

Diabetes Mellitusun Deri Bulguları ve Diabetik Ayak

CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF DIABETES MELLITUS AND DIABETIC FOOT

Erdoğan TERZİ*, Yavuz PEKSARI**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Diabetes mellitus (DM), yüksek serum glukozu ve karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında değişikliklerle karakterize sık görülen endokrinolojik bir hastalıktır. Diabetik hastaların yaklaşık %30-71'inde deri bulguları gelişmektedir. Bu yayında diabetes mellitusun kutanöz belirtisi olarak kabul edilen hastalıklar, diabetik ayak ve kutanöz infeksiyonlar gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, Deri

T Klin Dermatoloji 2003, 13:50-60

Summary

Diabetes mellitus (DM) is a common endocrine disorder characterized by a high serum glucose level and disturbances of carbohydrate, protein and lipid metabolism. Skin findings develop in about %30- 71 of diabetic patients. In this article, disorders regarded as cutaneous markers of diabetes mellitus, diabetic foot and cutaneous infections is reviewed.

Key Words: Diabetes mellitus, Skin

T Klin J Dermatol 2003, 13:50-60

Diabetes Mellitusun Deri Bulguları

Diabetes mellitus (DM); pankreastan salgılanan insülin hormonunun eksikliği veya etkisizliği nedeniyle ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki değişikliklerle karakterize metabolizma hastalığıdır.

En sık görülen endokrin ve metabolizma hastalığı olan DM dünya popülasyonunun yaklaşık %4'ünde görülmektedir (1). National Diabet Data grubu tarafından DM'un 4 majör tipi tanımlanmıştır (2).

1. Tip I DM (IDDM): İnsulinopeni, ani klinik başlangıç ve ketoasidoza yatkınlık ile karakterizedir. Yaşam boyu insülin tedavisi gerekmektedir. Günümüzde Tip I DM'un patogenezinde 3 teori bulunmaktadır.

- Genetik yatkınlık: Hastaların %95'inde HLA DR 3 veya DR 4 histokompatibilite antijenleri ekspres olmaktadır (3).
- Çevresel faktörler: Coksaki B4, Rubella, Kabakulak, Ebstein Barr Virus ve Citomegalovirüs infeksiyonları gibi viral

infeksiyonların DM'u tetikleyici rolleri bulunmaktadır (4).

- Otoimmünite: Sitoplazmik islet- hücre antikorları ve diğer otoantikörlerin varlığı tespit edilmiştir. Tip I DM'lu hastalarda pankreastaki β hücrelerinde destrüksiyon, IL-2 yapımında defekt saptanmıştır (4).

2. Tip II DM (NIDDM): Uzun süre asemptomatik seyrederek. İnsülin rezistansı nedeniyle düşük, normal veya artmış insülin düzeyi görülebilir. Tip II DM obezlerde daha sık görülmektedir. NIDDM'da ketoasidoz oldukça nadirdir.

3. Gestasyonel Diabet: Gebelik sırasında oluşan anormal glukoz tolerans testi ile karakterizedir. Gestasyonel diabet postpartum dönemde düzelebilir veya devam edebilir.

4. Bozulmuş Glukoz Toleransı: Bu gruptaki hastaların plazma glukoz seviyeleri normal ve diabetik hastaların plazma glukoz seviyeleri arasında bulunmaktadır. Glukoz toleransı bozulmuş hastalarda mikrovasküler ve kardiyovasküler risk artmaktadır (4).

Diabetik hastaların %30-71'inde diabetes mellitus ile ilişkili deri bulguları görülmektedir (1). Tip I ve tip II DM olan hastalarda deri bulgularının prevalansı arasında fark bulunmamaktadır. Tip II DM'lu olgularda deri enfeksiyonlarının, tip I DM'lu olgularda ise otoimmün tip deri lezyonlarının daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Tip II Diabetes mellitustaki infeksiyöz lezyonların daha sık görülmesinin nedeninin, kötü metabolik kontrol ve yüksek Hemogloblin A1c düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5). DM'un deri bulguları 4 ayrı katagoride sınıflandırılmaktadır.

