda büyük bir boşluk olduğu görülmektedir (271). Tamir edilen dokunun metabolik yükü, sepsis ve yara eksudasından kaybolan besin öğeleri, yara iyileşmesinde beslenme durumunu etkileyebilmektedir. İdeal ağırlığın %120’sine sahip olmak da malnütrisyon için tehlike işareti kabul edilmektedir. Obez kişilerde malnütrisyon yüksek yağlı, şeker ve tuzdan zengin yiyeceklerin tüketimi ve protein, posa, vitamin ve minerallerin alımının azalması nedeniyle de oluşmaktadır. Bu durum hastalarda yüksek kalori malnütrisyonu olarak da adlandırılmıştır (272). Obezitede adipoz dokunun doğal anatomik yapısı, vasküler yetersizlikler, oksidatif stres, bağışıklığı düzenleyen moleküllerdeki değişiklikler ve beslenme yetersizlikleri yara iyileşmesini kötü yönde etkileyen etmenlerden bazılarıdır (273). Bu çalışmada her iki grubun ortalama BKİ’sinin 30’un üstünde olması obezitenin yara iyileşmesini engellediği yönündeki bulguları destekler niteliktedir.

Yara iyileşmesinin yaşın ilerlemesi ile birlikte azaldığı da bilinen bir gerçektir. Yaşlı kişilerde azalan kollajen ve fibroblast sentezi, bozulan yara kontraksiyonu ve reepitelizasyonun yavaşlaması gibi durumlar nedeniyle yara iyileşmesi gecikebilmektedir. Ancak bu gecikmenin yaşlanmanın kendisinden ziyade komorbiditeler ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir (274). Ancak yaşla birlikte gelen ciltteki yapısal değişiklikler ile bağışıklık yanıtının azalması da bu grubu yara iyileşmesinin gecikmesine daha yatkın hale getirir. Yaşla birlikte makrofajların fagositoz yeteneğinin

azalması ile proinflatuar sitokin üretimindeki artış da buna etkindir (274, 275). Mignini ve ark. (2018) yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmada özellikle yaşlı hastaların majör cerrahi sonrası malnütrisyon gelişme riskinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (276). Bu çalışmada da her iki grubun yaş ortalaması 60 yılın üzerinde çıkmıştır. Hastaların yaş ve BKİ ortalamasının yüksekliği kronik yaraların oluşumundaki risk etmenlerini desteklemektedir.

Yatan hastalarda beslenme durumunun erkenden saptanması, hastalarda gelişebilecek morbidite ve mortalitenin gelişmesinin ve kötüleşmesinin önüne geçilmesini sağlayabilir (277). Kronik yara tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda istemsiz ağırlık kaybına sık rastlandığı, aynı zamanda obez bireylerde de kronik yara oluşumunun arttığı ifade edilmektedir (278). Çalışmada kullanılmış olan beslenme tarama aracı NRS-2002, beslenme risk analizinde altın standart olarak kabul edilmektedir; antropometrik değişiklikler, biyokimyasal parametreler ile iyi bir korelasyon göstermekte olup diğer protokollere göre daha etkilidir. Bu skorun 3 ve üstünde olması hastaların malnütrisyon riskine sahip olduğunu gösterir (277, 279). Bu çalışmada hem kontrol (S:10, %83,3) hem de müdahale grubu hastalarının (S:8, %61,5) orta düzeyde malnütrisyon riskine sahip olduğu saptanmıştır.

Kronik yaraların iyileşmesi ve beslenme durumu ile ilişkili çalışmalar daha çok bası ülserleri, venöz ülserler ve yanıklar ile yapılmıştır. Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda ileri yaş ve komorbiditelerin varlığı nedeniyle bu grubun teorik olarak yüksek malnütrisyon riski olduğu kabul edilse de bu çalışmalar hem kişi hem de yöntem açısından farklılık göstermektedir (280, 281). Lauwers ve ark.nin (2020) DAÜ hastalarında malnütrisyon görülme sıklığı üzerine yapmış olduğu beş çalışmalık bir sistematik derlemede; bir randomize kontrollü çalışma, üç prospektif kohort ve bir retrospektif gözlemsel çalışmaya yer verilmiştir. Derleme sonucunda DAÜ hastalarının %49-70'inde malnütrisyon riski, %15-62'sinde ise malnütrisyon görülme riskinin olduğu saptanmıştır (280). Yine Lauwers ve ark.nin (2021) yapmış olduğu prospektif kesitsel kohort çalışmasında, DAÜ hastalarının %24'ünde malnütrisyon saptandığı, malnütrisyon derecesinin DAÜ derecesi ile doğrudan ilişkili olduğu, ancak kısa vadede malnütrisyonun DAÜ sonucuna doğrudan etkisinin olmadığı saptanmıştır. Global

Leadership Initiative of Malnutrition (GLIM) ölçütlerine göre hastalarda azalan yemek alımı/sindirimi ile inflamasyon oranları sırasıyla %32 ve %100 olarak görülürken, düşük BKİ, ağırlık kaybı ve azalan kas kütlesi gibi fenotipik özelliklerin daha az görüldüğü saptanmıştır (282). Çalışmada NRS-2002 skorlarının 3'ün üstünde çıkmasında, hastaların tedavi aldıkları sürede besin alımlarının azalmasının etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kötü beslenme durumunun DAÜ'de amputasyon ve mortalite ile de yakından ilişkili olduğunu gösteren başka çalışmalara da rastlanmaktadır. Tayvan'da Gau'nun yapmış olduğu çalışmada DAÜ görülen hastalarda düşük Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) ve GNRI skorlarının alt ekstremitte amputasyonları görülme sıklığı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (16). Zhang ve ark. nin (2013) DAÜ hastalarında Subjektif Global Değerlendirme (Subjective Global Assessment-SGA) ölçeği ile yaptıkları beslenme durumu saptanması çalışmasında; hastaların %62'sinde malnütrisyon olduğu, altı ay boyunca takip edilen hastalarda beslenme skoru kötü olan hastaların yaralarının iyileşmediği, daha fazla sakatlık ve mortalite oranlarına sahip oldukları tespit edilmiştir (19). Mii ve ark. (2020) kritik uzuv iskemisi olan hastalarda beslenme durumlarının etkisini incelemek için Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi (GNRI) ve beslenme durumunun kontrolü (CONUT) skorlarının 5 yıllık amputasyonsuz sağkalım, tüm nedenli sağkalım ve uzvun kurtarılması oranlarına etkisine bakmışlardır. Her iki beslenme indeksinin amputasyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım oranları için bağımsız ön gösterge olabileceği belirtilmiştir (283). Beslenme durumunun amputasyon ile sağkalım üzerinde etkisinin incelenmesi açısından araştırma örnekleminin daha geniş tutulması yararlı olacaktır.

5.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi ile Alınan Enerji ve Besin Öğelerinin Değerlendirilmesi

Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association-ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışması Birliği (European Associations for the Study of Diabetes-EASD) 2018 yılında yayınladıkları ortak görüşlerinde diyetin niteliği ve enerji kısıtlamasının TBT'nin iki temel boyutu olduğunu ifade etmiştir. Ancak TBT'de günlük karbonhidrat, protein ve yağdan gelen enerji için herhangi bir oran önermemiştir. (284). Joslin

Diyabet Merkezi'nin 2018 yılında yayınladığı beslenme rehberine göre ise enerjinin karbonhidrattan gelen oranının %40-45, yağdan gelen enerji yüzdesinin ise %30-40 arasında olması önerilmiştir. Protein miktarının formüle ağırlığa göre 1.0-1.5 g/kg/gün olarak alınması gerektiği belirtilmiştir, bu oran da günlük alınan enerjinin %20-30'una tekabül etmektedir. Ancak 0,8 g/kg/gün altında protein alımının protein malnütrisyonuna neden olabileceği, 2.0 g/kg/günden fazla protein önerilmesi ile ilgili geçerli bir bilimsel kanıtın saptanmadığı ifade edilmiştir (285). Avrupa Enteral ve Parental Beslenme Derneği (ESPEN) tarafından yayınlanan hastane beslenmesi rehberinde standart diyetle 25 kkal/kg/gün enerji, 0,8-1,0 g/kg/gün protein alınması; enerjinin %50-60'ının karbonhidrattan, %30-35'inin yağdan, %15-20'sinin proteinden gelmesi önerilmiştir. Hastanedeki diyet tedavisi için ise 30 kkal/kg/gün enerji, 1,2-2,0 g/kg/gün protein verilmesi; enerjinin %45-50'sinin karbonhidrattan, %35-40'ının yağdan, %20-25'inin proteinden alınması gerektiği belirtilmiştir (286). Bu çalışmada her iki grubun makro besin öğelerinin enerji dağılımları ESPEN'in hastanede beslenme tedavisi için önerdiği oranlara yakın çıkmıştır.

Hastanede tedavi gören hastalara yapılan beslenme desteği ile ilgili yayınlanmış bir sistematik derleme ve meta-analizde beslenme desteğinin hastaların enerji, protein alımları ile vücut ağırlığını artırdığı, ancak elektif olmayan yatışlar dışında mortalite ve enfeksiyon gibi komplikasyonların görülme sıklığında önemli bir düşüş sağlamadığı tespit edilmiştir (287). Ameliyat sonrasında beslenmenin incelendiği başka randomize kontrollü bir çalışmada ameliyat sonrasında günlük beslenme gereksinimlerinin %75'inden fazlasını karşılayan hastaların, besin alımında gecikme yaşanan ve gereksinimlerinin %75'ini karşılayamayan hastalara göre ağırlık, kas kütlesi ve el kavrama kuvvetlerindeki kayıplarda önemli farklılıklar görüldüğü belirlenmiştir (288). Malnütrisyon, genellikle DAÜ hastalarında sık görülür; hastanın beslenme durumu kötüleştikçe Wagner ölçeğine göre yaranın derecesinin daha büyük olduğu saptanmıştır. Böyle bir durumda beslenme desteği tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabilir. Ancak beslenme desteğinin daha yaygın kullanılabilmesi için bu alandaki sorunların açıklığa kavuşturulması şarttır. Bunlar; beslenme yetersizliğinin tespit edilmesi, randomize kontrollü çalışmaların tamamlanması, beslenme desteğine yanıtın iyileştirilebilmesi için hasta ve yara özelliklerinin tanımlanması, takviye tedavisinin optimal süresi ve hastanın

tedaviye uyumunun değerlendirilmesi gibi konulardır ve gelişmelere ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda kullanılan beslenme desteklerinin de değişkenlik gösterdiğinden söz edilmektedir. Çalışmaların yapıldığı grupların bir kısmında diyabetik alt grubu, baskı veya venöz ülserleri hastalarının kullanılması da DAÜ hastaları için beslenme tedavilerinin genellenmesini engellemektedir. Amerikan Diyabet Derneği'nin bu nedenle diyabet ve komplikasyonları için özel olarak beslenme takviyesi önerisi yoktur (289). Hiperglisemi durumu özellikle hastanede yatan alt ekstremitte amputasyonu yapılan veya diyabetik ülseri olan hastalarda derin etkilere sahip olabilmektedir. Diyabetik enteral ürünlerde glisemik indeksi düşük karbonhidratların tercih edilmesi ve posa içeriğinin yüksek olmasının da postprandiyal glukozun kontrol altına alınmasında etkili olduğu belirtilmektedir (290, 291). Ojo ve ark.nin (2019) yapmış olduğu, diyabetik enteral ürünün kan değerlerine etkisini inceledikleri 5 randomize kontrollü çalışmanın olduğu bir meta-analizde, diyabetik enteral ürünün HbA1c, açlık ve tokluk kan şekerleri ile HDL düzeylerini iyileştirmede önemli etkisinin olduğu saptanmıştır (291). Özellikle hastalar düşük protein alımına sahipse ve hastalıkların katabolik etkileri veya artan protein kayıpları varsa, belli amino asitlerin verilmesinin hastalarda yara iyileşmesini hızlandırabileceği ve diğer dokuların onarımına yardımcı olabileceği ifade edilmektedir. Diyabetik hastaların diyetinde protein miktarı artırılmasının ağırlık kaybının önlenmesi ve insülin yanıtının artırılmasında etkili olduğu ifade edilmektedir. Eğer diyabetiklerde böbrek işlevleri kaybı varsa, protein alımının 0,8-1,0 g/kg/gün düzeyinde tutulması, aksi takdirde günlük protein alımının 1,0 g/kg/günün altına düşmemesi gerektiği belirtilmektedir. Özellikle son dönem böbrek yetmezliği olan diyabet hastalarında protein kısıtlamasının hipoalbuminemi ve protein enerji malnütrisyonuna yol açabileceği unutulmamalıdır (292, 293). Müdahale grubunun diyet tedavisinde protein alım miktarı, günlük kg başına aldıkları protein miktarı ile proteinden gelen enerjinin oranı kontrol grubuna göre yüksek çıkmış, iki grubun değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan önemli olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Müdahale grubunda oral beslenme takviyesi verilmesinin özellikle protein alımının artmasında önemli bir katkısı olduğu saptanmıştır.

Meksika'da bir hastanenin Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü'nde tedavi gören, kanlı yarası bulunan hastalarda klinik, deneysel, kesitsel, prospektif,

karşılaştırmalı randomize çalışma yapılmıştır. Müdahale grubundaki hastalara 15 gün süreyle 14 g glutamin ve 3 g HMB takviyesi verilmiştir. Takviyenin yara yüzeyindeki fibroblast ve anjiogenezi önemli ölçüde artırdığı, lenfosit ve granülosit sayısını yükselttiği saptanmıştır (294). Tayvan’da yapılan bir çalışmada ise endovasküler tedavi uygulanan 85 DAÜ hastası 1 yıl boyunca takip edilmiş, hastaların 57’sinin takibi tamamlanabilmiştir. Bu 57 hastanın 38’inin yaralarının iyileştiği, 19’unun iyileşmediği saptanmıştır. Yarası iyileşen hastalarda serum arjinin, izolöysin, löysin ve treonin amino asit düzeylerinin iyileşmeyen hastalara oranla daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Kanda eksikliği bulunan amino asitlerin diyetle takviye edilmesinin yararlı olabileceği ifade edilmiştir. Ek olarak iyileşmeyen gruptaki hastalarda koroner arter görülme oranının, iyileşen gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Her iki hasta grubunda da serum albümin düzeylerinin düşük olduğu ve gruplar arasında önemli bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır (295). Bu çalışmada da her iki grubun albümin düzeyinin 3,5 mg/dL altında olduğu, ancak her iki grupta da tıbbi beslenme tedavisi sonrasında albümin düzeylerinin arttığı görülmüştür. Müdahale grubundaki diyet öncesi ve sonrasında ölçülen albümin değerleri farkının kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Negatif basınçlı yara tedavisi, zararlı proteaz aktivitesi olan yara sıvılarını uzaklaştırarak granülasyon aktivitesini uyarmak ve yara kontraktürünü ilerletmek amacıyla uygulanan bir tedavidir. Ancak diğer tedavilerle (beslenme, enfeksiyon, vb.) desteklenmediği sürece yaranın iyileşmesinde etkili olmamaktadır (296). Özellikle yeterli doku rezervi olmayan malnütre hastalar; yaranın iyileşmesinin engellenmesi, uzayan inflamatuvar süreç ve zor iyileşen yaraların gelişmesi riski ile karşı karşıya kalırlar. Bu durum özellikle yağsız vücut kütlelerinin aşırı kullanımına neden olmaktadır. Bir vaka raporunda da negatif basınçlı yara tedavisinin uygulandığı açık karın operasyonu geçiren hastanın bu durumundan ve uygulanan beslenme müdahalesinden bahsedilmiştir. Artan katabolizma, yoğun bir besin ögesi ve elektrolit kaybı ile besin yetersizliği haricinde oluşan metabolik düzensizlikler, vücut kütlelerinde kayıplar ve ilerleyen kaşeksi hastanın yara iyileşmesini sekteye uğratmıştır. Ortalama yara eksudası 1600-1900 ml/gün olan hasta yaklaşık 3 ay boyunca takip edilmiştir. Hastaya günlük enerjisi 30 kkal/kg/gün, günlük proteini 1,5 g/kg/gün olacak şekilde beslenme planı

düzenlenmiş ve ilk aşamada parenteral beslenme desteği uygulanmıştır. Daha sonra yavaş yavaş enteral beslenme desteği ile oral besin alımına geçilmiştir (297). Yan ve ark. (2019) bir vaka raporunda 4. derece diyabetik ayak ülseri bulunan, haftada 3 gün diyalize giren üremik hastada negatif basınçlı yara tedavisi uygulamasının yara iyileşmesine etkisini yayınlamıştır. Başlangıçta albümin düzeylerinin 2,4 g/dL olduğu, hiponatremi, hipokalemi ve hipokloremi gibi elektrolit dengesizliklerinin olduğu, açlık ve tokluk kan şekerlerinin sırasıyla 261 mg/dL ve 284 mg/dL olduğu saptanmış; tedaviye başlanmadan önce (revaskülarizasyon, amputasyon, antibiyotik, vb.) malnütrisyunun tedavisinin yapıldığı belirtilmiştir (298).

Diyabetin komplikasyonları ile vitamin/mineral suplementasyonu arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Afrazli ve ark. (2019), DAÜ hastalarına 400 IU E vitamini ve 250 mg magnezyum suplementasyonu yaptıktan sonra 12 hafta boyunca takip etmiş, takviye almadan önce 5. hafta, 9. hafta ve 12. haftada 3 günlük besin tüketim kaydı almışlardır. Takviye alımı sonucu yara yüzeyinin azalmasının yanı sıra hastalarda kan glukozu, insülin, insülin direncinde azalma, insülin duyarlılığında ise artış meydana geldiğini saptamışlardır. Aynı zamanda magnezyum ile E vitamini takviyesinin TG, CRP, LDL ve malonaldehid düzeylerini düşürdüğü, HDL kolesterol ve toplam antioksidan kapasiteyi artırdığı da saptanmıştır (299). Bu çalışmada kontrol grubunun diyet tedavisinde aldığı A vitamini, karoten ve E vitamini miktarı müdahale grubundan düşük çıkmış, bu değerlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Suda eriyen vitaminlerden B₁, B₂, B₆ ve folik asitin düzeyleri müdahale grubunda kontrol grubundan çok az bir farkla yüksek bulunmuş, ancak her iki grup için istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Minerallerin miktarının ise müdahale grubunda kontrol grubundan yüksek olduğu bulunmuş, yalnızca kalsiyum açısından her iki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bunun nedeni ise HMB'nin kalsiyum kristallerine bağlı olarak verilmesidir.

Bunner ve ark. (2015) kronik diyabetik nöropati ağrısı olan hastaları iki gruba ayırmış; kontrol grubuna sadece 1000 µg B₁₂ vitamini suplementasyonu, müdahale grubuna 1000 µg B₁₂ vitamini suplementasyonu ile birlikte 20 haftalık bitki temelli,

düşük yağlı diyet vermişlerdir. Müdahale grubunda vücut ağırlığının 7,0 kg azaldığı, kontrol grubunda ise bu azalmanın 0,6 kg olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların kolesterol düzeylerinde istatistiksel açıdan önemli bir farklılık görülmemesine karşılık, kolesterol düzeylerinin azaldığı ve hatta kolesterol düşürücü ilaç dozlarının azaltıldığı tespit edilmiştir. Müdahale grubunda sinir iletiminin kontrol grubuna nazaran iyileştiği ve ağrı skorlarının azaldığı da saptanmıştır. Hatta ağrı skorları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,02$) (300). Folik asit eksikliğinin Tip 2 DM'ye yol açtığı ve Tip 2 DM'de Metil Tetra Hidrofolat Redüktaz (MTHFR) geni polimorfizmleri ile vasküler komplikasyonlar arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Diyabetik polinöropatinin nedenlerinden birinin homosistein yüksekliği ve buna bağlı gelişen oksidatif stres olduğunu gösteren yayınlara da rastlanmıştır. Mottaghi ve ark. (2019) çift-kör randomize şekilde planladıkları çalışmada, 16 hafta boyunca 1 mg folik asit suplementasyonu yaptıkları diyabetik polinöropati hastalarının sinir iletim hızında artış olduğunu saptamıştır (301). Bu çalışmada ise yalnızca amino asitlerin yara iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiş olup, protein ve kalsiyum dışında herhangi bir besin ögesi alım düzeyleri açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır.