1. Diabetes mellitus ile ilişkili deri hastalıkları
2. Kutanöz enfeksiyonlar
3. Diabetes mellitusun komplikasyonlarına bağlı gelişen deri bulguları
4. Diabetes mellitusun tedavisi sırasında gelişen deri lezyonları

Diabetes Mellitus İle İlişkili Deri Hastalıkları

DM ile ilişkili deri hastalıkları Tablo 1'de özetlenmektedir.

Nekrobiozis Lipoidika

Diabetes mellitusun kutanöz markeri olarak kabul edilen nekrobiozis lipoidikanın diabetes mellituslu olgulardaki insidansı %0,3- 1,6 arasındadır. Nekrobiozis lipoidika (NL) bulunan 171 hastanın %60'ında DM, %20'sinde glukoz intole-

ransı veya ailede diabet hikayesi bulunduğu gösterilmiştir (6). NL olgularının yaklaşık 1/3'ünde diabetes mellitus bulunmamaktadır. Bu diabetes mellitus bulunmayan olguların yaklaşık %90'ında sonuçta DM, glukoz intoleransı gelişmektedir. Nondiabetik NL olguları daima DM açısından değerlendirilmelidir. NL lezyonlarının ortaya çıkmasından yıllar sonra DM gelişebilmektedir (1).

NL genellikle 3. ve 4. dekatlarda ortaya çıkmaktadır ve kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülmektedir. Karakteristik lezyonlar pretibial bölgede eritematöz plaklar şeklinde başlar. Lezyonlar yavaş olarak büyürler ve geniş plaklar halini alırlar. Lezyonlar deprese, sarı- kahverengi renktedir ve ortalarında telenjiektaziler bulunmaktadır. Lezyonlar soliter veya multiple olabilir ve %85-90 oranında alt ekstremitede yerleşirler. Pretibial bölgedeki lezyonların yaklaşık 1/3'ünde minör travmalar sonucunda ülserasyon gelişmektedir. Histolojik olarak epidermal atrofi, dermiste kollajende dejeneratif değişiklikler görülmektedir. Dejeneratif kollajen demetleri çevresinde histiositik palizatlanma ile az miktarda musin depositi görülür. Retiküler dermiste sklerotik ve obliteratif granülamatöz değişiklikler vardır. Üst dermisdeki yağ depositleri lezyonların sarı renkte görünmesine neden olmaktadır. Adneksiyal yapılarda sekonder olarak destrüksiyon görülmektedir (7,8).

Tablo 1. Diabetes mellitus ile ilişkili deri hastalıkları

Hastalık	İnsidans(%)	Patogenezis
Nekrobiozis Lipoidika	0.3	Mikroanjiopati, nöropati
Diabetik Dermopati	30- 60	Mikroanjiopati
Diabetik Bül	Nadir	
Diabetik Kalınlaşmış Deri		
Skleroderma benzeri deri lezyonları	30 (IDDM)	Mikroanjiopati, nöropati
Skleredema adultorum	3	Bilinmiyor
Jeneralize kalınlaşmış deri	20- 30	Mikroanjiopati
Akantozis Nigrikans	Yaygın	İnsülin reseptör defekti ve hiperinsülinizm
Yellow Skin	-	Serum karoten seviyesinin artışı, kollajenin nonenzimatik glukolizasyonu
Kyrle Hastalığı	-	Kollajen ve elastinin lökositler tarafından enzimatik olarak parçalanması
Pigmente purpurik dermatoz	-	Mikroanjiopati
Oral lökoplaki	6.2	Bilinmiyor
Oral liken planus	1	Bilinmiyor

NL patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Diabetik mikroangiopati ve nöropati kollajenin nekrobiozisine katkıda bulunmaktadır. NL, DM'un diğer kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, nörolojik disfonksiyon ile birlikte görülebilmektedir (9,10). NL nötrofilik vaskülit olarak başlamaktadır. Bilinmeyen bir uyarı immunolojik reaksiyonları tetikleyerek nekrobiozis lipoidikaya neden olabilmektedir. İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler veya hasarlanmış endotelial hücrelerden doku faktörleri konnektif doku matriksinde dejenerasyona neden olabilir ve fibroblastlardan kollajen sentezini azaltabilir (11).