Genellikle yaralar için yapılan tıbbi beslenme tedavisi çalışmalarında tek seferde birden fazla besin ögesinin etkisine bakılmakta olduğu için her bir besin ögesinin etkisinin incelenmesi zor olmaktadır. Olumlu etkilerin bildirildiği klinik çalışmalar daha çok yanık ve cerrahi kesikler gibi akut yaralardan gelmektedir. Ancak kronik yaralarda iyileşme aşamaları düzenli bir şekilde seyretmediği için bu besin ögelerinin rolü ne tanımlanabilmiş, ne de anlaşılabilmiştir. Vitamin ve minerallerin suplementasyonunun da hastalarda eksiklik saptandığı zaman verilmesi önerilmektedir. Çinko ve bakırın albümine bağlanma yerleri için yarış edebilecekleri, her ikisinin birlikte suplementasyonun toksisiteye yol açabileceği de belirtilmiştir (302).

Malnütrisyonunda oral beslenme takviyesi ile birlikte tıbbi beslenme danışmanlığı yapılması önerilir. Ancak oral beslenme takviyesi ile birlikte yapılan tıbbi beslenme danışmanlığı ile ilgili çalışmalar karışıklık içermektedir. Baldwin ve ark. (2012) yapmış oldukları bir sistematik derlemede hastalıklar, yaş grubu, beslenme durumları ve takip sürelerinin çalışmalarda değişkenlik gösterdiğini, bu nedenle yanlılık riski olduğunu

belirtmiştir. Bu yüzden hastaların takip sürelerinin en az 3 ay olduğu çalışmalar derlenmiştir (303). Genellikle diyabetik ayak ülserli bireylerde hastaların beslenme takviyelerinde besin öğelerinin etkisi araştırılmasına karşılık, hastalara verilen beslenme eğitiminin etkisi incelenmiştir. Basiri ve ark. (2020) oral beslenme takviyesi verilen DAÜ hastalarına beslenme eğitimi de vermişlerdir. Çalışmada 15 hasta kontrol grubuna, 14 hasta da müdahale grubuna dâhil edilerek oral beslenme takviyesi ile birlikte beslenme eğitimi almıştır. Bu hastalar 12 hafta süresince takip edilmiş, hastaların yara alanları planimetre ile ölçülmüştür. Müdahale grubunda hastaların yaralarındaki iyileşmenin daha hızlı olduğu saptanmıştır (304). Bu çalışmanın bulguları yukarıda bahsedilen bulgular ile uyumludur, ancak dâhil edilen hasta sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı çalışmanın etkisini sınırlamaktadır.

5.4. Hastalara Uygulanan Tıbbi Beslenme Tedavisinin Kan Bulguları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Amerikan Diyetetik Derneği'nin 2018 yılında yayınladığı bir görüş belgesinde Tip 2 DM hastalarında TBT'nin yaşam kalitesini iyileştirmede etkili ve uygun maliyetli olduğu belirtilmektedir (305). Düzenli olarak verilen beslenme eğitimi ile hastaların HbA1c düzeylerinde %1 ila %2'lik düşüş ve metabolik kontrol sağlanabilmektedir (305, 306). Bu çalışmada tıbbi beslenme tedavisinden sonra kontrol grubunun açlık kan şekeri, toplam kolesterol ve trigliserid düzeylerinde düşüş olduğu gözlemlenirken, müdahale grubunda tam tersi bir etki olduğu gözlemlenmiş, ancak istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Makrobesin ögesi miktarları incelendiğinde yalnızca protein miktarları arasında önemli derecede farklılık vardır ($p<0.05$). Bu farklılığın tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında kanda albümin, hematokrit ve sedim gibi kan bulgular arasındaki farkı istatistiksel olarak önemli ölçüde etkilemesini açıklayabilir ($p<0.05$).

Sıçanlarda arjinin uygulamasının karaciğer hasarını engellediği (307), sağlıklı yetişkinlerde arjininin uygulamasının incelendiği bir meta-analizde ise TG'lerin yükselmesini önlediği ancak hipokolesterolemik etki göstermede yetersiz kaldığı saptanmıştır (308). Glutaminin endotel hücrelerdeki anjiogenez ve lenfanjiogenez işlemlerinde, glikoliz ve yağ asidi oksidasyonu tepkimelerine tekli karbon taşıyıcısı

olarak görev aldığı bilinmektedir. Glutamin, karaciğerde glutamat ve amonyağa parçalanır. Glutamat, redüksiyonda glutatyon ön maddesi olarak kullanılabilirdiği gibi proanjiogenez etmeni olan poliamin ve NO'lerin ön maddesi ornitine metabolize olabilmektedir (309). İran'da Tip 2 DM hastalarında yapılmış bir çalışmada 6 haftalık plasebo kontrollü çift kör 30 g'lık glutamin uygulamasının kan glukozu ile HbA1c düzeylerini iyileştirdiği, ancak kan yağlarında belirgin bir değişiklik görülmediği saptanmıştır (310). Özellikle glutamin suplementasyonu yaparken kanda glutaminin yüksek düzeyde olmasının hepatotoksisite riskini artırabileceği unutulmamalıdır (311). Oral beslenme takviyesi uygulanan grupta hastaların karaciğer enzimlerinde düşüş olduğu gözlemlenmiştir, ancak yukarıda bahsi geçen çalışmalarda suplementasyon ile birlikte diyetten söz edilmemiştir. Bunun yanı sıra tıbbi beslenme öncesi ve sonrasında ölçülen TG değerleri arasındaki fark her iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlıya yakın bulunmuştur (p=0.05-0.10)

Diyabette, yara iyileşmesindeki gecikmeye kronik inflamasyon ve yaşlanmanın etki edebileceği belirtilmektedir. Tamir edilen dokunun metabolik yükü, sepsis ve yara eksudasından kaybolan besin öğeleri yara iyileşmesinde beslenme durumunu etkileyebilmektedir (312). Diyabet ve obezitede glisemik kontrolün sağlanamadığında hastaların protein dengesinin bozulduğu, daha fazla protein kaybının meydana geldiği saptanmış; daha yüksek viseral adipozite, dinlenme enerji harcaması ve insülin direnci ile protein akışının yükseldiği tespit edilmiştir (313). Diyabetik ayak ülseri ile malnütrisyon riski arasındaki ilişkinin incelendiği bir sistematik derlemede, hastaların %49-70'inin malnütrisyon riskine sahip olduğu, %15-62'sinin de malnütre olduğu belirtilmiştir. Diyabetik ayak ülseri gelişen hastaların serum albümin düzeylerinin 3,5 g/dL'nin altında olduğu saptanmış, DAÜ oluşumu ile malnütrisyon durumu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yürütülen çalışmaların ikisinde beslenme desteğinin verilmesine karşılık malnütrisyonun engellenemediği, hastalar için beslenme müdahalesinin ne kadar süreyle, ne şekilde yapılacağı ve çalışmaların sonlanım noktasının nasıl olacağı sorularının da çalışmaların beraberinde gelebileceği belirtilmektedir (281).

Amerika'da Boston'da yapılmış retrospektif bir çalışmada, alt ekstremitte bypass ameliyatı olan kritik bacak iskemili hastaların albümin düzeylerinin 3,5 g/dL altında olmasının ameliyattan sonra hastalarda morbidite ve mortalite riskini artırdığı saptanmıştır. Diyabet, hipertansiyon, KOAH, kalp yetmezliği, daha önceden geçirilmiş miyokard enfarktüsü, böbrek yetmezliği, diyaliz, steroid kullanımı, inme, 30 gün içerisinde geçirilmiş ameliyatlara ve anemi gibi durumlarda düşük albümin düzeylerinin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (314). Bu çalışmada tıbbi beslenme tedavisine başlanmadan önce her iki grubun ölçülen albümin ortalamalarının 3,5 mg/dl altında seyretmesi yukarıda bahsedilen çalışmaların bulgularını doğrular niteliktedir. Ancak albümin ile prealbümin travma ve enfeksiyon gibi metabolik değişikliklerden çabuk etkilenmesi nedeniyle genellikle beslenme göstergesi olarak göz ardı edilirler, yine de bu iki parametrenin düşüklüğünün sebebi araştırılmalı ve ona göre tedavi uygulanmalıdır (11). Bu çalışmadaki hastaların büyük bir kısmında enfeksiyon varlığı nedeniyle de albümin düzeylerinde düşüş meydana gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Avustralya'da üçüncü basamak sağlık hizmetleri veren bir hastanede 48 kişilik DAÜ kohortunda ortalama HbA1c düzeyi %8,6 olan hastaların %61,5'inde de hipoalbüminemi (ortalama 2,87 g/L) olduğu saptanmıştır. Hastalarda amputasyon oranının %51,2 olduğu, bu riskin albümin ve hemoglobin düzeylerinin düşüklüğü ile arttığı tespit edilmiştir. (315). İsrail'de yapılmış bir çalışmada, Dâhiliye Kliniği'nde tedavi gören, albümin düzeyleri 3,5 g/dL'nin altında olan 218 Tip 2 DM hastasına verilen diyabetik oral beslenme takviyesinin hipoglisemi üzerine etkileri incelenmiştir. Bunların yanı sıra hipoglisemi gelişen hastaların hastanede yatış sürelerinin, hipoglisemi gelişmeyen hastalara göre daha uzun olduğu, 30 günlük ve 6 aylık mortalite hızlarının önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Takviye alım yüzdesinin albümin düzeylerini etkilemediği, ancak hastanede yatış sürelerini kısalttığı belirtilmiştir (316). Bu çalışmada da iki grup arasında tıbbi beslenme tedavisi öncesinde ve sonrasında ölçülen albümin değerleri farkı incelendiğinde; müdahale grubunun albümin değerindeki artış kontrol grubundaki artışa kıyasla daha yüksek bulunmuş, iki grup için de tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen albümin değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Gruplar arası tıbbi

beslenme tedavisi öncesi ve sonrası hesaplanan fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgu, yara için kullandığımız beslenme ürününün bu açıdan yararlı olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda oral beslenme desteği ile tıbbi beslenme tedavisi alan grubun albüminin yanı sıra, hematokrit düzeylerindeki artışın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Düşük karbonhidratlı ve düşük yağlı diyetlerin etkisini karşılaştırmak amacıyla yapılan başka bir klinik çalışmada ağırlık kaybı açısından anlamlı bir farklılık görülmediği, düşük yağlı diyetle CRP'nin, düşük karbonhidratlı diyetle ICAM'ın düştüğü önemli ölçüde düştüğü saptanmıştır (317). Finlandiya'da diyabetik nefropati görülme sıklığının incelendiği FinnDiane çalışmasına katılan 677 Tip 1 DM hastasında yapılan kesitsel çalışmada, yüksek CRP düzeyi olanların daha yüksek BKİ ve bel çevresi ölçümleri ile TG konsantrasyonlarına sahip oldukları saptanmıştır. Diyete uyumlu erkek bireylerde CRP düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (318). Japonya'da yapılmış başka bir retrospektif kohort çalışmasında acil yapılan alt ekstremitte amputasyonlarının 90 günlük mortalite ve yeniden ameliyat olma oranlarını artırdığı gösterilmiş, özellikle PAH'ın 90 günlük mortalite oranlarını etkilediği belirtilmiştir. Ancak diyabet veya ameliyat tekrarı, CRP, beyaz küre ile HbA1c gibi laboratuvar sonuçları ile ilişkilendirilmemiştir (319). Bu çalışmada oral beslenme desteği alan hastaların CRP ve beyaz küre düzeylerinde daha fazla miktarda azalma olduğu görülmüştür, elde edilen bulgular bu çalışmalarla uyumludur.

Hindistan'da yapılmış bir çalışmada DAÜ hastalarında kreatinin klirensinin azalmasının yara iyileşmesini kötü etkilediği, aynı zamanda yarada enfeksiyon ve biyofilm oluşumu riskini artırdığı saptanmıştır (320). Li ve ark.nin (2019) düşük proteinli diyetlerin diyabetik nefropati gelişimi üzerine etkilerini inceledikleri 20 çalışmanın olduğu bir meta-analizde, düşük proteinli diyetin idrarda albümin düzeylerinin düşürülmesinde ortadan güçlüye doğru etki ettiğini, ancak HbA1c, serum kreatinin ve GFR'de istatistiksel açıdan farklılık bulunmadığını saptamıştır (321). Lee ve ark. (2013), 55 DAÜ hastasında yapmış oldukları çalışmada yüksek CRP, beyaz kan hücreleri ve serum kreatinin düzeylerinin yarası iyileşmeyen hastalarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır (322). Mehl ve ark.nin (2021) yapmış oldukları çalışmada ise

kronik yarası olan hastalara arjinin ve prolin ile zenginleştirilmiş yaraya özgü oral beslenme takviyesi verilmesinin hastaların böbrek fonksiyonlarını etkilemediği saptanmıştır (323). Çalışmada her iki grubun BUN düzeyleri yükselir iken, kreatinin düzeylerinin düştüğü gözlemlenmiştir. Bu açıdan kullanılan oral beslenme takviyesinin böbrek fonksiyonlarına olumsuz yönde etki etmediği görülmüştür.

Aneminin diyabetin mikro komplikasyonlarının göstergesi olabileceği, özellikle diyabetik KBY hastalarında aneminin diğer nedenlerle ortaya çıkan böbrek yetmezliğinden daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Bu durum nefropatinin böbreklerde eritropoietin üretimini azaltması ile açıklanmaktadır. Diyabette normal hemoglobin düzeylerini korumak için eritropoietin üretimi yeterli olsa bile normal hemoglobin düzeyleri korunamamakta, böbrek yetmezliğinde artan hematopoietik talep ile birlikte anemi gelişmektedir (324). Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi proteinlerin yara iyileşmesi hakkında pozitif veya negatif bir öngörü değeri olmadığı belirtilmiştir (325). Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında hastaların trombosit, lökosit ve sedimentasyon düzeylerinde azalma miktarının daha fazla olduğu, özellikle sedimentasyon düzeyleri arasında hesaplanan farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Yara iyileşmesinde hücre sel büyüme faktörleri ve sitokinler gibi bazı özel proteinler de görev almaktadır. Büyüme faktörleri, yara iyileşmesinde proliferasyonun başlamasında önemli bir yere sahiptir. Sitokinler ise bağışıklık sistemi hücreleri veya diğer hücrelerin yanıtlarını düzenleyen düşük ağırlıklı moleküller olarak tanımlanmıştır. Vasküler geçirgenlik, anjiogenez ve lenfanjiogenez VEGF ile uyarılmaktadır. Diyabetik yaralarda yetersiz anjiogenez, mikro ve makro komplikasyonların patojenezinde bu büyüme faktörü önemli bir role sahiptir. Diyabetik ülserlerde VEGF salınımı azaldığı saptanmıştır (326-329). Karaciğerden sentezlenen IGF-1 ise hücre proliferasyonunda rol oynayarak antikatabolik ve anabolik görev yapar. Diyabetik bireylerde IGF-1 seviyelerinin azalması ile granülasyonda anomaliler görülür (328, 330-332).

Diyabet nedeniyle oluşan hiperglisemi, sitokin dengesizliği meydana getirir. Kronik inflamasyonun yanında yaşlanma ile beraber protein homeostazında da

değişiklikler görülür. Bu nedenle oluşan IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin düzeylerindeki artış, belirgin özelliklerden birisidir. Yaranın inflamatuvar fazında insan derisi üzerindeki yaralardan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salındığı iyi bilinmektedir. Özellikle IL-1 β ile IL-6 kemokinlerinin akut faz reaktanlarının salınımını uyardığı ve ağrının artmasına yol açtığı belirtilmektedir. İnflamasyon aşamasında fibröz oluşumunda da IL-1 β 'nin rolü vardır (325, 326, 329, 333). Bu çalışmada müdahale grubunun tıbbi beslenme tedavisi sonrası VEGF-A ve IGF-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha fazla arttığı, IL-1 β ve IL-6'nın ise daha fazla azaldığı tespit edilmiştir. Özellikle müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında IL-6 düzeylerindeki azalma anlamlıya yakın bulunmuştur ($p=0,05-0,10$).

Polonya'da yapılmış bir çalışmada PAH hastalarında sağlıklı kişilere göre plazma VEGF-A düzeylerinin önemli derecede arttığı, diyabet ile birlikte PAH görülen hastalarda bu düzeylerin bir miktar az seyrettiği; ancak diyabet görülmeyen PAH ile bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptanmıştır (334). Wegner ve ark.nin (2013) 69 Tip 1 DM hastasında yapmış oldukları çalışmada IL-6 düzeylerinin total kolesterol, LDL kolesterol, açlık kan şekeri düzeyleri ve BKİ değerleri ile pozitif ilişkisi olduğu; mikrovasküler komplikasyon görülen alt grupta bu ilişkinin daha da güçlendiği saptanmıştır (335). Normal ve diyabetik yara dokusu numuneleri karşılaştırıldığında diyabetik yaralarda IGF-1 ekspresyonunun daha az olduğu saptanmış, yara iyileşmesinin bozulması ile bu durum arasında bağlantı kurulabileceği belirtilmiştir (336).

Sakarya Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada diyabetik bireyler ve diyabetik ayak ülserli bireylerin kan bulgularında IL-17, IL-18, glukoz, HbA1c ve beyaz kan hücrelerini incelediklerinde diyabetik ayak ülseri bulunan kişilerde bu belirteçlerin düzeylerinin daha yüksek seyrettiği saptanmıştır (337). Ersoy ve ark. (2008) düzenli tıbbi beslenme ve egzersiz tedavisi gören 15 erkek, 9'u kadın toplam 24 obez diyabetik hastada metformin ile birlikte hastaların BKİ, vücut yağ yüzdesi, bel çevreleri, açlık ve tokluk kan şekeri ile HbA1c düzeylerinde önemli düzeyde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı zamanda VEGF ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeylerinde de azalma olduğu görülmüş, ancak bunun metforminden bağımsız olduğu

belirtilmiştir (338). Bu çalışmada VEGF ve IGF düzeylerinin her iki grupta arttığı, IL-1 β ile IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Müdahale grubunda aradaki farklılık kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

5.5. Hastaların Yaralarının Anatomik Yapıları, Uygulanan Cerrahi Tedaviler ve Yara Skorlarının Değerlendirilmesi

Yaraların iyileşmesinin incelenmesinde belgelendirme büyük bir öneme sahiptir. Yara değerlendirmesi; hasta kabulünde, her pansuman sonrası, yarada önemli bir değişiklik olduğunda veya taburcu edilirken mutlaka yapılmalı ve belgelendirilmelidir. Diyabetik ayak ülserlerinde de yaranın bulunduğu bölge, genişliği, derinliği ve etiyolojisinin hastaların demografik özellikleri ve komorbiditelerine göre daha kuvvetli ön gösterge olduğu tespit edilmiştir (339-341). Bu çalışmada yara fotoğrafları ile yara değerlendirme ölçekleri incelendiğinde yaranın en fazla ayağın topuk ve intrametatarsal bölgesinde bulunduğu saptanmıştır. Müdahale grubunda düzensiz yara şeklinin kontrol grubuna göre daha fazla oranda olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Japonya'da yapılmış bir kesitsel kohort çalışmasında 5,4 yıl boyunca izlenen 4870 DM hastasının 74'ünde DAÜ görüldüğü (insidans hızı: 2,9/1000 kişi-yıl), alt ekstremitte amputasyonunun da 12 kişide (insidans hızı: 0,47/1000 kişi-yıl) uygulandığı saptanmıştır. Çalışmada, DAÜ ve alt ekstremitte amputasyonları insidansının sırasıyla %0,3 ve %0,05 olduğu da belirtilerek daha önceden görülen DAÜ, böbrek yetmezliği, depresif semptomlar ile zayıf glisemik kontrolün DAÜ oluşumu ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (342). Bazı hastalarda alt ekstremitte damar tıkanıklığını ortadan kaldırmak amacıyla perkutan luminal anjioplasti, subintimal anjioplasti, intravasküler stentler ve atarektomi aletleri ile revaskülarizasyon uygulamaları yapılmaktadır. Endovasküler teknikler daha az ağrı, cerrahi bölge enfeksiyonu ve toplam ameliyat riski ile ilişkilendirilmiş, yaşlı hastalarda da rahatlıkla uygulanabileceği belirtilmiştir. Bu uygulamaların sınırlılıkları arasında kullanılan gereçlerin pahalı olması ve arteryel lümende bu aletlerin geçişini zorlaştıracak anatomik engeller gösterilmektedir (343). Bu çalışmada uygulanan yara tedavilerinin ise daha çok parmak amputasyonu ve stent/anjiyo uygulaması şeklinde olduğu saptanmıştır.

Hastalarda hipoalbuminemi varlığının, revaskülarizasyon uygulamalarının başarıya ulaşmasını engellediğini gösteren çalışmalar da göze çarpmaktadır. İtalya’da revaskülarizasyon yapılan hastalarda gerçekleştirilmiş kohort çalışmasında; ağır hipoalbumineminin normal albumin düzeylerine göre hastaların daha fazla majör amputasyona ihtiyaç duyduğu, daha fazla majör komplikasyon geliştiği, 30 günlük mortalite oranlarının arttığı saptanmıştır. Yüksek riske sahip hastalarda beslenme sorunlarının tanımlanması ve optimal hale getirilmesi elzemdir (344). Japonya’da yapılmış iki çalışmada da revaskülarizasyon uygulamaları sonrası hipoalbuminemi ve aneminin amputasyon riskini artırdığı saptanmıştır (345, 346). Bu çalışmadaki hastaların albumin seviyelerinin her iki grupta da düşük seyrettiği saptanmıştır, bu bulgular da yukarıda bahsi geçen çalışmaları doğrular niteliktedir.

Yapılan alt ekstremitte amputasyonlarından sonra görülen ameliyat yeri enfeksiyonlarının da hastaların yara iyileşmesinin gecikmesine, yatış sürelerinin uzamasına ve maliyetlerin artmasına neden olduğu belirtilmektedir. Banning ve ark. (2020), vasküler cerrahi hastalarını Hastaya Genellenebilen Subjektif Global Değerlendirme Kısa Formuna (Patient Generated-Subjective Global Assessment: PG-SGA) göre değerlendirerek bu hastaların %24,1’inin malnütrisyon riski altında olduğunu saptamışlardır. Bu grupta postoperatif komplikasyon risklerinin (cerrahi bölge enfeksiyonu, hastanede yatış sürelerinin uzaması, vb.) artmasında etkili olduğu da tespit edilmiştir (347). Bu çalışmada da hastaların NRS 2002 skorlarına göre orta düzeyde malnütrisyon riskine sahip olduğu saptanmıştır. Hastaların malnütrisyon riski ile amputasyon riskinin araştırılması için daha kapsamlı bir çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Yara saptama araçları ile ilgili olarak yayınlanmış bir derlemeye göre; günümüzde 14 tane geçerliliği bulunan yara saptama aracı vardır ve bunlar hakkındaki geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yetersiz sayıdadır, yeterli olarak kabul gören sonuçların da düşük veya çok düşük olduğu belirtilmiştir (348). Çalışmamızda kullandığımız BWAT formu toplam 13 belirtinin incelendiği (yara görünümü, eksudası, renk, kenarlar, derinlik, vb.), daha çok bası yaralarının saptanması için oluşturulmuş, ülkemizde de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış bir araçtır (349, 350). Sipahi ve

ark. (2013) DAÜ saptaması için BWAT'ı kullandıkları retrospektif çalışmada günde iki defa 7,4 g arjinin, 7,4 g glutamin ve 1,3 g HMB verildikten sonra yara derinlik ve yara görünüm skorlarında azalma olduğunu saptamıştır. Ancak çalışmada sadece bu iki ölçütün skorlamasına göre yara iyileşmesi değerlendirilmiştir (351). Brezilya'da Mehl ve ark.nin (2021) yapmış oldukları bir çalışmada; kronik yarası olan hastalara yaraya özgü enteral ürün (arjinin ve prolin aminoasitleri, A, C ve E vitaminleri, çinko ve selenyum ile zenginleştirilmiş) verildiğinde yara kenarlarının büyümesinin diyabetik hastalarda 1.85 mm, diyabetik olmayan hastalarda ise 3.0 mm kadar olduğu ölçülmüştür. Bu değerlerin sırasıyla normal literatüre göre 2.9 ila 4.6 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (323). Bu çalışmada ise yara skorlamasına ilişkin bütün ölçütler kullanılmış ve toplam skor hesaplanmıştır. Bu açıdan değerlendirildiğinde yara değerlendirmesinin daha kapsamlı olduğu öngörülebilir. Ancak kontrol grubundaki yara yüzeylerinin müdahale grubuna göre daha fazla küçüldüğü gözlemlenmiştir. Bu durumun çalışma süresinde hastalara yapılan cerrahi uygulamaların yara yüzeyini artırması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

5.6. Hastaların Yara Kültür Örneklerinin Mikrobiyolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda genellikle enfeksiyon nedeniyle çoklu antibiyotik tedavisi uygulanmakta ve bu durum hastaların beslenme durumlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Antibiyotik kullanan hastalarda o anki besin ögesi eksikliği ve daha fazla eksiklik riski, hiperkatabolik durum, yaş, çoklu ilaç kullanımı, bağırsak mikrobiyotası ile yiyecek/içecek dağılımı gibi etmenlerle birlikte hastalarda mikro besin ögesi eksikliği riski oluşturabilmektedir. Özellikle bağırsakta B kompleks ve K vitamini sentezine yardımcı olan bağırsak bakterilerinin faaliyeti antibiyotik kullanımından olumsuz etkilenmektedir. Aminoglikozid türü antibiyotikler magnezyum, B₁, B₆ ve B₁₂ gibi mikro besin öğelerinin gastrointestinal emilimini bozmaktadır. Gentamisin tedavisi uygulanan hastalarda idrardan kalsiyum atımı arttığı tespit edilmiş olup, magnezyum ve potasyum seviyelerinde düşüş olduğu belirlenmiştir. Antibiyotikler aynı zamanda bağırsak motilitesi, geçiş zamanı ve kalın bağırsak işlemlerinde değişikliğe neden olarak birçok besin ögesinin sindirimini ve emilimini etkiler (352). Antibiyotik ilaçlarda; üçten

fazla ilaca direnç çoklu direnç, kolistin, tigesiklin ve aminoglikozitler hariç bütün ilaçlara direnç (pan-ilaç direnci) olarak tanımlanmıştır. Tüm antimikrobikler ve antibiyotiklere direnç ise ekstrem direnç olarak sınıflandırılmıştır (353). Bu çalışmada kullanılan ilaçlar incelendiğinde her iki grubun yaklaşık %75'inin antibiyotik kullandığı saptanmıştır, antibiyotik kullanımının da hastanede besin tüketimine olumsuz yansiyebileceği düşünülmektedir. Ancak antibiyotik gruplarının kullanımı açısından hasta grupları kişi sayısının azlığı nedeniyle değerlendirilememiştir.

Mert ve ark. (2012) yapmış oldukları yara kültürü çalışmasında inceledikleri hiperbarik oksijen tedavisi gören 30 DAÜ'lü hastanın 12'sinde (%36,67) gram pozitif, 18'inde gram negatif (%66,67) bakteri görüldüğünü saptamışlardır. Yara kültüründen izole edilen mikroorganizmanın ise *Pseudomonas aeruginosa* olduğu saptanmıştır (354). Bu çalışmada izole edilen mikroorganizmalar ise çalışmadaki yer alan kişi sayısının az olması nedeniyle değerlendirilememiştir.

Diyabet yönetiminde öz bakım anahtar bileşendir. Diyabet hastaları kan şekerlerini kontrol altına alarak komplikasyonlardan korunmak için öz bakımlarından sorumludur, hatta bu konuda ailelerinin de yardımcı olması faydalı olmaktadır. Ağızdan alınan ilaçları uygulamak hastalar için diyabet bakımının en kolay bölümüdür, çünkü ilaçlar doktor tarafından önerilmektedir ve olumlu psikolojik etkileri vardır. Ancak diyet ve fiziksel aktivite için aynı durum söz konusu değildir. Bunu ölçmek amacıyla oluşturulan Diyabet Öz Bakım Aktiviteleri Özeti ölçeğinde beş bileşen yer almaktadır; bunlar kan şekeri ölçümü, diyet, egzersiz, sigara kullanımı ve ayak bakımındır. Bu beş bileşene ek olarak beş faktör daha eklenerek karşılaştırma yapılmıştır. Eklenen faktörler genel diyet, özel diyet, kan şekeri ölçümü, egzersiz ve ayak bakımındır. Ölçek puanları ile genel ve özel diyet etmenleri arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (355).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından DM hastalarının DAÜ'den korunması sağlanamazsa ve tedavi edilmezse sakatlık, ölüm ve buna bağlı oluşan masrafların fazlasıyla artacağı belirtilmiştir. Hastaların eğitilmesi ile bu durumun oluşması ve tekrar etmesinin engellenebileceği ifade edilmektedir, ancak yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde ayak bakımı eğitim çalışmalarının DAÜ riskini düşürmede önemli

etkisi olmadığı saptanmıştır. Sadece bir çalışmada yoğun eğitimin kısa süreli eğitime göre DAÜ insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (356).

Arabistan ve Ürdün’de yapılmış 250 DAÜ hastasının olduğu iki merkezli, kesitsel bir çalışmada Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği uygulanmıştır. Anksiyete ve depresyon düzeylerinin; kadınlarda, düşük gelir düzeyinde, HbA1c yüksekliğinde, OAD ve insülin tedavisinde ve diğer diyabet komplikasyonlarının görülmesi ile yükseldiği görülmüştür. Yalnızca diyet tedavisi uygulanan hastalarda depresyon ve anksiyete düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (357). Diyet tedavisi ile hem DM komplikasyonlarının önüne geçilebileceği, hem de hastaların yaşam kalitesinin yükselenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu şekilde komplikasyon sonucu artan sağlık harcamaları da azalacaktır.

5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri

Diyabetik ayak ülseri gelişmiş bir hastada, diyabetin birden fazla komplikasyonu bir arada bulunabilmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, PAH gibi rahatsızlıkların görülme sıklığı diyabetlilerde daha sıktır ve bu durum uygulanacak olan diyet tedavisini de etkilemektedir. Bunun yanı sıra hastaların belirli bir yaşın üzerinde olması, birden fazla ilaç kullanması, genel tedaviye (ayak bakımı, medikal tedavi, diyet, v.b.) uyumsuz olmaları, tedavilerin uzun sürmesi ve pahalı olması da tedaviyi zorlaştıran ve geciktiren etmenlerin arasındadır. Tıbbi beslenme tedavisi ile oral beslenme takviyesi uygulamasının dört hafta olması, hastaların yaralarında tam iyileşme olup olmadığının gözlenmesi için sınırlı bir zamandır. Ulaşılan toplam hasta sayısının 25 kişi olması ve kontrol grubunda 4 kadın varken, müdahale grubunda kadın hastanın olmaması ise verilerin dağılımını dengesiz hale getirmektedir. Böyle bir hasta grubunda diyet müdahalelerinin yaş, cinsiyet, boy ve ağırlığı eşleştirilmiş kişilerle yapılması ya da yalnızca erkekler üzerinde çalışma yürütülmesi daha uygundur. Yara boyutlarının bazı hastalarda beslenme tedavisi uygulanmaya başladıktan sonra değişmemesi ve büyümesinin nedeni uygulanan bazı cerrahi girişimlerin yara alanını büyütmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hatta tıbbi beslenme tedavisi ile takip edilen hastalarda amputasyon gibi işlemler yapılmıştır, bu işlemlerden sonra beslenme müdahalesi planlanması daha uygun olacaktır. Negatif

basınçlı yara tedavisi uygulaması yapılan hastalar için daha önce tıbbi beslenme tedavisi çalışması olmaması, bu çalışmanın güçlü yanlarından bir tanesidir. Bunun yanı sıra yara ile ilişkili bir tıbbi beslenme tedavisi çalışmasında ilk defa büyüme faktörü ve sitokin gibi inflamasyon göstergelerine bakılmıştır. Ancak tıbbi beslenme tedavisinin dört haftadan daha uzun sürede yapılması ve cinsiyet dağılımlarının dengeli olması çalışmanın genellenebilirliğini artıracaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmamıza toplam 25 hasta katılmıştır, kontrol grubunda hasta sayısı 12, müdahale grubunda hasta sayısı 13'tür. Hastaların cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımında; kontrol grubundaki hastaların 8'i erkek (%32) , 4'ü kadın (%16) iken, müdahale grubundaki hastaların tamamı erkektir (%52). Toplamda cinsiyet dağılımında 21 erkek (%84), 4 kadın (%16) bulunmaktadır ($p<0,05$).
- Hastaların HbA1c düzeyleri ortalamasının kontrol grubunda $8,68\pm 1,19$, müdahale grubunda $9,40\pm 1,50$ olduğu görülmüştür ($p>0,05$).
- Hastanede yatış süreleri kontrol grubunda $14,50\pm 10,93$ gün, müdahale grubunda $12,00\pm 8,73$ gündür ($p>0,05$).
- Diyabet sürelerinin ise kontrol grubunda $23,67\pm 11,54$ yıl, müdahale grubunda $16,15\pm 5,90$ yıl olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).
- Kullanılan toplam insülin dozları kontrol grubunda $44,17\pm 28,09$ ünite, müdahale grubunda $52,08\pm 21,89$ ünitedir. OAD dozları ise kontrol grubunda $409,00\pm 541,89$ mg iken, müdahale grubunda $1275,00\pm 914,24$ mg olarak saptanmıştır ($p>0,05$).
- Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması $65,92\pm 7,72$, müdahale grubundaki hastaların yaş ortalaması ise $62,31\pm 10,09$ yıldır ($p>0,05$). Erkeklerin yaş ortalaması $64,67\pm 9,23$, kadınların yaş ortalaması ise $60,75\pm 8,18$ yıldır ($p>0,05$).
- Hastaların boy uzunlukları ortalamasının kontrol grubunda $1,68\pm 9,28$ cm, müdahale grubunda ise $1,71\pm 4,16$ cm olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Erkeklerin boy uzunlukları ortalaması $1,71\pm 0,05$ cm, kadınların ise $1,60\pm 0,09$ cm'dir ($p<0,05$).
- Vücut ağırlıklarının ortalaması da kontrol grubunda $84,39\pm 30,99$ kg, müdahale grubunda ise $88,46\pm 15,74$ kg olarak saptanmıştır ($p=0,05-0,10$). Erkeklerin vücut ağırlığı $83,70\pm 14,65$ kg, kadınlarda ise $101,25\pm 52,65$ kg'dir ($p>0,05$).
- Hastaların BKİ değerlerinin ortalamasının kontrol grubunda $30,21\pm 11,77$ kg/m², müdahale grubunda $30,34\pm 5,46$ kg/m² olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Erkeklerin BKİ'si $28,66\pm 5,19$ kg/m², kadınların BKİ'si ise $38,79\pm 18,25$ kg/m² çıkmıştır ($p<0,05$).

- Kontrol grubunda hastaların tıbbi beslenme tedavisi ile aldıkları günlük toplam enerji $1639,35 \pm 290,95$ kkal/gün, müdahale grubunda ise $1852,08 \pm 255,97$ kkal/gün olarak hesaplanmıştır ($p=0,05-0,10$).
- Tıbbi beslenme tedavisi ile alınan günlük protein miktarı kontrol grubunda $78,69 \pm 20,57$ g/gün, müdahale grubunda ise $107,93 \pm 16,8$ g/gün olarak hesaplanmıştır ($p<0,05$).
- Tıbbi beslenme tedavisinde proteinden gelen enerji oranı kontrol grubunda $\%19,52 \pm 2,28$, müdahale grubunda ise $\%24,17 \pm 2,59$ bulunmuştur ($p<0,05$).
- Tıbbi beslenme tedavisinde yağdan gelen enerji kontrol grubunda $\%34,56 \pm 3,65$, müdahale grubunda ise $\%32,33 \pm 4,63$ hesaplanmıştır ($p=0,05-0,10$).
- Hastaların tıbbi beslenme tedavisinde almış oldukları günlük kg başına tükettiği enerji miktarı kontrol grubunda $22,8 \pm 3,66$ kkal/kg/gün, müdahale grubunda ise $25,02 \pm 3,47$ kkal/kg olarak hesaplanmıştır ($p>0,05$).
- Kontrol grubunda hastaların tıbbi beslenme tedavisinde kg başına tükettiği protein miktarı $1,1 \pm 0,29$ g/kg/gün, müdahale grubunda ise ortalama $1,46 \pm 0,21$ g/kg/gün olarak hesaplanmıştır ($p<0,05$).
- Tıbbi beslenme tedavisinde alınan günlük kalsiyum tüketim miktarı kontrol grubunda $1039,08 \pm 276,13$ mg, müdahale grubunda $1414,71 \pm 327,77$ mg olarak hesaplanmıştır ($p<0,05$).
- Kontrol grubunda açlık kan şekeri tıbbi beslenme öncesinde $191,67 \pm 85,09$ mg/dL iken, sonrasında $143,67 \pm 87,45$ mg/dL, müdahale grubunda ise açlık kan şekeri tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $160,62 \pm 54,58$ mg/dL, sonrasında $196,54 \pm 85,44$ mg/dL olarak ölçülmüştür ($p>0,05$).
- Kontrol grubunda toplam kolesterol tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $172,92 \pm 36,86$ mg/dL iken, sonrasında $186,58 \pm 56,63$ mg/dL, müdahale grubunda ise toplam kolesterol düzeyi tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $140,85 \pm 28,02$ mg/dL, sonrasında $179,15 \pm 46,06$ mg/dL olarak ölçülmüştür ($p>0,05$). Gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ölçülen TG değerleri arasındaki fark anlamlıya yakın bulunmuştur ($p=0,05-0,10$).
- Kontrol grubunda TG değerleri ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $173,00 \pm 64,96$ mg/dL iken sonrasında $154,83 \pm 77,07$ mg/dL, müdahale grubunda

ise TG değerleri ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $119,77 \pm 34,66$ mg/dL iken sonrasında $150,00 \pm 55,60$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası TG değerlerinin hesaplanan farkı anlamlıya yakın çıkmıştır ($p=0,05-0,10$).

- Kontrol grubunda ALT ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $15,25 \pm 9,00$ U/L iken sonrasında $15,17 \pm 8,46$ U/L, müdahale grubunda ise ALT ortalaması tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $24,54 \pm 21,07$ U/L iken sonrasında $16,15 \pm 7,30$ U/L olarak ölçülmüştür ($p>0,05$). Müdahale grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası ALT değerleri arasındaki farkın anlamlıya yakın olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).
- Kontrol grubunda GGT tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $49,50 \pm 40,72$ U/L iken, sonrasında $39,75 \pm 38,03$ U/L, müdahale grubunda ise GGT diyet öncesinde $108,77 \pm 84,05$ U/L, sonrasında $101,54 \pm 128,42$ U/L olarak ölçülmüştür. Gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi GGT değerleri arasında anlamlıya yakın bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).
- Kontrol grubunda ALP tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $123,83 \pm 61,91$ U/L iken, sonrasında $91,42 \pm 35,98$ U/L, müdahale grubunda ise ALP tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $137,77 \pm 88,54$ U/L, sonrasında $130,23 \pm 63,15$ U/L olarak ölçülmüştür ($p>0,05$). Gruplar arasında tıbbi beslenme tedavisi sonrası ölçülen ALP değerleri ile kontrol grubunun tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası ALP değerleri arasındaki farkın anlamlıya yakın olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).
- Kontrol grubunda albümin tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $3,26 \pm 0,58$ g/dL iken, sonrasında $3,52 \pm 0,51$ g/dL (Grup içi $p<0,05$), müdahale grubunda ise albümin düzeyi tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $2,88 \pm 0,45$ g/dL, sonrasında $3,56 \pm 0,57$ g/dL olarak ölçülmüştür (Grup içi $p<0,05$). Gruplar arası tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen albümin değerlerinin farkı istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0,05$).
- Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde CRP $35,41 \pm 39,49$ mg/L iken, sonrasında $16,42 \pm 17,24$ mg/L, müdahale grubunda ise CRP düzeyi tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $68,76 \pm 77,30$ mg/L, sonrasında $20,68 \pm 19,74$ mg/L

olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu için tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen CRP değerleri arasındaki fark anlamlıya yakın ($p=0,05-0,10$), müdahale grubu için ise anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

- Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde hemoglobin düzeyi $10,85\pm 1,09$ g/dL iken, sonrasında $10,87\pm 1,40$ g/dL, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde hemoglobin $10,98\pm 1,64$ g/dL iken, sonrasında $12,42\pm 2,45$ g/dL olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen hemoglobin değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Gruplar arasında hesaplanan hemoglobin farkının ise anlamlıya yakın olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).
- Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde hematokrit düzeyi $\%35,00\pm 3,83$ iken, sonrasında $\%33,58\pm 3,90$, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde hematokrit $\%34,26\pm 4,49$ iken, sonrasında $\%38,31\pm 6,52$ olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası saptanan hematokrit düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli olduğu bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Gruplar arasında hesaplanan hematokrit farkı da istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0,05$).
- Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde lökosit düzeyi $8,65\pm 3,41 \times 10^9/L$ iken, sonrasında $8,42\pm 4,05 \times 10^9/L$, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde lökosit düzeyleri $11,14\pm 6,08 \times 10^9/L$ iken sonrasında $8,24\pm 2,36 \times 10^9/L$ olarak ölçülmüştür ($p>0,05$). Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası saptanan lökosit düzeyleri arasında anlamlıya yakın bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).
- Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde trombosit düzeyi $318,58\pm 112,12 \times 10^9/L$ iken, sonrasında $318,17\pm 93,55 \times 10^9/L$, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde trombosit düzeyi $337,31\pm 81,13 \times 10^9/L$ iken, sonrasında $268,77\pm 102,33 \times 10^9/L$ olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası saptanan trombosit düzeyleri arasında anlamlıya yakın bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,05-0,10$).

- Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde sedimentasyon düzeyi $49,58 \pm 30,43$ mm/saat iken, sonrasında $46,83 \pm 33,59$ mm/saat, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde sedimentasyon düzeyi $81,64 \pm 37,23$ mm/saat iken, sonrasında $58,5 \pm 34,72$ mm/saat olarak ölçülmüştür. Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası saptanan sedimentasyon düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli olduğu bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Gruplar arasında hesaplanan sedimentasyon farkı da istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0,05$).
- Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde VEGF-A düzeyi $500,93 \pm 553,68$ pg/mL iken, sonrasında $496,20 \pm 398,18$ pg/mL, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde VEGF-A düzeyi $541,07 \pm 346,51$ pg/mL iken, sonrasında $577,98 \pm 449,56$ pg/mL olarak ölçülmüştür ($p > 0,05$).
- Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde IGF-1 düzeyi $65,84 \pm 12,78$ pg/mL iken, sonrasında $65,77 \pm 9,42$ pg/mL, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde IGF-1 düzeyi $63,19 \pm 8,60$ pg/mL iken, sonrasında $64,68 \pm 9,71$ pg/mL olarak ölçülmüştür ($p > 0,05$).
- Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde IL-1 β düzeyi $11,50 \pm 1,78$ pg/mL iken, sonrasında $12,20 \pm 1,32$ pg/mL, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde IL-1 β düzeyi $18,02 \pm 21,39$ pg/mL iken, sonrasında $11,94 \pm 1,81$ pg/mL olarak ölçülmüştür ($p > 0,05$).
- Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde IL-6 düzeyi $108,65 \pm 168,04$ pg/mL iken, sonrasında $23,46 \pm 15,01$ pg/mL, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde IL-6 düzeyi $163,06 \pm 209,00$ pg/mL iken, sonrasında $35,42 \pm 37,15$ pg/mL olarak ölçülmüştür ($p > 0,05$). Müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası saptanan IL-6 düzeyleri arasında anlamlıya yakın bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p = 0,05-0,10$).
- Hastalarda yaraların şekilleri kontrol grubunda 5 kişide (%41,7) kayık/kâse, 3 kişide (%25) düzensiz, 3 kişide (%25) oval/daire ve 1 kişide (%8,3) kelebek şeklinde görülmüştür. Müdahale grubunda ise 8 kişide (%61,5) düzensiz, 3 kişide (%23,1) oval/daire, 1 kişide (%7,7) dikey ya da yatay ve 1 kişide (%7,7) dikey ya da yatay şekilde görülmüştür ($p < 0,05$).

- Kontrol grubunda BWAT yara skoru tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $36,00 \pm 7,47$, sonrasında $31,00 \pm 6,12$, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $39,85 \pm 6,48$, sonrasında $30,28 \pm 9,20$ olarak hesaplanmıştır. Hem kontrol, hem de müdahale grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrasında hesaplanan yara skorları arasında önemli bir istatistiksel fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Gruplar arasında hesaplanan yara skoru farkı da istatistiksel açıdan anlamlıya yakın bulunmuştur ($p = 0,05-0,10$).
- Yara yüzeylerinin alanlarının ölçümü kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $24,26 \pm 23,04 \text{ cm}^2$, sonrasında $19,13 \pm 19,86 \text{ cm}^2$, müdahale grubunda ise tıbbi beslenme tedavisi öncesinde $24,56 \pm 19,44 \text{ cm}^2$, sonrasında $22,28 \pm 23,13 \text{ cm}^2$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası yara boyutları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

ÖNERİLER

- Diyabetik ayak ülseri gelişen hastalarda malnütrisyon gelişme riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurularak mutlaka beslenme durumu saptaması yapılmalıdır.
- Diyabetik ayak ülseri öyküsü bulunan hastalar genellikle tedaviye uyumsuz olmaları nedeniyle tıbbi beslenme tedavisi çalışmaları yapılması zordur. O nedenle öncelikle hastaların yaralarının değerlendirilmesi ile beslenme durumları arasındaki ilişkinin incelenmesi gereklidir.
- Kronik yaralarda iyileşme uzun süreli olduğu için bu tarz müdahale çalışmaları dört hafta yerine en az sekiz hafta sürecek şekilde planlanmalıdır.
- Hastaların beslenme tedavileri başlanmadan önce üç günlük besin tüketim kayıtlarının alınması besin tüketim sıklıklarının alınmasından daha kesin sonuçlar verebilir.
- Komplikasyonlar oluşmadan multidisipliner bir tedavi ekibi ile hasta eğitimi verilmesi; hem hastalarda komplikasyonların oluşumunu geciktirir, hem de komplikasyonlar oluştuğunda tedavi edilmesini kolaylaştırır.

- Hastaların aldıkları birçok ilaç (antibiyotik, vb.) ile hastanede yapılan tetkik ve tedaviler, hastaların yeterli ve dengeli beslenmesini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle hem kan bulgularını kontrol altında tutacak, hem de beslenme gereksinimlerini karşılayacak beslenme tedavisi uygulamak büyük önem taşımaktadır.
- Hastaların yara iyileşmesinin takip edilmesinde yara bakım ünitesi çalışanları ile işbirliği yapılmalı ve düzenli olarak yara ile ilgili iyileşme ölçütleri (yara boyutu, rengi, yara yerinde akıntının varlığı, vb.) takip edilmelidir.
- Diyabetik ayak ülserleri ile diğer kronik yaraların etiolojisinde farklar bulunmaktadır. Bu durum, uygulanabilecek tedavilerde göz önünde bulundurulmalı ve beslenme tedavisi de ona göre gözden geçirilmelidir.
- Diyabetik ayak ülseri olan bireylerin beslenme tedavisi planlanırken kan şekerleri ile birlikte diğer kan bulguları (karaciğer ve böbrek fonksiyonları, kan hücreleri sayısı, CRP düzeyleri, vb.) ve yaranın iyileşme durumu da değerlendirilmeli, mutlaka multidisipliner bir ekip ile işbirliği içerisinde olunmalıdır.
- Diyabetik ayak komplikasyonu oluşmuş olan hastalarda besin eksikliklerinin saptanabilmesi için albümin ve hemoglobin düzeyleri ile birlikte prealbümin, 25-OH- D vitamini, C vitamini, B₁₂ vitamini ile çinko ve bakır gibi minerallerin düzeyleri de incelenmelidir.
- Negatif basınçlı yara tedavisinde çekilen yara eksudası ile birlikte hastalarda ek enerji ve protein ihtiyacı olabilir. Bu nedenle tıbbi beslenme tedavisinin zenginleştirilmesi, gerektiğinde beslenme takviyeleri ile desteklenmesi önerilebilir.
- Diyabetik ayak ülseri olan hastaların yara iyileştirme tedavilerine (revaskülarizasyon, antibiyotik, NPWT, vs.) başlanmadan önce mutlaka beslenme durumları değerlendirilmelidir. Eğer hastada besin eksiklikleri ile elektrolit dengesizlikleri var ise onlar iyileştirildikten sonra hastanın tedavisine başlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. World, Health, Organization. Part 1-Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999. p. 59.
2. O'Keefe JH, Bell DHS, Wyne KL, Haffner SM. Diabet Esasları. 1 ed. Gündoğdu AS, editor. İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık; 2006.
3. Ullah A, Khan A, I. K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. Saudi Pharm J 2016;24(5):547-53.
4. Levy MJ, Valabhji J. The diabetic foot. J Surg. 2008;26(1):25-8.
5. Ahmad J. The diabetic foot. Diab Metab Syndr Clin Res Rev 2016;10(1):48-60.
6. Jeffcoate WJ, Harding KJ. Diabetic foot ulcers. The Lancet. 2003;361:1545-51.
7. Salazar JJ, Ennis WJ, Koch TJ. Diabetes medications: Impact of inflammation and wound healing. J Diab Comp. 2016;30(4):746-52.
8. Uncu H. Diyabetik ayakta ampütasyonlar: Ne zaman ve ne düzeyde? Turk Klinik J Gen Surg-Spec Top. 2010;3(1):106-14.
9. Wong VW, Crawford JD. Vasculogenic Cytokines in Wound Healing. Hindawi Pub Corp BioMed Res Int. 2013;2013(Art ID 190486):11 pg.
10. Dizbay M. Diyabetik ayak infeksiyonları. ANKEM Derg 2010;24(Ek 2):144-9.
11. Armstrong DG, Mills JL, Molina M, Molnar JA. Nutrition Interventions in Adults with Diabetic Foot Ulcers Expert Consensus and Guidance. In: Society ALP, editor. US: American Limb Preservation Society; 2021.
12. Werner S, Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. Physiol Rev 2003;83:835-70.
13. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. Wound Rep Reg. 2008;16:585-601.
14. Brown KL, Phillips TJ. Nutrition and wound healing. Clin Derma 2010;28:432-9.
15. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Ederlein T. Basics in nutrition and wound healing. Nutr. 2010;26:862-6.
16. Gau BR, Chen HY, Hung SY, Yang HM, Yeh JT, Huang CH, et al. The impact of nutritional status on treatment outcomes of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers. J Diab Comp. 2016;30(1):138-42.
17. Saka M, Parlak E. Beslenme destek ürünleri; arjinin, glutamin ve hidrokسيمetilbütirat. Günc Gastroent. 2015;19(1):26-9.
18. Tatti P, Barber A. Nutritional Treatment of Diabetic Foot Ulcers - A Key to Success. In: Dinh T, editor. Global Perspectives on Diabetic Foot Ulcerations Shangai China: InTech; 2011. p. s201-16.

19. Zhang SS, Tang ZY, Fang P, Qian HJ, Xu L, Ning G. Nutritional status deteriorates as the severity of diabetic foot ulcers increases and independently associates with prognosis. *Exp Ther Med*. 2013;5(1):215-22.
20. Thompson C, Fuhrman MP. Nutrients and wound healing: Still searching for the magic bullet. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:331-47.
21. Gundogdu RH, Temel H, Bozkirli BO, Ersoy E, Yazgan A, Yildirim Z. Mixture of Arginine, Glutamine, and beta-hydroxy-beta-methyl Butyrate Enhances the Healing of Ischemic Wounds in Rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(6):1045-50.
22. World, Health, Organization. *Global Report On Diabetes*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: World Health Organization; 2016.
23. Coşansu G. Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. *Med J Okmey Train Res Hos*. 2015;31(1):1-8.
24. Diyabet Nedir? In: Kandemir N AA, Özön Z A, Gönç E N, editor. *Diyabetle Elele: Diyabet Eğitim Kitabı*. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık; 2008. p. 1-8.
25. Bozkurt N, Yıldız E. Diabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi In: Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioğlu S, Mercanlıgil SM, et al., editors. *Diyet El Kitabı*. 7. Baskı. Ankara Hatiboğlu Yayınevi; 2013. p. 257-96.
26. Ahmad AM. History of Diabetes. *Saud Med J*. 2002;23(4):373-8.
27. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:613.
28. Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI, Kohner EM, Chibber R. Introduction to diabetes mellitus. In: Ahmad SI, editor. *Diabetes: An Old Disease, a New Insight*. New York Springer Science+Business Media; 2013. p. 1-10.
29. Egan AM, Dinneen SF. What is diabetes? *Medicine*. 2019;47(1):1-4.
30. Satman İ, Salman S, Deyneli O, Özdemir D, Yazıcı D, Mert M, et al. Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. In: Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Ayvaz G, Çömlekçi A, editors. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 15 ed. İstanbul: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği; 2022.
31. Codario RA. Guidelines and Classifications. In: Skolnik NS, editor. *Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome*. Current Clinical Practices. 2 ed. New York: Springer Science+Business Media; 2011. p. 15-31.
32. Tüfekçi Alphan E. Diabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi. In: Tüfekçi Alphan E, editor. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. II. Bölüm. Ankara Hatiboğlu Yayınevi; 2013. p. 415-508.
33. American, Diabetes, Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diab Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
34. Öcal EE, Önsüz MF. Diyabet hastalığının ekonomik yükü Türk Dün Uyg Araş Mer Halk Sağ Der. 2018;3(1):25-31.
35. Federation ID. *IDF Diabetes Atlas 10th edition ed2021*.

36. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Ayvaz G, Çömlekçi A. Türkiye'de ve Dünya'da Diyabet: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu Raporu. *Turk J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl 11):S1-S47.
37. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15019.
38. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98.
39. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Med.* 2019;47(1):22-7.
40. Sun X, Liu Y. Aetiology of Diabetes Mellitus and Implications from a Prospective Single Centre Study in Chinese Patients. *Int J Pharm.* 2018;14(4):553-8.
41. O'Neill KN, McHugh SM, Tracey ML, Fitzgerald AP, Kearney PM. Health service utilization and related costs attributable to diabetes. *Diab Med.* 2018;35(12):1727-34.
42. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *PharmacoEco.* 2015;33(8):811-31.
43. Zhuo X, Zhang P, Kahn HS, Bardenheier BH, Li R, Gregg EW. Change in medical spending attributable to diabetes: national data from 1987 to 2011. *Diab Care.* 2015;38(4):581-7.
44. Rowley WR, Bezold C, Arıkan Y, Byrne E, Krohe S. Diabetes 2030: Insights from Yesterday, Today, and Future Trends. *Pop Health Manag.* 2017;20(1):6-12.
45. Korbelt L, Spencer JD. Diabetes mellitus and infection: an evaluation of hospital utilization and management costs in the United States. *J Diab Comp.* 2015;29(2):192-5.
46. Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin Diabetes Endocrinol.* 2017;3:1.
47. Cawley J, Meyerhoefer C, Biener A, Hammer M, Wintfeld N. Savings in Medical Expenditures Associated with Reductions in Body Mass Index Among US Adults with Obesity, by Diabetes Status. *PharmacoEco.* 2015;33(7):707-22.
48. Taylor R, Holman RR. Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold. *Clin Sci (Lond).* 2015;128(7):405-10.
49. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ.* 2016;17(8):1001-10.
50. Ribeiro RT, Guillén A, Gardete-Correia L, Boavida JM, Posada J, Raposo JF. Comparison of healthcare costs between an implemented Integrated Diabetes Care unit and the traditional National Health System. *Int J Integ Care.* 2016;16(6).
51. Malhan S, Öksüz E, Babineaux SM, Ertekin A, Palmer JP. Assessment of the Direct Medical Costs of Type 2 Diabetes Mellitus and its Complications in Turkey. *Turk J Endocrinol Metab.* 2014;18(2):39-43.

52. Keskek SO, Kirim S, Yanmaz N, Sahinoglu Keskek N, Ortoglu G, Canataroglu A. Direct medical cost of type 1 and type 2 diabetes in Turkey. *Int J Diab Develop Count.* 2013;34(2):77-81.
53. Yürüyen G, Çil EÖ, Arman Y, Demir P, Çakmak R, Akcan T, et al. Tip 2 Diyabette Ayaktan Tedavide Maliyet Etkinlik Analizi. *İst Tıp Fak Derg* 2017;80 (3):92-7.
54. Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI, Kohner EM, Chibber R. Introduction to diabetes mellitus. In: Ahmad SI, editor. *Diabetes : An Old Disease, a New Insight. Advances in Experimental Medicine and Biology.* 771. New York: Springer Science+ Business Media; 2013. p. 1-10.
55. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diab.* 2017;66:241–55
56. Orbay E. Diyabetin Komplikasyonları. *Turk Klin J Nutr Diet* 2017;3(3):135-40.
57. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137-88.
58. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diab Care.* 2014;37(1):9-16.
59. Song SH. Complication characteristics between young-onset type 2 versus type 1 diabetes in a UK population. *BMJ Open Diab Res Care.* 2015;3(1):e000044.
60. Satman İ. Diabetes Mellitus: Giriş, Sekonder Komplikasyonlar. *Türk Klin J Gen Surg-Spec Top.* 2010;3(1):1-5.
61. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diab.* 2008;26(2):77-82.
62. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab.* 2013;17(1):20-33.
63. Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes--part II: cellular mechanisms and therapeutic targets. *Vascul Pharmacol.* 2011;54(3-6):75-9.
64. Codario RA. Pathophysiology of Type-2 Diabetes. In: Skolnik NS, editor. *Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome. Current Clinical Practice.* 2 ed. New York: Springer Science+Business Media,; 2011. p. 1-13.
65. Ullah A KA, Khan I. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J.* 2016;24(5):547-53.
66. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho M, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diab Comp.* 2016;30(4):738-45.
67. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813-20.

68. Cooppan R. Diabetes mellitusta glikoz kontrolünün hedefleri, mantığı ve glikoz monitörizasyonu. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, editors. *Tip 2 Diyabet*. İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti.; 2004. p. 29-38.
69. Deveci M. Diyabetik Ayak Sendromu: Tanım, Sınıflama, Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Maliyet. *Türk Klin J Gen Surg-Spec Top*. 2010;3(1):6-11.
70. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1-14.
71. Koulis C, Watson AM, Gray SP, Jandeleit-Dahm KA. Linking RAGE and Nox in diabetic micro- and macrovascular complications. *Diab Metab*. 2015;41(4):272-81.
72. Rhee SY, Kim YS. The Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Vascular Complications. *Diab Metab J*. 2018;42(3):188-95.
73. Madonna R, Balistreri CR, Geng Y-J, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:1-7.
74. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep*. 2014;14(1):453.
75. Chiu CY, Yang RS, Sheu ML, Chan DC, Yang TH, Tsai KS, et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *J Pathol*. 2016;238(3):470-82.
76. Tang WH, Martin KA, Hwa J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus. *Front Pharmacol*. 2012;3:87.
77. Ramasamy R, Goldberg IJ. Aldose reductase and cardiovascular diseases, creating human-like diabetic complications in an experimental model. *Circ Res*. 2010;106(9):1449-58.
78. Devi A, Reddy ABM, Yadav UCS. Aldose Reductase Inhibitors in the Functional Foods: Regulation of Diabetic Complications. In: Rani V, Yadav UCS, editors. *Funct Food Human Health*. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 555-74.
79. Praveen Kumar M, Raju TN, Ravindar Naik R. The preventive effect of Flavonoids on Aldose Reductase and Protein Glycation in diabetic complications. *Cardiovasc Hematol Agt Med Chem*. 2016.
80. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res*. 2007;55(6):498-510.
81. Gerald P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res*. 2010;106(8):1319-31.
82. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:656-62.
83. Codario RA. Macrovascular diseases. In: Skolnik NS, editor. *Current Clinical Practice. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome*. 2 ed. New York: Springer Science+Business Media; 2011. p. 169-86.

84. Chawla R, Loomba R, Guru D, Loomba V. Ischemia Modified Albumin (IMA) - A Marker of Glycaemic Control and Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3):BC13-6.
85. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circ.* 2016;133(24):2459-502.
86. Çayır A, Turan Mİ. Diabetes Mellitusla İlişkili Kardiyak Bozukluklar. *Ankara Med J.* 2015;15(4).
87. Onay Beşikci A, Güner Ş. Diyabetik kalpte görülen mekanik ve metabolik değişimler ve bunların tedavisinde metabolik yaklaşım. *Ankara Ecz Fak Derg* 2006;35 (4):297 - 317.
88. Ando A, Miyamoto M, Kotani K, Okada K, Nagasaka S, Ishibashi S. Cardio-Ankle Vascular Index and Indices of Diabetic Polyneuropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2017;2017:2810914.
89. Chong CR, Clarke K, Levelt E. Metabolic Remodeling in Diabetic Cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2017.
90. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(2):136-45.
91. Odegaard AO, Jacobs DR, Jr., Sanchez OA, Goff DC, Jr., Reiner AP, Gross MD. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:51.
92. Kappelle LJ, Biessels GJ. The Treatment of Diabetes after an Acute Ischaemic Stroke. *Eur Neur Rev.* 2012;7(3).
93. Tuttolomondo A. Relationship between Diabetes and Ischemic Stroke: Analysis of Diabetes- Related Risk Factors for Stroke and of Specific Patterns of Stroke Associated with Diabetes Mellitus. *J Diab Met.* 2015;06(05).
94. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):380-6.
95. Wang A, Jiang R, Su Z, Zhang J, Zhao X, Wu S, et al. Association of Persistent, Incident, and Remittent Proteinuria With Stroke Risk in Patients With Diabetes Mellitus or Prediabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10).
96. Icks A, Claessen H, Kvitkina T, Narres M, Weingartner M, Schwab S, et al. Incidence and relative risk of stroke in the diabetic and the non-diabetic population between 1998 and 2014: A community-based stroke register. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188306.
97. Bozoğlan O. Diabetes Mellitus ve Periferik Arter Hastalığı. *KSU Tıp Fak D.* 2015;10(2):64-7.
98. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With

Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e726-e79.