NL'da perilezyoner damar duvarlarında Ig M, C 3, fibrin, Ig G ve Ig A gibi immunreaktanların tespit edilmesi immunolojik reaksiyonun patogenezi de rolü olduğunu düşündürmektedir (12). Ek olarak travmanın NL'in patogenezi de rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Tedavi genellikle konservatifdir. Travma sonrası lezyonlarda ülserasyon ve kanama görülmesi nedeniyle travmadan korunma önem taşımaktadır. Topik kortikosteroidler, intralezyoner triamsinolon asetonid enjeksiyonları uygulanabilir. Sistemik kortikosteroidler (13,14), aspirin (15), dipridamol (16), pentoksifilin (17) ve deri greftlerinin NL tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir. Ülsere lezyonlar için lokal yara bakımı yapılmalıdır. Hidrokolloid oklüzif sargılar kullanılması önerilmektedir. Olguların yaklaşık %13- 19'unda lezyonlar 6- 12 yıl içinde spontan olarak gerileyebilmektedir (4).

Granuloma Annulare

Granuloma annularenin klasik ve en sık görülen formu olan lokalize tip granuloma annulare ortası soluk anuler papüller ve plaklarla karakterizedir. Lezyonlar el ve ayakların dorsal ve lateral yüzünde yerleşir. Granuloma annulare asemptomatik, kendini sınırlayan, benign bir dermatozdur. Daha az sıklıkla generalize, multiple, perforating ve subcutan formları da görülebilir (13). Generalize granuloma annularede multiple klasik lezyonlar görülebilir veya el bilekleri, boyun, gövde ve bacaklarda çok sayıda simetrik deri renginde papüller vardır.

Bir yayında 1100 granuloma annulare olgusunun yaklaşık 120'sinde DM ile birliktelik gösterildiği bildirilmiştir. Daha sık olarak dissemine ve perforating granuloma annulare olgularında DM ile birliktelik tespit edilmektedir (18).

Granuloma annularenin tüm formlarında üst ve orta dermiste kollajenin fokal dejenerasyonu ile kollajen demetlerinin çevresinde histiositik palizatlanma ve çok miktarda musin birikimi görülmektedir (1,13).

Granuloma annularenin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Migrasyonu inhibe eden faktörün seviyelerinde yükselmesinden dolayı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunun granuloma annularenin patogenezi de etkili olabileceği düşünülmektedir. Dermisdeki kollajen demetleri arasındaki lenfositlerden salgılanan toksik lizozomal enzimler kollajen ve elastin dejenerasyonuna neden olur (19).

Lokal lezyonlarda spontan düzelme görülebilir ancak rekürrensler sıklıktır. Wells ve Smith'in bir serisinde olguların %50'sinde 2 yıl içinde spontan remisyon saptandığı bildirilmektedir (19).

Granuloma annularenin tedavisi Nekrobiozis Lipoidika ile aynıdır. Generalize granuloma annulare tedavisinde isotretinoin ve PUVA'nın etkili oluğuna dair yayınlar bulunmaktadır (20,21).

Diabetik Dermopati

Diabetik dermopati DM'un en sık görülen deri belirtisi olarak kabul edilmektedir (4). Diabetik dermopati diabetik hastaların yaklaşık %12,5- 70'inde görülmektedir. Sık olarak geriatrik erkek hastalarda gelişmektedir. Bir çalışmada yüksek Hb A1c düzeyi ile korelasyon bildirilmesine karşılık kan glukoz regülasyonu ile ilişkili olmadığı görüşü hakimdir (1).