99. Criqui MH, Aboyans V, Allison MA, Denenberg JO, Forbang N, McDermott MM, et al. Peripheral Artery Disease and Aortic Disease. *Glob Heart*. 2016;11(3):313-26.

100. Newhall K, Spangler E, Dzebisashvili N, Goodman DC, Goodney P. Amputation Rates for Patients with Diabetes and Peripheral Arterial Disease: The Effects of Race and Region. *Ann Vasc Surg*. 2016;30:292-8 e1.

101. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Colagiuri S, Hamet P, et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):129.

102. Soyoye DO, Ikem RT, Kolawole BA, Oluwadiya KS, Bolarinwa RA, Adebayo OJ. Prevalence and Correlates of Peripheral Arterial Disease in Nigerians with Type 2 Diabetes. *Adv Med*. 2016;2016:3529419.

103. Karabay Ö. Ischemic peripheral arterial disease: A screening survey. *Turk J Thor Cardiovasc Surg*. 2012;20(3):450-7.

104. Hüseyin S, Yüksel V, Halici Ü, Okyay A, Canbaz S, Ege T, et al. Periferik Arter Hastalığının Kaçınılmaz Sonu: Ekstremitte Amputasyonları. *Damar Cer Derg*. 2014;23(2):79-82.

105. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circ*. 2017;135(12):e686-e725.

106. Khalil H. Diabetes microvascular complications-A clinical update. *Diab Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S133-S9.

107. Önmez A. Diabetes Mellitus'ta Mikrovasküler Komplikasyonların Yönetimi. *DÜ Sağlık Bil Enst Derg*. 2017;7(2):117-9.

108. Pickett KA. Microvascular Complications of Diabetes: What's Relevant for Practice? *J Nurs Pract*. 2016;12(10):683-9.

109. Egan E. Diabetes-Related Microvascular Complications: What Every Nurse Practitioner Needs to Know. *J Nurs Pract*. 2017;13(3):192-8.e4.

110. Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, Charles M, Witte DR, Jorgensen ME. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. *Diabetol*. 2019.

111. Codario RA. Microvascular diseases. In: Skolnik NS, editor. *Current Clinical Practice. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome*. 2 ed. New York: Springer Science+Business Media; 2011. p. 187-211.

112. Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Backman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement.* 2019;15(1):25-33.
113. Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res.* 2017;139:101-7.
114. Roy S, Kim D, Lim R. Cell-cell communication in diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:115-22.
115. Al-Kharashi AS. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol.* 2018;32(4):318-23.
116. Hammer SS, Busik JV. The role of dyslipidemia in diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:228-36.
117. Pavkov ME, Harding JL, Chou CF, Saaddine JB. Prevalence of Diabetic Retinopathy and Associated Mortality Among Diabetic Adults With and Without Chronic Kidney Disease. *Am J Ophthalmol.* 2019;198:200-8.
118. Gupta A, Chhikara R. Diabetic Retinopathy: Present and Past. *Procedia Comp Sci.* 2018;132:1432–40.
119. Scanlon PH. Diabetic retinopathy. *Medicine.* 2019;47(2):77-85.
120. Praidou A, Harris M, Niakas D, Labiris G. Physical activity and its correlation to diabetic retinopathy. *J Diab Comp.* 2017;31(2):456-61.
121. Thomas S, Karalliedde J. Diabetic nephropathy. *Med.* 2019;47(2):86-91.
122. Rossing P, Persson F, Frimodt-Moller M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Nephrol Ther.* 2018;14 Suppl 1:S31-S7.
123. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):884-95.
124. Sahoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress? *Free Radic Biol Med.* 2018;116:50-63.
125. Gnudi L, Coward RJM, Long DA. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(11):820-30.
126. Rao V, Rao V, Hong Tan S, Candasamy M, Kumar Bhattamisra S. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. *Diab Metab Syndr.* 2019;13(1):754-62.
127. Tesfaye S. Neuropathy in diabetes. *Medicine.* 2019;47(2):92-9.
128. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther.* 2018;40(6):828-49.
129. Farhat NM, Yezback KL. Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Nurse Pract.* 2016;12(10):660-6.

130. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diab Res Clin Pract.* 2018;144:177-91.
131. Soltow Hershey D. Diabetic Peripheral Neuropathy: Evaluation and Management. *J Nurse Pract.* 2017;13(3):199-204.e1.
132. Kim SE, Park KM, Park J, Ha SY, Kim SE, Lee BI, et al. Vascular factors and neuropathy in lower limb of diabetic patients. *J Clin Neurosci.* 2019;59:130-5.
133. Yang J, Zhao Z, Yuan H, Ma X, Li Y, Wang H, et al. The mechanisms of glycemic variability accelerate diabetic central neuropathy and diabetic peripheral neuropathy in diabetic rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;510(1):35-41.
134. Janahi NM, Santos D, Blyth C, Bakhiet M, Ellis M. Diabetic peripheral neuropathy, is it an autoimmune disease? *Immunol Lett.* 2015;168(1):73-9.
135. Addepalli V, Suryavanshi SV. Catechin attenuates diabetic autonomic neuropathy in streptozotocin induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:1517-23.
136. Ibrahim A, Jude E, Langton K, Harkless LB, Gawish H, Huang Y-Y, et al. IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – A guide for healthcare professionals. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
137. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al. Diabetic Foot Disorders: A Clinical Practice Guideline. *J Foot Ankle Surg.* 2006 45(5):S1-S66.
138. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1):1 e-18; quiz 9-20.
139. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367-75.
140. Grennan D. Diabetic Foot Ulcers. *JAMA.* 2019;321(1).
141. Update NCG. Diabetic foot problems: Prevention and management. National Institute for Health and Care Excellence; 2019.
142. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diab.* 2016;7(7):153-64.
143. Edmonds M. Diabetic Foot Ulcers Practical Treatment Recommendations. *Drugs.* 2006;66 (7):913-29.
144. Sunshein KF, Samouilov A. Evaluation of Peripheral Neuropathy in the Diabetic Foot Relias Media.2017 [Available from: www.reliasmedia.com/articles/140228-peripheral-neuropathy-and-the-diabetic-foot].
145. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diab Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:37-44.

146. Brechow A, Slesaczeck T, Munch D, Nanning T, Paetzold H, Schwanebeck U, et al. Improving major amputation rates in the multicomplex diabetic foot patient: focus on the severity of peripheral arterial disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4(3):83-94.
147. Pemayun TG, Naibaho RM, Novitasari D, Amin N, Minuljo TT. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. *Diab Foot Ankle.* 2015;6:29629.
148. Uckay I, Aragon-Sanchez J, Lew D, Lipsky BA. Diabetic foot infections: what have we learned in the last 30 years? *Int J Infect Dis.* 2015;40:81-91.
149. Mutluoglu M, Lipsky BA. Diabetic foot osteomyelitis. *CMAJ.* 2016;188(17-18):E535.
150. Lipsky BA, Richard JL, Lavigne JP. Diabetic foot ulcer microbiome: one small step for molecular microbiology . . . One giant leap for understanding diabetic foot ulcers? *Diab.* 2013;62(3):679-81.
151. Uckay I, Gariani K, Dubois-Ferriere V, Suva D, Lipsky BA. Diabetic foot infections: recent literature and cornerstones of management. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(2):145-52.
152. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). *Ann Med.* 2017;49(2):106-16.
153. Raghav A, Khan ZA, Labala RK, Ahmad J, Noor S, Mishra BK. Financial burden of diabetic foot ulcers to world: a progressive topic to discuss always. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018;9(1):29-31.
154. Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro M, Barata P, Lima J, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diab Comp.* 2014;28(5):632-8.
155. Sekhar MS, Thomas RR, Unnikrishnan MK, Vijayanarayana K, Rodrigues GS. Impact of diabetic foot ulcer on health-related quality of life: A cross-sectional study. *Semin Vasc Surg.* 2015;28(3-4):165-71.
156. Beyaz S, Guler UO, Bagir GS. Factors affecting lifespan following below-knee amputation in diabetic patients. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2017;51(5):393-7.
157. Pickwell K SV, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovsk´a A, Jude E, Mauricio D, Piaggese A , Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M , Uccioli L , Urbancic V , van Acker K, van Baal J, Schaper N. Predictors of Lower-Extremity Amputation in Patients With an Infected Diabetic Foot Ulcer. *Diab Care.* 2015:1-6.
158. Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, Shibuya N, Jupiter DC. Mortality After Nontraumatic Major Amputation Among Patients With Diabetes and Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55(3):591-9.
159. Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Minor amputation does not negatively affect health-related quality of life as compared

with conservative treatment in patients with a diabetic foot ulcer: An observational study. *Diab Metab Res Rev.* 2017;33(3).

160. Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, Sherman RE, Hines KF, Black JH, 3rd, et al. Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs. *Ann Vasc Surg.* 2016;33:149-58.

161. Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. *Diab Care.* 2014;37(3):651-8.

162. Oksuz E, Malhan S, Sonmez B, Numanoglu Tekin R. Cost of illness among patients with diabetic foot ulcer in Turkey. *World J Diab.* 2016;7(18):462-9.

163. Keskek SO, Kirim S, Yanmaz N. Estimated costs of the treatment of diabetic foot ulcers in a tertiary hospital in Turkey. *Pak J Med Sci.* 2014;30(5):968-71.

164. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA* 2005;293:217-28.

165. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K, International Working Group on the Diabetic F. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diab Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:7-15.

166. Wukich DK, Armstrong DG, Attinger CE, Boulton AJ, Burns PR, Frykberg RG, et al. Inpatient management of diabetic foot disorders: a clinical guide. *Diab Care.* 2013;36(9):2862-71.

167. Kaya Z, Karaca A. Evaluation of Nurses' Knowledge Levels of Diabetic Foot Care Management. *Nurs Res Pract.* 2018;2018:8549567.

168. Kilicoglu OI, Demirel M, Aktas S. New trends in the orthopaedic management of diabetic foot. *EFORT Open Rev.* 2018;3(5):269-77.

169. Chin YF, Liang J, Wang WS, Hsu BR, Huang TT. The role of foot self-care behavior on developing foot ulcers in diabetic patients with peripheral neuropathy: a prospective study. *Int J Nurs Stud.* 2014;51(12):1568-74.

170. Turan Y, Ertugrul BM, Lipsky BA, Bayraktar K. Does physical therapy and rehabilitation improve outcomes for diabetic foot ulcers? *World J Exp Med.* 2015;5(2):130-9.

171. Moura LI, Dias AM, Carvalho E, de Sousa HC. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment--a review. *Acta Biomater.* 2013;9(7):7093-114.

172. Braun LR, Fisk WA, Lev-Tov H, Kirsner RS, Isseroff RR. Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(3):267-81.

173. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diab.* 2015;6(1):37-53.

174. Bolton L. Managing Patients With Diabetic Foot Ulcers. *Wounds.* 2018;30(12):380-1.

175. Wang C, Mai L, Yang C, Liu D, Sun K, Song W, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team in patient with diabetes foot ulcer. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):38.
176. Hart T, Milner R, Cifu A. Management of a Diabetic Foot. *JAMA*. 2017;318(14):1387-8.
177. Centeno J, Navarrete BMJ, Gonzalez M. Metabolic correction therapy for the treatment of a diabetic foot ulcer: A case report. *Clin Case Rep Rev*. 2017;3(7).
178. Parsak CK, Sakman G, Çelik Ü. Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları. *Arşiv*. 2007;16(145-59.).
179. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res* 2009;37:1528 – 42.
180. Powell J, Soon C. Physiology of the Skin. *Surgery (Oxford)*. 2002;20(6):ii-vi.
181. Venus M, Waterman J, McNab I. Basic physiology of the skin. *Surgery (Oxford)*. 2011;29(10):471-4.
182. Khalil H, Cullen M, Chambers H, Carroll M, Walker J. Elements affecting wound healing time: An evidence based analysis. *Wound Rep Reg*. 2015;23(4):550-6.
183. Qing C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. *Chi J Traumatol*. 2017;20(4):189-93.
184. Berdal M, Jenssen T. No Association between Glycemia and Wound Healing in an Experimental db/db Mouse Model. *ISRN Endocrinol*. 2013;2013:1-6.
185. Demling RH. Nutrition, Anabolism, and the Wound Healing Process: An Overview. *ePlasty*. 2009;9:65-94.
186. Brown KL, Phillips TJ. Nutrition and wound healing. *Clin Dermatol*. 2010;28(4):432-9.
187. Benati G, Bertone MS. Nutrition and Wound Healing. *Measurements in Wound Healing 2012*. p. 63-71.
188. Posthauer ME, Dorner B, Collins N. Nutrition: A Critical Component of Wound Healing. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23 (12):560-72.
189. Alves CC, Torrinhas RS, Giorgi R, Brentani MM, Logullo AF, Waitzberg DL. TGF- β 1 expression in wound healing is acutely affected by experimental malnutrition and early enteral feeding. *Int Wound J*. 2014;11(5):533-9.
190. Ye J, Mani R. A Systematic Review and Meta-Analysis of Nutritional Supplementation in Chronic Lower Extremity Wounds. *Int J Low Ext Wounds*. 2016;15(4):296-302.
191. Shiraki T, Iida O, Takahara M, Masuda M, Okamoto S, Ishihara T, et al. The Geriatric Nutritional Risk Index is Independently Associated with Prognosis in Patients with Critical Limb Ischemia Following Endovascular Therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(2):218-24.
192. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(6):901-16.

193. Green LM, Ratcliffe D, Masters K, Story L. Educational Intervention for Nutrition Education in Patients Attending an Outpatient Wound Care Clinic. *J Wound Ost Cont Nurs.* 2016;43(4):365-8.
194. Stieber M. Nutrition Aspects of Wound Healing In: Martin M RMK, Shikora S A, editor. *Clinical Nutrition for Surgical Patients* Sudbury MA USA: Jon's and Barlett Publishers Inc; 2008. p. 307-34
195. Corsetti G, Romano C, Pasini E, Marzetti E, Calvani R, Picca A, et al. Diet enrichment with a specific essential free amino acid mixture improves healing of undressed wounds in aged rats. *Exper Gerontol.* 2017;96:138-45.
196. He L, Weber K, Schilling J. Glutamine Modulates Macrophage Lipotoxicity. *Nutrients.* 2016;8(12).
197. Hellmann J, Tang Y, Spite M. Pro-resolving lipid mediators and diabetic wound healing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:104–8.
198. Serhan CN. Resolution Phase of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways. *Ann Rev Immunol.* 2007;25(1):101-37.
199. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014;510(7503):92-101.
200. Spite M, Clària J, Serhan CN. Resolvins, Specialized Proresolving Lipid Mediators, and Their Potential Roles in Metabolic Diseases. *Cell Met.* 2014;19(1):21-36.
201. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving Lipid Mediators and Mechanisms in the Resolution of Acute Inflammation. *Immun.* 2014;40(3):315-27.
202. Chiang N, Serhan CN. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol Asp Med.* 2017;58:114-29.
203. Kössi J, Peltonen J, Ekfors T, Niinikoski J, Laato M. Effects of Hexose Sugars: Glucose, Fructose, Galactose and Mannose on Wound Healing in the Rat. *Eur Surg Res.* 1999;31:74–82.
204. Xuan YH, Huang BB, Tian HS, Chi LS, Duan YM, Wang X, et al. High-Glucose Inhibits Human Fibroblast Cell Migration in Wound Healing via Repression of bFGF-Regulating JNK Phosphorylation. *PLoS ONE.* 2014;9(9).
205. Devi PB, Vijayabharathi R, Sathyabama S, Malleshi NG, Priyadarisini VB. Health benefits of finger millet (*Eleusine coracana* L.) polyphenols and dietary fiber: a review. *J Food Sci Technol.* 2014;51(6):1021-40.
206. Al-Ghazzewi F, Elamir A, Tester R, Elzagoze A. Effect of depolymerised konjac glucomannan on wound healing. *Bioact Carb Diet Fibre.* 2015;5(2):125-8.
207. Kaminski MV, Drinane JJ. Learning the Oral and Cutaneous Signs of Micronutrient Deficiencies. *J Wound Ost Cont Nurs.* 2014;41(2):127-35.
208. Blass SC, Goost H, Burger C, Tolba RH, Stoffel-Wagner B, Stehle P, et al. Extracellular micronutrient levels and pro-/antioxidant status in trauma patients with wound healing disorders: results of a cross-sectional study. *Nutr J.* 2013;12(157):1-7.

209. Hourigan LA, Omaye ST, Jones JA, Dubick MA. Vitamin and Trace Element Loss from Negative-Pressure Wound Therapy. *Adv Skin Wound Care*. 2016;29:20-5.
210. Kulprachakarn K, Ounjaijean S, Wungrath J, Mani R, Rerkasem K. Micronutrients and Natural Compounds Status and Their Effects on Wound Healing in the Diabetic Foot Ulcer. *Int J Lower Extrem Wound*. 2017;16(4):244-50.
211. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutr*. 2017;9(8).
212. Kaplan B, Gonul B, Dincer S, Dincer Kaya FN, Babul A. Relationships between tensile strength, ascorbic acid, hydroxyproline, and zinc levels of rabbit full-thickness incision wound healing. *Surg Today*. 2004;34(9):747-51.
213. Bikker A, Wielders J, van Loo R, Loubert M. Ascorbic acid deficiency impairs wound healing in surgical patients: Four case reports. *Int J Surg Open*. 2016;2:15-8.
214. Hobson R. Vitamin E and wound healing: an evidence-based review. *Int Wound J*. 2016;13(3):331-5.
215. Shin J, Yang SJ, Lim Y. Gamma-tocopherol supplementation ameliorated hyper-inflammatory response during the early cutaneous wound healing in alloxan-induced diabetic mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(5):505-15.
216. Tarkan M. Deneysel Olarak Peritoneal Yüzey Hasarı Oluşturulmuş Sıçanlarda Vitamin D (1,25OH₂D₃)'nin Peritoneal Adezyon Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi; 2014.
217. Oda Y, Tu C-L, Menendez A, Nguyen T, Bikle DD. Vitamin D and calcium regulation of epidermal wound healing. *J Steroid Biochem Mol Bio*. 2016;164:379-85.
218. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, Bahmani F, Shadi J, Soleimani Z, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diab Comp*. 2017;31(4):766-72.
219. Mirastschijski U, Martin A, Jorgensen LN, Sampson B, Ågren MS. Zinc, Copper, and Selenium Tissue Levels and Their Relation to Subcutaneous Abscess, Minor Surgery, and Wound Healing in Humans. *Bio Trace Element Res*. 2013;153(1-3):76-83.
220. Kornblatt AP, Nicoletti VG, Travaglia A. The neglected role of copper ions in wound healing. *J Inorg Biochem*. 2016;161:1-8.
221. Wright JA, Richards T, Srai SK. The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. *Front Pharmacol*. 2014;5:156.
222. Mohammadpour M BM, Sadeghi A, Fassihi A. Wound healing by topical application of antioxidant iron chelators: kojic acid and deferiprone. *Int Wound J* 2013; :10:260-4.
223. Akdeniz V, Kınık Ö, Yerlikaya O, Akan E. İnsan Sağlığı ve Beslenme Fizyolojisi Açısından Çinkonun Önemi. *Akad Gıda* 2016;14(3):307-14.
224. Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients

with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Rep Reg.* 2017;25(3):512-20.

225. Bernardini D, Nasulewicz A, Mazur A, Maier JAM. Magnesium and microvascular endothelial cells: A role in inflammation and angiogenesis. *Front Biosci* 2005;10:1177-82.

226. Razzaghi R, Pidar F, Momen-Heravi M, Bahmani F, Akbari H, Asemi Z. Magnesium Supplementation and the Effects on Wound Healing and Metabolic Status in Patients with Diabetic Foot Ulcer: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res.* 2018;181(2):207-15.

227. Kanik EA, Tasdelen B, Erdogan S. Randomization In Clinical Trials. *Marm Med J.* 2011;24:149-55.

228. Akan H. Bilimsel araştırmalarda planlama ve tasarım. *ANKEM Derg.* 2014;28(2):101-4.

229. Bauer JD, Isenring E, Waterhouse M. The effectiveness of a specialised oral nutrition supplement on outcomes in patients with chronic wounds: a pragmatic randomised study. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(5):452-8.

230. Clevidence BA, Fong AKH, Todd K, Brinkley LJ, Heiser CR, Swain JF, et al. Planning diet studies In: Dennis BH, Ershow AG, Obarzanek E, Clevidence BA, editors. *Well Controlled Diet Studies: A Practical Guide to Design and Management.* 1 ed. Chicago USA: American Dietetic Association; 1999. p. 141-54.