Bacakların ön ve yan yüzünde 0,5- 1 cm çapında kırmızı renkte maküler lezyon olarak başlar. Daha sonra hiperpigmente atrofik maküler lezyonlara dönüşürler. Lezyonlar genellikle irregüler sınırlı, çok sayıda oval veya yuvarlak olup, bilateral ve asimetric dağılım gösterirler. Lezyonlar asemptomatiktir ve spontan olarak gerileyebilir.

Diabetik dermopatinin diabetik mikroanjyopati sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir. Mekanik travma veya infeksiyonlar başlatıcı faktör olabilmektedir. Histopatolojisinde epidermal atrofi ile beraber dermisdeki yüzeysel küçük damarlarda kalınlaşma, hemoraji ve hemosiderin depositleri görülür (22).

Tedavi gerektirmez. Travmadan korunma önerilmektedir.

Diabetik Bül (Büllozis Diabetikorum)

Diabetik bül, diabetik hastaların %0,5'inde ortaya çıkan yaygın olmayan bir tablodur. Erkeklerde daha sık görülmektedir ve genellikle uzun süreli ve nöropatisi bulunan diabetik hastalarda geliştiği belirtilmektedir. Lezyonlar genellikle el ve ayaklarda ortaya çıkar. Klasik olarak el ve ayakların dorsal yüzü, ön kol veya alt ekstremitede spontan olarak geniş büllöz lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Büllöz lezyonlar bilateral yerleşimli, 0,5- 5 cm çapında ve gergin özelliktedir (1).

Histopatolojik olarak 3 tip diabetik bül bulunmaktadır. Büller intraepidermal, dermo-epidermal bileşke ve dermo-epidermal bileşkenin altına yerleşim gösterebilirler. Epidermal ve dermo-epidermal bileşke yerleşim gösteren büller skar bırakmadan iyileşir. Dermo-epidermal bileşkenin altında yerleşen büller skar bırakarak iyileşir. Etiyolojisi bilinmemektedir ancak bir yayında tip I DM olan hastalarda dermo-epidermal adezyondaki zayıflaması sonucunda büllöz lezyonların geliştiği bildirilmektedir (23).

İyileşme genellikle skar bırakmadan ve 2- 5 hafta içinde gerçekleşir. Nüks gösterebilmektedir. Tedavisinde büller aspire edilmeli ve lokal yara bakımı yapılmalıdır.

Diabetik Deri Kalınlaşması

Diabetiklerde deri diabetik olmayanlara göre daha kalındır. Bir çalışmada tip I DM olguların ön kol bölgesinde deri kalınlığının diabetik olmayan kontrol grubuna göre daha kalın olduğu ışık mikroskopisiyle gösterilmiştir (24). Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Kollajenin nonenzimatik glukozilasyon sonucu kollajen daha az soluble hale gelir, polyol birikimine bağlı olarak kollajen de-

metlerinde kalınlaşma meydana gelir. Albuminin nonenzimatik glukozilasyonu endotel hücrelerinde ekstrasvazyonuna neden olarak diabetik mikroanjyopatinin patogeneze katkıda bulunmaktadır (4).

Diabetik kalınlaşmış derinin 3 formu bulunmaktadır.

1. Skleroderma benzeri deri lezyonları (Waxy Skin, Stiff Joints)
2. Skleredema adultorum
3. Ölçülebilir deri kalınlaşması

Skleroderma benzeri deri lezyonları tip I DM'u olan 3 erişkin hastada katı eklem ve eklem üzerindeki deride kalınlaşma saptanmıştır. Geniş bir seride tip I DM bulunan hastalarda %30 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Skleroderma benzeri deri bulguları tip I DM hastalarının yaklaşık %8- 50'sinde tanımlanmıştır ve mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (25). Skleroderma benzeri deri lezyonları tipik olarak 5 . parmakta başlar ve radyal olarak yayılır. İnterphalangeal, metakarpo-phalangeal ve geniş eklemleri etkiler. Bu bulguların sıklığı diabetin süresi ve yaş ile artar.