231. Nelson JL, Voss AC, Baggs MG, Paule CL, Hegazi RA, Suarez F, et al., inventors; Abbott Laboratories, assignee. Combination of beta-hydroxyl-beta-methylbutyrate, arginine and glutamine for use in treating diabetic ulcers. USA2015.

232. Pekcan G. Beslenme Durumunun Saptanması. In: Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanlıgil SM, et al., editors. *Diyet El Kitabı 8ed.* Ankara Türkiye: Hatiboğlu Yayınevi; 2013. p. 67-143.

233. Macit MS, Akbulut G. Vücut Ağırlığı Denetimi: Obezite ve Yeme Bozukluklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi. In: Akbulut G, editor. *Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar.* Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2018. p. 380-461.

234. Weijs PJ, Kruizenga HM, van Dijk AE, van der Meij BS, Langius JA, Knol DL, et al. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in adult outpatients and inpatients. *Clin Nutr.* 2008;27(1):150-7.

235. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements : report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation [held in Rome from 5 to 17 October 1981]. Geneva: World Health Organization; 1985 1985. Report No.: 9241207248.

236. Satman İ, Salman S, Deyneli O, Özdemir D, Yazici D, Mert M, et al. Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi. In: Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Ayvaz G, Çömlekçi A, editors. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.* 15 ed. İstanbul: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği; 2022. p. 61-75.

237. Kutluay Merdol T. Standart Yemek Tarifeleri. 3 ed. Ankara Hatiboğlu Yayınevi; 2003.

238. Kutluay Merdol T, Ciğirim N, Sacır FH, Başoğlu S. Türk Mutfağından Örnekler. 4 ed. Ankara Türkiye: Hatiboğlu Yayınevi; 2005.
239. Rakıcıoğlu N, Acar Tek N, Ayaz A, Pekcan G. Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu. 1 ed. Ankara Hacettepe Üniversitesi; 2006.
240. Halk, Sağlığı, Genel, Müdürlüğü. Türkiye Beslenme Rehberi. Ankara; 2019 18.04.2019.
241. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. Eur Surg Res 2012;49:35–43.
242. Behm B, Babilas P, Landthaler M, Scheml S. Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing. J Europ Acad Derma Venereol 2012;26:812-20.
243. Recommended Sample Procedures; Recommended Sample Collection, Storage, & Shipment. In: Center VI, editor. Atlanta Georgia: Georgia State University; 07/07.
244. Turgut Ozturk B, Bozkurt B, Kerimoglu H, Okka M, Kamis U, Gunduz K. Effect of serum cytokines and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. Mol Vis. 2009;15:1906-14.
245. Tripathi K, Yadav SK, Arya AK, Tripathi R. Assessment of Pro-Inflammatory Serum Cytokines in Patients with Type II Diabetes Mellitus with Non Healing Foot Ulcer in North India. J Endocrinol Diab Obes. 2017;5(3):1108.
246. Bates-Jensen BM, Sussman C. Tools to measure wound healing. In: Bates-Jensen B, C CS, editors. Wound Care : A Collaborative Practice Manual for Health Professionals. 1. 4 ed. PA USA Lippincott Williams Wilkins 2012. p. 131-72.
247. Bates-Jensen BM, Schultz G, Ovington LG. Management of Exudate, Biofilms, and Infection. In: Carrie Sussman, Barbara M. Bates-Jensen, editors. Wound Care, A Collaborative Practice Manual for Health Professionals. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 45-476.
248. Ankara, Üniversitesi, Tıp, Fakültesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Laboratuvarlar Test Rehberi ve Genel Laboratuvar Bilgileri <http://hastane.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/125/2019/10/AUTF-LABORATUVARLARI-TEST-REHBERI-GENEL-BiLGiLER-2016.pdf> [2016]
249. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Ankara Türkiye: Hatiboğlu Yayınevi; 2007.
250. Mendeş M, Subaşı S, Başpınar E. Bilimsel Çalışmalarda P-Değerinin Rapor Edilmesi (P<0.01?, P<0.05?, P>0.05?). Tar Bil Derg. 2005;11(4):359-63.
251. Mauricio D, Jude E, Piaggese A, Frykberg R. Diabetic Foot: Current Status and Future Prospects. J Diabetes Res. 2016;2016:5691305.
252. Ayanoğlu S. Diyabetik Ayak Hastalığına Güncel Yaklaşımlar. Okmeydanı Tıp Derg. 2015:63-71.
253. Lin CW, Armstrong DG, Lin CH, Liu PH, Hung SY, Lee SR, et al. Nationwide trends in the epidemiology of diabetic foot complications and lower-extremity amputation over an 8-year period. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7(1):e000795.

254. Brownrigg JR, Davey J, Holt PJ, Davis WA, Thompson MM, Ray KK, et al. The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2012;55(11):2906-12.
255. Urbančić Rovani V, Baker N, van Acker K, Morbach S. Comorbidities in the diabetic patient with foot problems. *Diab Foot J*. 2017;20(4):218-27.
256. Mugambi-Nturibi E, Otieno CF, Kwasia TO, Oyoo GO, Acharya K. Stratification Of Persons With Diabetes Into Risk Categories For Foot Ulceration. *East Afr Med J*. 2009;86:233-9.
257. Löndahl M, Katzman P, Fredholm O, Nilsson A, Apelqvist J. Is chronic diabetic foot ulcer an indicator of cardiac disease? *J Wound Care*. 2008;17(1):12-6.
258. Huang ZH, Li SQ, Kou Y, Huang L, Yu T, Hu A. Risk factors for the recurrence of diabetic foot ulcers among diabetic patients: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2019;16(6):1373-82.
259. Öztürk H, Kalpakçı P, Sezer RE, Yılmaz S, Erturhan S. Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'nde 2007-2012 döneminde diyabetik ayağa bağlı operasyon olan hastaların özellikleri ile yaş ve cinsiyetin diyabetik ayak operasyonlarını tahmin ettirici etkisi. *Türk Aile Hek Derg*. 2014;18(2):54-7.
260. Ekim M, Ekim H. Diyabetik Ayak Ülserlerinde Etiyoloji ve Tedavi. *Van Tıp Derg* 2016;23(2):235-41.
261. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diab Metab Res Rev*. 2012;28(7):574-600.
262. Mantovani AM, Fregonesi CE, Palma MR, Ribeiro FE, Fernandes RA, Christofaro DG. Relationship between amputation and risk factors in individuals with diabetes mellitus: A study with Brazilian patients. *Diab Metab Syndr*. 2017;11(1):47-50.
263. Wang Y, Singh S, Bajorek B. Old age, high risk medication, polypharmacy: a 'trilogy' of risks in older patients with atrial fibrillation. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(2):706.
264. Abolbashari M, Macaulay TE, Whayne TF, Mukherjee D, Saha S. Polypharmacy in Cardiovascular Medicine: Problems and Promises! *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2017;15(1):31-9.
265. Demir T, Akinci B, Yeşil S. Diyabetik Ayak Ülserlerinin Tanı ve Tedavisi. 2007 21(1):63 - 70.
266. Colak B, Duran R, Can FN, Yormaz, Zaland AW, Taşdelen E, et al. Diyabet Hastalarının Diyabetik Ayak Ülseri Hakkında Bilgi Düzeylerinin ve Ayak Bakımı Uygulamalarının Değerlendirilmesi. *Turk J Diab Ob*. 2020;4(1):22-9.
267. Braffett BH, Dagogo-Jack S, Bebu I, Sivitz WI, Larkin M, Kolterman O, et al. Association of Insulin Dose, Cardiometabolic Risk Factors, and Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes During 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diab Care*. 2019;42(4):657-64.

268. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds. *J Invest Dermatol.* 2011;131(10):2121-7.
269. Manjunath HR, Kumar VM. Role of Hemoglobin A1c as Predictor of Foot Ulcer Healing in Diabetes. *IJSS J Surg.* 2018;4(2):71-5.
270. Dogan M, Onar LC, Aydin B, Gumustas SA. Is high level of hemoglobin A1C an indicator for extended period of antibiotherapy in diabetic foot ulcers? *North Clin Istanb.* 2019;6(1):21-7.
271. Serena TE, Yaakov RA, DeLegge M, Mayhugh TA, Moore S. Nutrition in patients with chronic non-healing ulcers: a paradigm shift in wound care. *Chron Wound Car Man Res.* 2018;5:5-9.
272. Corcoran MA, Moore ZEH. Systemic nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Datab Syst Rev.* 2014.
273. Pierpont YN, Dinh TP, Salas RE, Johnson EL, Wright TG, Robson MC, et al. Obesity and surgical wound healing: a current review. *ISRN Obes.* 2014;2014:638936.
274. Thomas DR. Age-Related Changes in Wound Healing. *Drugs Ag.* 2001;18(8):607-20.
275. Itani HES. A brief overview of age and wound healing. *Wounds Midd East* 2015;2(2):8-9.
276. Mignini EV, Scarpellini E, Rinninella E, Clementi N, Abenavoli L, Gasbarrini A, et al. Impact of patients nutritional status on major surgery outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22:3524-33.
277. Barbosa AAO, Vicentini AP, Langa FR. Comparison of NRS-2002 criteria with nutritional risk in hospitalized patients. *Cien Saude Colet.* 2019;24(9):3325-34.
278. Franz K, Otten L, Herpich C, Haß U, Aykac V, Müller-Werdan U, et al. SUN-PO175: Nutritional Status in Old Patients with Wound Healing Disorders at Hospital Admission. *Clin Nutr.* 2019;38.
279. Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321-36.
280. Beyene RT, Derryberry SL, Jr., Barbul A. The Effect of Comorbidities on Wound Healing. *Surg Clin North Am.* 2020;100(4):695-705.
281. Lauwers P, Dirinck E, Van Bouwel S, Verrijken A, Van Dessel K, Van Gils C, et al. Malnutrition and its relation with diabetic foot ulcer severity and outcome: a review. *Acta Clin Belg.* 2020:1-7.
282. Lauwers P, Hendriks JMH, Van Bouwel S, Verrijken A, Van Dessel K, Van Gils C, et al. Malnutrition according to the 2018 GLIM criteria is highly prevalent in people with a diabetic foot ulcer but does not affect outcome. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;43:335-41.
283. Mii S, Guntani A, Kawakubo E, Shimazoe H, Ishida M. Preoperative Nutritional Status is an Independent Predictor of the Long-Term Outcome in Patients Undergoing Open Bypass for Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2020;64:202-12.

284. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diab Care*. 2018;41(12):2669-701.
285. Clinical Nutrition Guideline for Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes. 2018. In: *Clinical Nutrition Guideline* [Internet].
286. Thibault R, Abbasoglu O, Ioannou E, Meija L, Ottens-Oussoren K, Pichard C, et al. ESPEN guideline on hospital nutrition. *Clin Nutr*. 2021;40(12):5684-709.
287. Bally MR, Blaser Yildirim PZ, Bounoure L, Gloy VL, Mueller B, Briel M, et al. Nutritional Support and Outcomes in Malnourished Medical Inpatients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):43-53.
288. Ho CY, Ibrahim Z, Zaid ZA, Daud ZAM, Yu NBM, Abas MNM, et al. Dietitian-led supportive care for postoperative nutritional achievement: A secondary analysis of a Randomized Controlled Trial. *Res Squ*. 2021:1-18.
289. Vas PRJ, Edmonds ME, Papanas N. Nutritional Supplementation for Diabetic Foot Ulcers: The Big Challenge. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(4):226-9.
290. Ojo O, Brooke J. Evaluation of the Role of Enteral Nutrition in Managing Patients with Diabetes: A Systematic Review. *Nutr* 2014;6:5142–52.
291. Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Wang X-H, Crockett R. The Effects of a Low GI Diet on Cardiometabolic and Inflammatory Parameters in Patients with Type 2 and Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutr*. 2019;11(1584):7-24.
292. Hamdy O, Horton ES. Protein content in diabetes nutrition plan. *Curr Diab Rep*. 2011;11(2):111-9.
293. Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev*. 2012;11(2):278-96.
294. Salas González MeCP, Sevilla González de la Luz M, Fuchs-Tarlovsky V. Effect of supplementation with glutamine and hydroxymethylbutyrate over the cells involved in wound healing. *Int J Adv Res*. 2018;6(8):100-6.
295. Hung SY, Tsai JS, Yeh JT, Chen KH, Lin CN, Yang HM, et al. Amino acids and wound healing in people with limb-threatening diabetic foot ulcers. *J Diab Comp*. 2019;33(10):107403.
296. Serena TE, Jalodi O, Serena L, Patel K, Mynti M. Evaluation of the combination of a biofilm-disrupting agent and negative pressure wound therapy: a case series. *J Wound Car* 2021;30(1):9-14.
297. Kuczynska B. Role of nutritional intervention in negative pressure wound therapy (NPWT). Case report of patient treated by 'open abdomen' method. *Neg Pres Wound Ther J*. 2017;4(1).
298. Yan Y, Li W, Song Y, Yin P, He Z, Gong Y, et al. Semiclosure wound therapy plus negative pressure wound therapy for an older patient with grade 4 diabetic foot

with concomitant vascular occlusion: A case report. *Med (Baltimore)*. 2019;98(44):e17786.

299. Afzali H, Jafari Kashi AH, Momen-Heravi M, Razzaghi R, Amirani E, Bahmani F, et al. The effects of magnesium and vitamin E co-supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Rep Reg*. 2019;27(3):277-84.

300. Bunner AE, Wells CL, Gonzales J, Agarwal U, Bayat E, Barnard ND. A dietary intervention for chronic diabetic neuropathy pain: a randomized controlled pilot study. *Nutr Diabetes*. 2015;5:e158.

301. Mottaghi T, Khorvash F, Maracy M, Bellissimo N, Askari G. Effect of folic acid supplementation on nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy patients. *Neurol Res*. 2019;41(4):364-8.

302. Little MO. Nutrition and skin ulcers. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(1):39-49.

303. Baldwin C, Weekes CE. Dietary counselling with or without oral nutritional supplements in the management of malnourished patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet*. 2012;25(5):411-26.

304. Basiri R, Spicer MT, Levenson CW, Ormsbee MJ, Ledermann T, Arjmandi BH. Nutritional Supplementation Concurrent with Nutrition Education Accelerates the Wound Healing Process in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Biomed*. 2020;8(8).

305. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: The Role of Medical Nutrition Therapy and Registered Dietitian Nutritionists in the Prevention and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(2):343-53.

306. Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, Williams SL, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S45-55.

307. Ozsoy Y, Coskun T, Yavuz K, Ozbilgin K, Var A, Ozyurt B. The effects of L-arginine on liver damage in experimental acute cholestasis an immunohistochemical study. *HPB Surg*. 2011;2011:306069.

308. Hadi A, Arab A, Moradi S, Pantovic A, Clark CCT, Ghaedi E. The effect of L-arginine supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2019;122(9):1021-32.

309. Teuwen LA, Geldhof V, Carmeliet P. How glucose, glutamine and fatty acid metabolism shape blood and lymph vessel development. *Dev Biol*. 2019;447(1):90-102.

310. Mansour A, Mohajeri-Tehrani MR, Qorbani M, Heshmat R, Larijani B, Hosseini S. Effect of glutamine supplementation on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Nutr*. 2015;31(1):119-26.

311. Hatami B, Saffaei A, Jamali F, Abbasinazari M. Glutamine powder-induced hepatotoxicity: it is time to understand the side effects of sports nutritional supplements. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020;13(1):86-9.

312. Moura J, Madureira P, Leal EC, Fonseca AC, Carvalho E. Immune aging in diabetes and its implications in wound healing. *Clin Immunol*. 2019;200:43-54.
313. Gougeon R, Morais JA, Chevalier S, Pereira S, Lamarche M, Marliss EB. Determinants of whole-body protein metabolism in subjects with and without type 2 diabetes. *Diab Care*. 2008;31(1):128-33.
314. Peacock MR, Farber A, Eslami MH, Kalish JA, Rybin D, Doros G, et al. Hypoalbuminemia Predicts Perioperative Morbidity and Mortality after Infrainguinal Lower Extremity Bypass for Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2017;41:169-75 e4.
315. Brookes JDL, Jaya JS, Tran H, Vaska A, Werner-Gibblings K, D'Mello AC, et al. Broad-Ranging Nutritional Deficiencies Predict Amputation in Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020;19(1):27-33.
316. Leibovitz E, Moore F, Mintser I, Levi A, Dubinsky R, Boaz M. Consumption of Nutrition Supplements Is Associated with Less Hypoglycemia during Admission-Results from the MENU Project. *Nutr*. 2019;11(8).
317. Davis NJ, Crandall JP, Gajavelli S, Berman JW, Tomuta N, Wylie-Rosett J, et al. Differential effects of low-carbohydrate and low-fat diets on inflammation and endothelial function in diabetes. *J Diab Comp*. 2011;25(6):371-6.
318. Ahola AJ, Saraheimo M, Freese R, Forsblom C, Makimattila S, Groop PH, et al. Association between adherence to dietary recommendations and high-sensitivity C-reactive protein level in type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract*. 2017;126:122-8.
319. Miyamoto S, Otsuka M, Hasue F, Fujiyoshi T, Kamiya K, Kiuchi H, et al. Short-term mortality and risk factors associated with reoperation after emergency amputation of the lower limbs. *J Ortho Sci*. 2020;25(3):435-40.
320. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Correlation of HbA1c and S. creatinine along with microbiological profiling of infected ulcers; cases of diabetic patients. *Diab Metab Syndr*. 2019;13(1):30-4.
321. Li XF, Xu J, Liu LJ, Wang F, He SL, Su Y, et al. Efficacy of low-protein diet in diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):82.
322. Lee KM, Kim WH, Lee JH, Choi MS. Risk factors of treatment failure in diabetic foot ulcer patients. *Arch Plast Surg*. 2013;40(2):123-8.
323. Mehl AA, Damião AOMC, Viana SDDO, Andretta CP. Hard-to-heal wounds: a randomised trial of an oral proline-containing supplement to aid repair. *J Wound Care*. 2021;30(1):26-31.
324. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(1):20-30.
325. Agyare C, Osafo N, Boakye YDIcDAfhwiccdi. Biomarkers of Wound Healing. In: Dogan KH, editor. *Wound Healing - Current Perspectives*. Dogan K. H. *Wound Healing - Current Perspectives* [Internet]. London: ; 2019 [cited 2022 Dec 19]. 260 p. Available from: <https://www.intechopen.com/books/7046> doi: 10.5772/intechopen.73808: IntechOpen; 2019.

326. Hu Y, Liang D, Li X, Liu HH, Zhang X, Zheng M, et al. The role of interleukin-1 in wound biology. Part II: In vivo and human translational studies. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1534-42.
327. Okonkwo UA, DiPietro LA. Diabetes and Wound Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7).
328. Zubair M, Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(2):207-17.
329. Xiao T, Yan Z, Xiao S, Xia Y. Proinflammatory cytokines regulate epidermal stem cells in wound epithelialization. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):232.
330. Velander P, Theopold C, Hirsch T, Bleiziffer O, Zuhaili B, Fossum M, et al. Impaired wound healing in an acute diabetic pig model and the effects of local hyperglycemia. *Wound Rep Reg*. 2008;16(2):288-93.
331. Zhu H, Xu Y, Gong F, Shan G, Yang H, Xu K, et al. Reference ranges for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) in healthy Chinese adults. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185561.
332. Botusan IR, Zheng X, Narayanan S, Grunler J, Sunkari VG, Calissendorff FS, et al. Deficiency of liver-derived insulin-like growth factor-I (IGF-I) does not interfere with the skin wound healing rate. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193084.
333. Hu Y, Liang D, Li X, Liu HH, Zhang X, Zheng M, et al. The role of interleukin-1 in wound biology. Part I: Murine in silico and in vitro experimental analysis. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1525-33.
334. Wieczor R, Gadomska G, Ruszkowska-Ciastek B, Stankowska K, Budzynski J, Fabisiak J, et al. Impact of type 2 diabetes on the plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptors type 1 and type 2 in patients with peripheral arterial disease. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16(11):948-56.
335. Wegner M, Araszkievicz A, Piorunska-Stolzmann M, Wierusz-Wysocka B, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Association between IL-6 concentration and diabetes-related variables in DM1 patients with and without microvascular complications. *Inflam*. 2013;36(3):723-8.
336. Blakytyn R, Jude EB, Gibson JM, Boulton AJM, Ferguson MWJ. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol*. 2000;190: :589-94.
337. Kaleli S, Varim C, Nalbant A, Yazar H, Akdoğan M. Interleukins As a Marker of Inflammation in Diabetic Foot Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Bezmialem Sci*. 2019;7(1):1-7.
338. Ersoy C, Kiyici S, Budak F, Oral B, Guclu M, Duran C, et al. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract*. 2008;81(1):56-60.
339. Pickwell KM, Siersma VD, Kars M, Holstein PE, Schaper NC, Eurodiale c. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing. *Diab Metab Res Rev*. 2013;29(5):377-83.