Skleredema adultorum, tip II DM bulunan, obez, orta yaşlı bayanlarda sırt ve boyunda dermal kalınlaşma ile karakterize bir hastalıktır. Tip II DM'lu hastalardaki insidansı %3 oranındadır. Derinin histopatolojik incelenmesinde dermiste kalınlaşma, kollajen demetlerinde genişleme, musin birikimi ve mast hücre sayısında artış bulunmaktadır. Etkif tedavisi yoktur. Penisilin, elektrobeam tedavisi, siklosporin ve lokal banyo PUVA tedavisinin etkili olabileceği bildirilmektedir.

Diabetik hastaların %20- 30'unda el sırtında deri kalınlaşması görülebilmektedir. Deri kalınlaşması palpasyonla saptanabilmektedir. Deri kalınlaşması olan deri kaba görünümündedir.

Diabetik hastalarda Dupuytren kontraktürleri sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Palmar fasiyada fibröz proliferasyona bağlı olarak gelişir ve parmaklarda işlev kaybı ve fleksiyon deformitesi ile karakterizedir. Başlangıçta palmar fasiya üzerinde küçük endüre plak ve nodule şeklinde gelişir. Daha

sonra fleksiyon kontraktürleri ortaya çıkar. Dupuytren kontraktürlerinin tedavisinde tendon kılıflarına kortikosteroid injeksiyonu, antiinflamatuvar ilaçlar ve fizyoterapi uygulanmaktadır (26,27).

Akantozis Nigrikans

Akantozis nigrikansın, endokrin hastalıklar (DM, Cushing sendromu, Akromegali), maligniteler, obezite, kortikosteroid, nikotik asit, östrojen tedavisi sonrası geliştiği bilinmektedir. Akantozis nigrikans insülin rezistansının belirtisi olarak kabul edilmektedir (1). Karakteristik olarak simetrik yerleşimli kahverengi plak olarak görülür. Lezyonlar verrüköz ve papillamatöz hale dönüşürler. Lezyonlar aksilla, inguinal bölge, boyun, meme altları, boyun, göbek çevresinde yerleşim göstermektedir.

Histopatolojisinde papillamatöz, papiller hipertrofi, hiperkeratoz, epidermiste melanosit sayısında artış gözlenir.

Lezyonlar genellikle asemptomatiktir ve tedavi gerekmez. Semptomatik hastalarda topikal retinoik asit preparatları etkili olabilir.

Rubeosis Faciei

Diabetik hastalarda yüzdeki yüzeysel venöz damarların genişlemesi sonucu gelişmektedir. Diabetik hastaların yaklaşık %3- 59'unda görülmektedir. Rubeosis faciei retinal damarlardaki genişlemenin kanıtı olarak kabul edilebilmektedir. Ayrıca mikroanjyopatinin önemli bir belirtisi olarak düşünülmektedir (7,28). Bazı yayınlarda kan glukoz düzeyi ile ilişkili olduğu ve kan glukoz düzeyinin kontrolü ile klinik tablonun düzeldiği gözlenmiştir. Rubeosis faciei ile birlikte tırnak ya-tağındaki mikroanjyopatik venöz dilatasyon sonucu oluşan periungual telenjektaziler görülebilir.

Yüz ve boyunda eritem görülmektedir. Klinik tablo kan glukoz düzeyinin regülasyonu ile düzeltilmektedir. Vazodilatasyon yapan alkol ve kafeinden kaçınılmalı ve güneşten koruyucular kullanılmalıdır (1).