340. Cho SK, Mattke S, Gordon H, Sheridan M, Ennis W. Development of a Model to Predict Healing of Chronic Wounds Within 12 Weeks. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(9):516-24.
341. Do HTT, Edwards H, Finlayson K. Postoperative wound assessment documentation and acute care nurses' perception of factors impacting wound documentation: A mixed methods study. *Int J Clin Pract*. 2021;75(2):e13668.
342. Iwase M, Fujii H, Nakamura U, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, et al. Incidence of diabetic foot ulcer in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka diabetes registry. *Diab Res Clin Pract*. 2018;137:183-9.
343. Flumignan CDQ, Amaral FCF, Flumignan RLG, Vasconcelos VT, Attie GA, Daolio RM, et al. Angioplasty and stenting for below the knee ulcers in diabetic patients: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018;7(1):228.
344. Boitano LT, Iannuzzi JC, Tanious A, Chou E, Latz C, Chang DC, et al. Hypoalbuminemia Predicts Major Amputation and Death after Revascularization for Tissue Loss. *J Am Coll Surg*. 2019;229(4):e251.
345. Shirasu T, Hoshina K, Nishiyama A, Akagi D, Miyahara T, Yamamoto K, et al. Favorable outcomes of very elderly patients with critical limb ischemia who undergo distal bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2016;63(2):377-84.
346. Gonzalez L, Kassem M, Owora AH, Seligson MT, Richards CY, Monita MM, et al. Frailty and Biomarkers of Frailty Predict Outcome in Veterans After Open and Endovascular Revascularization. *J Surg Res*. 2019;243:539-52.
347. Banning LBD, Ter Beek L, El Mounni M, Visser L, Zeebregts CJ, Jager-Wittenaar H, et al. Vascular Surgery Patients at Risk for Malnutrition Are at an Increased Risk of Developing Postoperative Complications. *Ann Vasc Surg*. 2020;64:213-20.
348. Smet S, Probst S, Holloway S, Fourie A, Beele H, Beeckman D. The measurement properties of assessment tools for chronic wounds: A systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2021;121:103998.
349. Karahan A, Kılıcarslan Toruner E, Ceylan A, Abbasoglu A, Tekindal A, Buyukgonenc L. Reliability and validity of a Turkish language version of the Bates-Jensen Wound Assessment Tool. *J Wound Ost Cont Nurs*. 2014;41(4):340-4.
350. Karahan A, Abbasoğlu A, Avcı Işık S, Çevik B, Saltan Ç, Özhan Elbaş N, et al. Factors Affecting Wound Healing in Individuals With Pressure Ulcers: A Retrospective Study. *Wound Ost Manag*. 2018;64(2):32-9.
351. Sipahi S, Gungor O, Gunduz M, Cilci M, Demirci MC, Tamer A. The effect of oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine and glutamine on wound healing: a retrospective analysis of diabetic haemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2013;14:8.
352. Shobha. Antibiotics and Nutritional Implications- The Drugs-Nutrients Interactions. *Act Scien Nutr Healt*. 2019;3 (6):51-4.

353. Tunay H, Demirdal T, Demirturk N. Acinetobacter Enfeksiyonlarında Dirençle İlgili Değişen Tanımlamalar ve Dirençte Güncel Durum. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2012;42(4):123-6.
354. Mert G, Metin S, Yildiz S, Karakuzu E, Cakmak T. Infection Agents Detected with Wound Culture in Patients with Diabetic Foot who will Undergo Hyperbaric Oxygen Treatment. TAF Prev Med Bulletin. 2012;11(2).
355. Jannoo Z, Mamode Khan N. Summary of Diabetes Self-care Activities: A confirmatory factor analytic approach. Prim Care Diab. 2018;12(5):425-31.
356. Adiewere P, Gillis RB, Imran Jiwani S, Meal A, Shaw I, Adams GG. A systematic review and meta-analysis of patient education in preventing and reducing the incidence or recurrence of adult diabetes foot ulcers (DFU). Heliyon. 2018;4(5):e00614.
357. Al-Ayed M, Moosa SR, Robert AA, Al Dawish M. Anxiety, depression and their associated risk factors among patients with diabetic foot ulcer: A two center cross-sectional study in Jordan and Saudi Arabia. Diab Metab Syndr. 2021;15(1):237-42.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Ayak Ülseri Tanısı ile Negatif Basıncılı Yara Tedavisi Uygulanan Hastalara Verilen Oral Beslenme Takviyesinin Beslenme Durumu ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Hakan UNCU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periferik Cerrahi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Cerrahi Bilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input checked="" type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

14 Mart 2017



ASLI GİBİDİR

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer olmadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Ayak Ülseri Tanısı ile Negatif Basıncılı Yara Tedavisi Uygulanan Hastalara Verilen Oral Beslenme Takviyesinin Beslenme Durumu ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.02.2017	02
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	03	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	06.02.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	06.02.2017 imza tarihli	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Araştırma Akış Şeması 06.02.2017, versiyon 02, Preklinik ve Klinik Araştırma İlişkin Literatürler	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:03-167-17	Tarih:13 Şubat 2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Ayak Ülseri Tanısı ile Negatif Basıncı Yara Tedavisi Uygulanan Hastalara Verilen Oral Beslenme Takviyesinin Beslenme Durumu ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr. İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Seher DEMİRER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Süha YAĞCIOĞLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Yrd.Doç.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

* Toplantıda Bulunma

14 Mart 2017



Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

EK-2: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihazlar Kurumu İzin Yazısı.

HİZMETE ÖZEL

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 93189304-514.04.01-E.61973
Konu : Klinik Çalışma [16-AKD-143]

17.03.2017

Sn. Prof. Dr. Hakan UNCU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı
ANKARA

İlgi : a) Kurum evrak kayıt 23.12.2016 tarihli, 326951 sayılı yazınız,
b) Kurum evrak kayıt 10.02.2017 tarihli, E.39848 sayılı yazınız,
c) Kurum evrak kayıt 17.03.2017 tarihli, E.77833 sayılı yazınız,

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Diyabetik ayak ülseri tanısı ile negatif basınçlı yara tedavisi uygulanan hastalara verilen oral beslenme takviyesinin beslenme durumu ve yara iyileşmesi üzerine etkisi
Koordinatör:	Prof. Dr. Hakan UNCU
Koordinatör Merkez:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.ticck.gov.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebi.ticck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aklı ile ayıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ZW56SHY3M0FyZmxXS3k0S3k0RG83

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu YD İtiraz No: 2015/1239 sayılı karar ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak yürütmeyi durdurma kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Sığıtözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.ticck.gov.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.ticck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ağı ile ayıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ZW16SHY3M0FyZmxXS3k0S3k0RG83

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	06.02.2017	02
Araştırma Akış Şeması	06.02.2017	
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	06.03.2017	03
Olgu Rapor Formu	06.02.2017	02
Bütçe	06 Şubat 2017 imza tarihli	
Etik Kurul Kararı	13.02.2017	03-167-17

İlgi a yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Yazınızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Elif İnci SOMUNCUOĞLU
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı V.

Sığırtözü Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.ticck.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebis.ticck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ağı ile ayndır. Dokümanın doğrulama kodu : ZW56SHY3M0FyZmxXS3k0S3k0RG83

EK-3: Hasta Takip Formu.

Hasta Takip Formu
06.02.2017 Versiyon No: 02

**DİYABETİK AYAK ÜLSERİ TANISI İLE NEGATİF BASINÇLI YARA TEDAVİSİ UYGULANAN
HASTALARA VERİLEN ORAL BESLENME TAKVİYESİNİN BESLENME DURUMU VE YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Hasta Kodu:.....

Anket No:.....

A. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Boy uzunluğu (cm):.....

Vücut ağırlığı (kg):.....

BKİ(kg/m²):.....**B. GENEL BİLGİLER**

1.Yaş:.....

3. Diyabet türü 1) Tip 1 DM 2)Tip 2 DM

2.Cinsiyet:.....

4. Hastanede yatış süresi:.....ay/gün

5. Diyabet tedavisi için kullanılan ilaç ve dozu

1) Oral antidiyabetik/dozu.....

2) İnsülin çeşidi/dozu.....

.....

.....

.....

.....

6. Eğitim durumu: 1) Okur-yazar değil 2) Okur-yazar 3)İlkokul 4)Ortaokul 5)Lise 6)Üniversite

7. Meslek:.....

8. Daha önceden geçirilen bir hastalık var mı?

1)Yok 2)Obezite 3)Hipertansiyon 4)Hiperlipidemi 5)KOAİ 6)Allerji/astım 7)Anemi(Demir/B₁₂)
8)Osteoporoz 9)Böbrek yetmezliği 10)Karaciğer/safra kesesi hastalıkları 11)Guatr 12)Barsak
rahatsızlıkları 13)Romatizmal hastalıklar(artrit,gut,vb.) 14)Mide
rahatsızlıkları(ülser,gastrit,vb.) 15)Diğer.....

9.Daha önce geçirilen cerrahi

işlemler:.....

.....

.....

10. Kullanılan ilaçlar ve

dozları:.....

.....

.....

.....

.....

11. Uygulanan yara bakımı

tedavileri:.....

.....

.....

.....

12. Sigara içiyor mu? 1)İçiyor (.....yıl/.....adet) 2)Hiç içmedi 3)İçti,Bıraktı(.....ay/yıl)

D. KAN BULGULARI, BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE SİTOKİNLER:**1. Diyet tedavisi öncesi kan bulguları:**

Açlık kan şekeri(mg/dL):.....	Hemoglobin(g/dL):.....
HemoglobinA1c(%):.....	Hematokrit(%):.....
Total kolesterol(mg/dL):.....	Lökosit sayısı:.....
Trigliserid(mg/dL):.....	Trombosit sayısı:.....
ALT(U/L):.....	BUN(mg/dL):.....
AST(U/L):.....	*Üre(mg/dL):.....
GGT(U/L):.....	Kreatinin(mg/dL):.....
ALP(U/L):.....	Sodyum(mEq/L):.....
Albümin(g/dL):.....	Potasyum(mEq/L):.....
CRP(mg/L):.....	Sedimentasyon:.....

2. Diyet tedavisi sonrası kan bulguları:

Açlık kan şekeri(mg/dL):.....	Hemoglobin(g/dL):.....
Total kolesterol(mg/dL):.....	Hematokrit(%):.....
Trigliserid(mg/dL):.....	Lökosit sayısı:.....
ALT(U/L):.....	Trombosit sayısı:.....
AST(U/L):.....	BUN(mg/dL):.....
GGT(U/L):.....	*Üre(mg/dL):.....
ALP(U/L):.....	Kreatinin(mg/dL):.....
Albümin(g/dL):.....	Sodyum(mEq/L):.....
CRP(mg/L):.....	Potasyum(mEq/L):.....
	Sedimentasyon:.....

*Üre değeri BUN'dan çevrilerek hesaplanmakta olup ikisi de aynı değerdir.

3. Diyet tedavisi sürecinde büyüme faktörleri ve sitokinler***1. Tedavi öncesi***

VEGF-A(pg/mL):.....	IL-1β(pg/nL):.....
IGF-1(ng/mL):.....	IL-6(pg/nL):.....

1. Tedavi sonrası

VEGF-A(pg/mL):.....	IL-1β(pg/nL):.....
IGF-1(ng/mL):.....	IL-6(pg/nL):.....

Hasta Takip Formu
06.02.2017 Versiyon No: 02

E. GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI

Tarih:...../...../.....

Öğün	Yemek/besin veya içecek adı	Besinler veya içindekiler	Ölçü	MİKTAR		
				Ağırlık (g)	Artık miktarı (g)	Net Miktar (g)
SABAH						
KUŞLUK						
ÖĞLE						
İKİNDİ						
AKŞAM						
GECE						

F. YARA DEĞERLENDİRMESİ

BATES JENSEN YARA SAPTAMA ARACI

Kullanım talimatı

Genel Rehber:

Aşağıda açıklanmış olan değerlendirme yöntemlerini ve tanımları okuduktan sonra bir yaranın durumunu değerlendirmek için ekteki derecelendirme sayfasını doldurunuz. Haftada bir veya yarada değişiklik olması durumunda değerlendiriniz. Her maddeyi yarayı en iyi tanımlan cevabı seçerek puanlayınız ve puanı, uygun tarihe ait sütuna giriniz. Yarayı, bütün maddeleri puanladıktan sonra, 13 maddenin puanını toplayarak toplam puanı belirleyiniz. Toplam puan YÜKSELDİKÇE, yaranın durumu daha çok kötüleşir. Gidişatı belirlemek için Yara Durum Doğrusu üzerine toplam puanı işaretleyiniz.

Özel talimatlar:

- Büyüklik:** Yara yüzeyinin en uzun ve en geniş yönünü cm olarak ölçmek için cetvel kullanınız, uzunlukla genişliği çarpınız.
- Derinlik:** Bu ek tanımları kullanarak yarada en uygun kalınlığı, derinliği seçiniz.
 - 1 = Doku hasarı oluşmuş, ancak deri yüzeyinde bozulma yok.
 - 2 = Yüzeysel, sıyrık, su dolu kese ya da yüzeysel krater. Hatta deri yüzeyine ve/veya deri yüzeyinden kabarık (örn; hiperplazi)
 - 3 = Bitişigindeki dokunun tünelleşmesi veya tünelleşme olmaksızın derin krater
 - 4 = Nekroza bağlı doku katmanlarının görülmesi mümkün değil
 - 5 = Tendon ve eklem kapsülü dahil destekleyici yapılar
- Kenarlar:** Şu rehberi kullanınız:
 - Belirsiz, yaygın** = Yara sınırları net olarak ayrılamaz.
 - Birleşik/kaynamış** = Yara tabanında kızarıklık olsun veya olmasın, kenarlar ve duvarlar yok, düz
 - Birleşik/kaynamış değil** = Kenarları ve duvarları vardır. Zemin ya da yara yatağı kenarından daha derindedir.
 - Alta kıvrılmış/kalınlaşmış** = Yumuşaktan sertte doğru ve dokundukça esnemektedir.
 - Hiperkeratozis** = Yaranın etrafında veya kenarlarında nasıra benzer doku oluşumu.
 - Fibrotik, skarlaşmış** = Dokununca sert, katı.
- Tünelleşme:** Yara kenarının altına pamuklu aplikatör yerleştirerek değerlendiriniz; herhangi bir güç uygulamadan yaranın içine doğru ilerleyebildiği kadar ilerletin; aplikatörün ucunu kaldırınız, böylece derinin yüzeyinden görülebilir ya da hissedilebilir; yüzeyi bir kalemle işaretleyiniz, deri üzerinde işaretlenen yerden yaranın kenarına kadar olan mesafeyi ölçünüz. İşleme, yara etrafı boyunca devam ediniz. Sonra yaranın yüzde kaçını kapsadığına karar vermeye yardım için pasta şeklinde 4 (%25) kadrana/parçaya bölünmüş, iç içe geçmiş dairelerden oluşan şeffaf metrik ölçümü kullanınız.
- Nekrotik Doku Tipi:** Bu rehberi kullanarak renk, yoğunluk ve yapışkanlığa göre yarada baskın olan nekrotik doku tipini seçiniz.
 - Beyaz/Gri, cansız doku** = Yara açılmadan önce görülebilir. Deri yüzeyi beyaz ya da gridir.
 - Yapışık olmayan, sarı balçık kıvamında** = İnce, mükünöz madde. Yara yatağı boyunca yayılmış; yara kolaylıkla ayrılabilir.
 - Gevşekçe tutunmuş, sarı balçık kıvamında** = Kalın, ayrı ayrı/ tel tel, debris kümeleri; yara dokusuna tutunmuş.
 - Yapışık, yumuşak, siyah eskar** = İyice ıslanmış doku; yara yatağı ya da merkezindeki dokuya kuvvetlice tutunmuş.
 - Sıkıca yapışık, sert/siyah eskar** = Set, kabuklu doku; yaranın yatağına ve kenarlarına kuvvetlice bağlanmıştır (sert kabuk gibi).
- Nekrotik Doku Miktarı:** Yaranın yüzde kaçını kapsadığını belirlemek için pasta şeklinde 4 (%25) kadrana/parçaya bölünmüş, iç içe geçmiş dairelerden oluşan transparan metrik ölçüm rehberini kullanınız.

Hasta Takip Formu
06.02.2017 Versiyon No: 02

7. **Eksuda Tipi:** Bazı pansumanlar sıvı içerdiğinden ya da jel oluşturduğundan yara drenajı ile etkileşebilir. Eksuda tipini belirlemeden önce yarayı normal SF ya da su ile nazikçe temizleyiniz. Bu rehberi kullanarak, renk ve yoğunluğa göre yarada baskın olan eksudayı seçiniz.
- | | |
|----------------------|---|
| Kalın | =Seyrek, parlak kırmızı. |
| Serosangienöz | =Seyrek, sulu, soluk kırmızıdan pembeye. |
| Seröz | = Seyrek, sulu, berrak. |
| Pürülan | = Seyrek ya da kalın/yoğun, mat sarımsı-kahverengiden sarıya. |
| Kirli pürülan | = Kalın, kötü koku ile birlikte mat sarıdan yeşile. |
8. **Eksuda Miktarı:** Eksudanın, pansumanın yüzde kaçını içerdiğini belirtmek için pasta şeklinde 4 (%25) kadrana/parçaya bölünmüş, iç içe geçmiş dairelerden oluşan transparan metrik ölçüm rehberini kullanınız. Bu rehberi kullanınız:
- | | |
|---------------|---|
| Yoktur | = Yara dokuları kurudur. |
| Çok az | = Yara dokuları nemlidir; ölçülebilir eksuda yoktur. |
| Az | = Yara dokuları ıslaktır, yarada nemlilik eşit oranda sağlanmıştır. Pansumandaki drenaj/akıntı ≤%25 (eşit ya da daha az)'ini kapsar. |
| Biraz | = Yaradokuları tamamen ıslaktır; yarada drenaj eşit ya da eşit olmayan oranda dağılmıştır. Pansumandaki drenaj <%25'den >%75'i (26'dan 75'e kadar) kapsar. |
| Fazla | = Yara dokuları sıvıda yıkanmıştır; drenaj rahatça izlenebilir; yarada drenaj eşit veya eşit olmayan oranlarda dağılmıştır; pansumandaki drenaj %75'inden fazlasını kapsar. |
9. **Yaranın Etrafındaki Deri Rengi:** Yara kenarında 4 cm içindeki dokuları değerlendiriniz. Mor ton ya da normal etnik deri renginin koyulaşmasına bağlı, koyu derili kişiler "parlak kırmızı" ve "koyu kırmızı" renkleri gösterir. koyu derili kişilerde iyileşme olduğunda yeni der pembe ve hiç koyu olmayabilir.
10. **Periferik Doku Ödemi ve Endurasyon:** Yara kenarında 4 cm içindeki dokuları değerlendiriniz. Gode bırakmayan (çukurlaşmayan) ödem deride parlak ve gergin olarak ortaya çıkar. Dokulara bir parmakla aşağıya doğru kuvvetlice bastırarak ve 5 saniye bekleyerek gode bırakan ödemi tanımlayınız, baskının kaldırılmasıyla doku önceki pozisyonuna gelmez ve çukurluk oluşur. Endurasyon; dokuların sınırlarında anormal sertliklerdir. Nazikçe doku sıkıştırılarak/çimdiklenerek değerlendirilir. Endurasyon sonucunda dokular sıkılaştırılmaz. Ödem veya enddurasyon yaranın ne kadar ötesine uzadığını belirlemek için transparan metrik ölçüm rehberini kullanınız.
11. **Granülasyon Dokusu:** Granülasyon dokusu, tam kalınlıktaki yaraları doldurmak için küçük kan damarlarının ve bağ dokusunun gelişmesidir. Doku; berrak, kırmızı, parlak, kadife görünümünde ve granüler olduğunda sağlıklıdır. Zayıf vasküler destek, soluk pembe veya solukluktan donuklaşmaya kadar değişen, koyu kırmızı renkte görünür.
12. **Epitelizasyon:** Epitelizasyon, epidermal yüzeyinde yeniden oluşması sürecidir ve deri pembe ya da kırmızı gibi görünür. Kısmi kalınlıktaki yaralarda, yara kenarlarında olduğu kadar yara yatağı boyunca da oluşabilir. Tam kalınlıktaki yaralarda sadece kenarlarda oluşur. Yara içine epitelyal dokunun uzadığı mesafeyi ölçmek ve yarada kapladığı yüzeyi belirlemek için pasta şeklinde 4 (%25) kadrana/parçaya bölünmüş, iç içe geçmiş dairelerden oluşan transparan metrik ölçüm rehberini kullanınız.

Hasta Takip Formu
06.02.2017 Versiyon No: 02

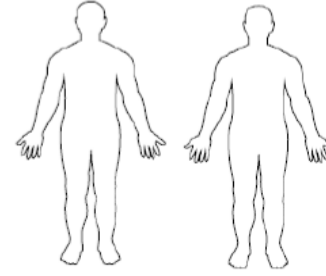
BATES-JENSEN YARA SAPTAMA ARACI

İSİM

Yara durumunu değerlendirmek için puanlama sayfasını doldurunuz. Her maddeyi, yarayı en iyi tanımlayan cevabı seçerek puanlayınız ve puanı uygun tarihe ait sütuna giriniz.

Yeri: Anatmik bölge. Beden şeması üzerindeki alanı işaretlemek için "X" işaretini kullanınız, bölgeyi tanımlamak için sağ (Sğ) veya sol (Sl) kısımları daire içine alınız.

_____ Sakrum&koksiks _____ Ayak bileği laterali
_____ Torakanter _____ Ayak bileği mediali
_____ İskial tüberositler _____ Topuk
_____ Diğer



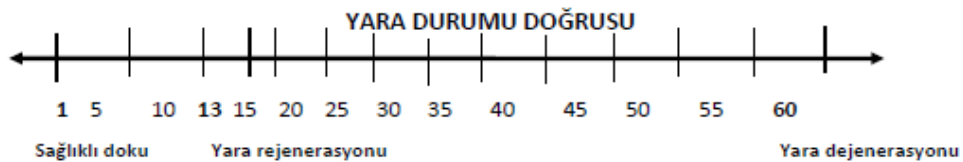
Şekli: Tamamen yara örüntüsündeki çevre ve derinliğini gözlemleyerek değerlendiriniz. Uygun tanımı yuvarlak içine alınız ve tarih yazınız.

_____ Düzensiz _____ Dikey ya da yatay
_____ Oval/daire _____ Kayık/kâse şeklinde
_____ Kare/dikdörtgen _____ Kelebek şeklinde _____ Diğer

Madde	Değerlendirme	Tarih Puan	Tarih Puan
1. Büyüklük	1= Uzunluk x genişlik <4 cm ² 2= Uzunluk x genişlik 4-16 cm ² 3= Uzunluk x genişlik 16,1-36 cm ² 4= Uzunluk x genişlik 36,1-<80 cm ² 5= Uzunluk x genişlik >80 cm ²		
2. Derinlik	1= Sağlam deride beyazlaşmamış/solmamış eritem 2= Epidermis ve/veya dermisi içeren kısmi kalınlıkta deri kaybı 3= Subkutan dokunun hasarını ya da nekrozunu içeren tam kalınlıkta deri kaybı; derinlemesine ilerleyebilir ancak fasiayı içermez ve/veya kısmi ve tam kalınlıkta deri kaybı vardır ve/veya doku katmanları granülasyon dokusu ile örtülmüştür. 4= Nekrotik dokularla örtülmüştür. 5= Geniş yıkımlı, doku nevrozu ya da kas, kemik/destek yapılar ile birlikte tam kalınlıkta deri kaybı vardır.		
3. Kenarlar	1= Belli belirsiz, yaygın, net olarak görülmez. 2= Belirgin, sınırları açıkça seçilir, yara tabanıyla bağlantılıdır. 3= Sınırları oldukça belirgindir, yara tabanıyla bağlantılı değildir. 4= Sınırları oldukça belirgindir, yara tabanıyla bağlantılı değildir, kalınlaşmış ve alta kıvrılmıştır. 5= İyi bir biçimde tanımlanır, fibrotik, skarlaşmış ve hiperkeratotiktir.		
4. Tünelleşme	1= Yoktur 2= Herhangi bir alanda 2 cm'den fazla tünelleşme vardır. 3= Yara kenarlarının %50'den azını kapsayan 2-4 cm tünelleşme vardır. 4= Yara kenarlarının %50'den fazlasını kapsayan 2-4 cm tünelleşme vardır. 5= 4 cm'den fazla ya da herhangi bir alanda tünelleşme vardır.		
5. Nekrotik doku türü	1= Görünmüyor. 2= Yapışkan olmayan sarı balçık kıvamında ve/veya beyaz/gri, cansız doku. 3= Yara tabanına gevşek olarak tutunmuş, sarı balçık kıvamında dokunur. 4= Yara tabanına yapışık, yumuşak, siyah eskardır 5= Yara tabanına sıkıca yapışık, sert, siyah eskardır.		
6. Nekrotik doku miktarı	1= Görünmüyor. 2= Yaranın %25'inden azını kapsamaktadır. 3= Yaranın %25-%50'sini kapsamaktadır. 4= Yaranın %50-%75'ini kapsamaktadır. 5= Yaranın %75'inden fazlasını kapsamaktadır.		

Hasta Takip Formu
06.02.2017 Versiyon No: 02

Madde	Değerlendirme	Tarih Puan	Tarih Puan
7. Eksuda tipi	1= Yok. 2= Kanlı 3= Serosaringeöz, seyrek, sulu, soluk kırmızı/pembe 4= Seröz: Seyrek, sulu, temiz 5=Pürülan: Seyrek ya da kalın, opak, bronz/sarı renkli, kokulu ya da kokusuz		
8. Eksuda miktarı	1= Yok, kuru yara. 2= Çok az eksuda var ya da yara nemli fakat gözle görülür eksuda yok. 3= Az 4= Biraz var 5= Fazla		
9. Yaranın etrafındaki derinin rengi	1= Pembe ya da etnik grup için normal. 2= Parlak kırmızı ve/veya dokunmakla beyazlaşan renkte 3= Beyaz ya da gri soluk ya da hipopigmente 4= Koyu kırmızı ya da mor ve/veya beyazlaşmayan renkte 5= Siyah ya da hiperpigmente		
10. Periferik doku ödemi	1= Ödem ya da şişme yok. 2= Yara etrafında 4 cm'den az, çukur oluşturmayan ödem 3= Yara etrafında 4 cm'den fazla, çukur oluşturmayan ödem 4= Yara etrafında 4 cm'den az, çukur oluşturan ödem 5= Yara etrafında 4 cm'den fazla, çukur oluşturan ödem ve/veya hışırtı (krepitus)		
11. Periferik doku endurasyonu	1= Yok. 2= Yara çevresinde 2cm'den fazla sertleşme 3= Yara çevresinin %50'sinden az, 2-4 cm genişliğinde sertleşme 4= Yara çevresinin %50'sinden fazla, 2-4 cm genişliğinde sertleşme 5= Yara çevresinin herhangi bir bölgesinde 4 cm'den fazla genişlikte sertleşme		
12. Granülasyon dokusu	1= Deri bütünlüğü bozulmamış veya kısmi kalınlıkta yara 2= Parlak, biftrek renginde, yaranın %75-100'ünü dolduran ve/veya aşırı büyüyen doku 3= Parlak, kırmızı renkte, yaranın %25-75'ini dolduran doku 4= Pembe ve/veya mat, koyu kırmızı ve/veya yaranın %25'ine eşit ya da daha azını dolduran doku 5= Granülasyon dokusu yok		
13. Epitelizasyon	1= Yaranın %100'ü kaplanmış, yara yüzeyi sağlam. 2= Yaranın %75-100'ü kaplanmış ve/veya epitel doku 0.5 cm'den daha fazla yara yatağı içine uzanmakta 3= Yaranın %50-75'i kaplanmış ve/veya epitel doku 0.5 cm'den daha az yara yatağı içinde ilerlemiş 4= Yaranın %25-50'si epitel doku ile kaplanmış. 5= Yaranın %25'inden azı epitel doku ile kaplanmış.		
TOPLAM SKOR			
İMZA			



Toplam puanı "Yara Durumu Doğrusu" üzerinde X işareti koyarak belirtiniz ve tarihi de çizginin altına yazınız. birden fazla puanları ise yaranın rejenerasyonu veya dejenerasyonunu bir bakışta görmek için tarihleri ile birlikte işaretleyiniz.

F. BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tarih:...../...../.....

NRS-2002 (Nutritional Risk Screening)

Tarama		Hastalığın Şiddeti (gereksinimlerde artış)	
Nütrisyon Durumundaki Bozulma		Hastalığın Şiddeti (gereksinimlerde artış)	
Yok Skor 0	Normal nütrisyon durumu	Yok Skor 0	Normal besinsel gereksinimler
Hafif Skor 1	3 ayda > %5 kilo kaybı ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	Hafif Skor 1	Kalça kemiğinde kırık* Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: siroz*, KOAH*, kronik hemodiyaliz, diabet, onkoloji
Orta Skor 2	2 ayda > %5 kilo kaybı ya da BKİ 18.5 – 20.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50'si	Orta Skor 2	Majör abdominal cerrahi*, İnme*, Şiddetli pnömoni, hematolojik malignite
Şiddetli Skor 3	1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) ya da BKİ <18.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0-25'i	Şiddetli Skor 3	Kafa travması*, Kemik iliği transplantasyonu*, Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)
Skor:	+	Skor	= Toplam skor
Yaş	>70 yaş ise toplam skora 1 ekle		= yaşa uyarlanmış toplam skor
Skor >3: Hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon planı başlatılır			
Skor <3: haftada bir taranmalı. Eğer majör operasyon planı varsa yine bir nütrisyon planı geliştirilmelidir			

NRS-2002 varolan randomize klinik çalışmalara dayanmaktadır. *işaretli tanısı olan hastaların kategorizasyonunu doğrudan destekleyen bir çalışma var.
İtalik gösterilen tanımlar yanda verilen prototiplere dayanmaktadır.
Nütrisyon riski, o andaki nütrisyon durumu ve bunun stres metabolizması nedeniyle artan gereksinimlere bağlı olarak bozulması riski şeklinde tanımlanır.

Nütrisyon destek planı şu hastalarda endikedir:

(1) şiddetli malnütrisyon (skor = 3), ya da (2) ağır hasta (skor = 3) ya da (3) orta derecede malnütrisyon + hafif hasta (skor 2+1) ya da (4) hafif malnütrisyon + orta derecede hasta (skor 1+2)

Hastalığın derecesine ilişkin prototipler:

Skor=1: kronik hastalığı olup komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatan bir hasta. Halsiz – düşük durumdadır ancak düzenli olarak yataktan kalkabilir. Protein gereksinimleri artmıştır ancak oral diyet ya da suplemanlarla karşılanabilir.
Skor=2: majör abdominal cerrahi gibi bir hastalık nedeniyle yatağa bağlı bir hasta. Protein gereksinimleri yüksek, klinik beslenme yöntemleri gerekli ve bu sayede açıkları kapatılabiliyor
Skor=3: ventilasyon desteği altındaki yoğun bakım hastası. Protein gereksinimleri yüksek ve klinik beslenme yöntemleriyle karşılanamıyor. Protein yıkımı ve azot kaybı giderilebiliyor.

H. YARA DOKU KÜLTÜRÜ SONUÇLARI**1) Direkt Mikroskopi***x100 büyütme ile her alanda*

TARİH/...../...../...../.....
Epitel hücresi		
Polimorf nüveli lökositler (PNL)		

x1000 büyütme ile boyalı preparatın incelenmesinde;

TARİH/...../...../...../.....
Mikroorganizma		

2) Antibiyotik duyarlılığı

Antibiyotik Adı (TEDAVİ ÖNCESİ)	Antibiyotik Adı (TEDAVİ SONRASI)
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli
..... 1) Duyarlı 2) Dirençli 1) Duyarlı 2) Dirençli

3) Kullanılan antibiyotikler ve dozu.....

.....

.....

.....

.....

EK-4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF)
06.03.2017 Versiyon No: 03

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ.

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa araştırmacıya sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. **Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır.** Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebileniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce araştırmacı size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

1. Araştırmanın Adı:

Diyabetik Ayak Ülseri Tanısı İle Negatif Basıncı Yara Tedavisi Uygulanan Hastalara Verilen Oral Beslenme Takviyesinin Beslenme Durumu Ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

2. Araştırmanın Amacı:

Araştırmamızda diyabetik ayak yarası bulunan hastalara ağızdan verilecek olan beslenme takviyesinin beslenme durumu ve yara iyileşmesi üzerine etkisi incelenecektir. Bu araştırmada amacımız diyabetik ayak yaraları için gördüğünüz tedavi sürecinde, diyabette uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin yanı sıra bu beslenme takviyesinin yara iyileşmesi sürecini hızlandırıp hızlandırmadığının kontrol edilmesidir.

3. Araştırmanın Süresi:

Araştırmanın süresi dört haftadır.

4. Katılımcı sayısı:

Katılması beklenen gönüllü sayısı 40 kişidir.

5. Araştırmaya katılma koşulları:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nin Periferik Damar Cerrahisi Kliniği'nde yatarak tedavi gören ve negatif basıncı yara tedavisi uygulanan, diyabetik ayak yarası bulunan, hastanede diyabetik diyet alan, 18 yaş üzerindeki hastalar.

6. İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Araştırma boyunca hastanede yatarken aldığınız tedavileri aynı şekilde sürdürmeye devam edeceksiniz. Sizleri rastgele iki gruptan birine dâhil edeceğiz. Birinci gruba yalnızca hastanede standart olarak uygulanan diyet tedavisi vereceğiz. İkinci gruba ise standart diyet tedavisi ile birlikte günde 2 sefer ağızdan beslenme takviyesi vereceğiz. Standart diyet tedavisinin yanında verilecek olan ağızdan beslenme takviyesi paket içerisinde toz şeklindedir. Bir paketi yaklaşık 1-1,5 su bardağı suyla karıştırılıp içilerek tüketilmektedir. Her iki grupta da hastanın kan bulguları, yara doku kültürleri ve araştırma amacıyla bakılan bazı kan göstergelerinin müdahale öncesi ve sonrasında karşılaştırmasını yaparak ağızdan beslenme takviyesinin yara iyileşmesinde etkinliğinin olup olmadığını değerlendireceğiz. Beslenme ve yara iyileşmesi durumunu diyet tedavisi öncesi ve sonrasında bazı

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF)
06.03.2017 Versiyon No: 03

değerlendirme ölçekleri ile hesaplayacağız. Size beslenme tedavisinde verilecek olan besinler hastane mutfağında hazırlanacak ve servis edilecektir.

Günlük enerji ve besin ögesi gereksiniminizi yaşınız, boy ve vücut ağırlığı değerleriniz ile cinsiyetiniz göre hesaplayacağız. Beslenme tedavinizde vereceğimiz yiyecekleri bu hesaplamalara göre ayarlayacağız. Vücut ağırlığı ölçümlerinizi sabah aç karnına, hafif giysilerle tartarak kaydedeceğiz. Boy uzunluğunuzu ise ayakta dik durarak, topuklar birbirine bitişik ve başınız dik bir şekilde ölçeceğiz. Beslenme alışkanlıklarınızı saptamak için hangi besinleri ne sıklıkla tükettiğinizi öğrenecek ve hastanede alacağınız beslenme tedavisi konusunda size eğitim vereceğiz. Tetkik ve tedaviniz dışında yalnızca bu araştırmada kullanılmak üzere sizden diyet tedavisi öncesi ve sonrasında bir tüp (yaklaşık bir çay kaşığı kadar) kan alınacaktır. İşlem yapıldığı sırada diğer kan alma işlemlerinde olduğu şekilde bir miktar canınız acıyabilir ve cildinizde morarma görülebilir.

7. Katılımcının sorumlulukları:

Bu çalışmada tarafınızdan istenen a) Hastanede diyet tedavisinde ana öğün ve ara öğünlerde verilen yiyeceklerin tamamını yemeniz b) Kesinlikle hastane dışından (**hastane kantini de dahil**) yiyecek tüketmemenizdir (**Su ve şekersiz çay dışında**).

8. Araştırmadan beklenen olası yararlar:

Yeterli ve dengeli beslenme yara iyileşmesinde önemli bir yere sahiptir. İyileşmeyen yaraları olan hastalarda beslenme yetersizliği daha sık görülür. Beslenme yetersizliği aynı zamanda yara iyileşme sürecini geciktirir. Beslenme tedavisine ek olarak verilen ürünün içerisinde etken madde olarak 7,4 g arginin, 7,4 g glutamin ve 1,3 g hidrosimetilbütirat adlı besin ögeleri bulunmaktadır. Arginin, yara iyileşmesinde rol oynayan proteinlerin oluşumuna ve damar genişlemesine katkıda bulunarak dokuları besler. Glutamin, hücrelerin bölünerek çoğalmasını sağlayarak iyileşme sürecini hızlandırır. Hidrosimetilbütirat ise vücutta kas erimesini engelleyerek arginin ve glutamin ile birlikte yara iyileşmesine olumlu etki etmektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak ürünün yara iyileşmesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Araştırmamız yalnızca bilimsel araştırma olup gönüllünün doğrudan yarar görmesi ya da tedavi seyrinin değişmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar sizin gibi tanı almış diğer hastaların tedavisinin planlanmasında katkı sağlayacaktır.

9. Araştırmadan kaynaklanabilecek olası riskler:

Beslenme tedavisinin herhangi bir yan etkisi ve zararı bulunmamaktadır. Vereceğimiz ürünün ise ishal veya kabızlık haricinde herhangi bir yan etkisine rastlanmamıştır. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

10. Araştırma dışı bırakılma koşulları:

Uygulanan diyet tedavisinin gereklerini yerine getirmemeniz veya aksatmanız (verilen yemekleri eksik/fazla yeme, dışarıdan yemek yeme, ağızdan beslenme takviyesini eksik/fazla içme, ara öğünleri atlama,vb.), araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız (bulantı, kusma, ishal, kabızlık, vb.) gibi nedenlerle araştırmacı sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

11. Araştırmanın Yapılacağı Yer:

Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Yara Bakım Ünitesi

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF)
06.03.2017 Versiyon No: 03

12. Araştırmaya Katılan Araştırmacılar:

- **Sorumlu Araştırmacı:** Prof. Dr. Hakan UNCU- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı Öğretim Üyesi/Yara Bakım Ünitesi Sorumlusu
- **Yardımcı Araştırmacı:** Uzm. Dr. Ömer Arda ÇETİNKAYA- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı Uzmanı
- **Yardımcı Araştırmacı:** Doç. Dr. Ebru US- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı Sorumlusu
- **Yardımcı Araştırmacı:** Uzm. Dyt. Duygu PEKMEZCİ- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi – Diyetisyen
- **Araştırma Hemşiresi:** Hem. Cemile SAZAK- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Yara Bakım Ünitesi Sorumlusu
- **Akademik Danışman:** Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU- Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

13. Araştırmadaki masraflar:

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

14. Araştırmada iletişim kurulacak kişi(ler):

Uygulama süresince, araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız (bulantı, kusma, ishal, kabızlık, vb.) için;

Uzm. Dyt. Duygu PEKMEZCİ 'ye ulaşabilirsiniz.

Katılma ve Çıkma:

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Gizlilik:

Hastalara ait olan dosya protokol numaraları ile sistem üzerinden veriler toplanarak çalışmaya dahil edilecek, çalışmaya dahil olan hastaların her birine ayrı kod verilecektir. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF)
06.03.2017 Versiyon No: 03

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

“Diyabetik Ayak Ülseri Tanısı İle Negatif Basıncılı Yara Tedavisi Uygulanan Hastalara Verilen Oral Beslenme Takviyesinin Beslenme Durumu Ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi” adlı çalışmada bahsi geçen kan bulguları ve yara kültürü örneklerinin gelecekteki kullanımına dair:

- “İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.” ve/veya
- “Sadece bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.” ve/veya
- “Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum (Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum.)”

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Tel:

Tarih(gün/ay/yıl): / /

Gönüllü yakını(kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Tel:

Tarih(gün/ay/yıl): ... / ... /

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):... / ... /

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise mutlaka araştırmacı tarafından saklanacaktır.

EK-6: Tez Çalışması Orjinallik Raporu

DIYABETİK AYAK ÜLSERİ TANISI İLE NEGATİF BASINÇLI YARA TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARA VERİLEN ORAL BESLENME TAKVİYESİNİN BESLENME DURUMU VE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 12	% 3	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	% 1
6	acikerisim.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
7	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Duygu Pekmezci
Ödev başlığı: Tez Deneme
Gönderi Başlığı: DİYABETİK AYAK ÜLSERİ TANISI İLE NEGATİF BASINÇLI YARA T...
Dosya adı: tez_tamam_savunma_sonras_d_zeltme_EN_SON_HAL_-_Kopy...
Dosya boyutu: 9.26M
Sayfa sayısı: 180
Kelime sayısı: 37,275
Karakter sayısı: 262,276
Gönderim Tarihi: 22-Ara-2022 02:25ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1985833442



9. ÖZGEÇMİŞ