Perforan Dermatozlar (Kyrle Hastalığı)

Perforan dermatozlar transepidermal dejenetatif materyalin (kollajen ve elastin) ekspresyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Genellikle son dö-

nem diabetik nefropatisi bulunan hastalarda gelişmektedir. Hastaların çoğunluğunu orta yaş grubundaki erkekler oluşturmaktadır (29).

Lezyonlar özellikle bacaklarda, ekstremitelerin ekstansör yüzünde ve gövdede yerleşen 2- 10 mm çapında, ortasında keratotik tıkaç bulunan, pruritik papüller olarak karşımıza çıkmaktadır. Lezyonlar spontan iyileşme eğilimindedir. Şiddetli kaşıntı ve Koebner fenomeni görülebilmektedir.

Histopatolojisinde epidermiste etrafında dejenetatif materyal, nükleer debris ve nötrofillerden oluşan tıkaç ve tıkaçın üstündeki epidermiste spongiosis ve akantosis görülmektedir (30).

Tedavide antihistaminikler, topikal retinoik asit preparatları kullanılır. Kombine tedavide UVB'nin yararlı olduğu bildirilmektedir (31).

Eriüptif Ksantomalar

Eriüptif ksantomalar hiperlipidemilerin en sık görülen kutanöz belirtisidir. Eriüptif ksantomalar trigliserid düzeylerinde belirgin artış bulunan familial hipertrigliseridemi hastalarında görülmektedir. Eriüptif ksantomaların en sık nedenlerinden biri de kontrol altına alınamayan DM'dur. Gluteal bölge, diz, dirsek, sırt ve gövdede sarı- turuncu renkli papüller ve nodüller lezyonlar görülür. Lezyonlar şilomikron ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeylerinin artmasına bağlı olarak sarı- turuncu renkte görülmektedir.

Lezyonların histopatolojisinde dermiste lipit içeren makrofajlar ve mikst tip lökosit infiltrasyonu saptanır. Hiperlipidemi ve kan glukoz seviyelerinin regülasyonu ile lezyonlar gerileyelebilmektedir.

Deride Sarı Renk Değişikliği (Yellow Skin)

Diabetik hastaların yaklaşık %2- 5'inde deride sarı renk değişikliği görülmektedir. Serum karoten düzeyi normal veya yüksek olan diabetik hastalarda görülebilmektedir. Dermal kollajenin ve diğer proteinlerin nonenzimatik glukolizasyonu ve serum karoten düzeylerinin artışı sonucu meydana gelir (7). Diabetik hastalarda karaciğerde karotenin A vitamini dönüşürülmesinde bozulma olduğu

gösterilmiştir. Asemptomatiktir ve efektif tedavisi bulunmamaktadır.

Vitiligo

Otoimmün bir hastalık olan vitiligo tip I DM ile birliktelik gösterebilmektedir. Vitiligo oldukça nadir olarak tip II DM'a eşlik etmektedir. Vitiligo melanositik fonksiyonların azalması veya kaybolması sonucunda ortaya çıkar. Ekstremitelerin ekstansör yüzü ve periorifisiyel tek veya çok sayıda depigmente maküler lezyonlarla karakterizedir. Asemptomatiktir ancak kozmetik sorun oluşturmaktadır. Bir çalışmada tip I DM olgularının %9'unda vitiligo görüldüğü bildirilmiştir (5).

Tedavisinde topikal kortikosteroidler kullanılmaktadır. Yaygın lezyonu olan hastalarda PUVA uygulanmaktadır.

Liken Planus

Diabetik popülasyonda %1,6- 3,8 oranında liken planus görülmektedir. Liken planus kaşıntılı, poligonal mor renkli papüller lezyonlar ile karakterizedir. Lezyonlar el bilekleri, ön kol, bacaklarda ve bel bölgesinde lokalize olmaktadır. Hastaların yaklaşık %60'ında oral ve genital mukozaya tutulumu görülmektedir.

Histopatolojisinde epidermiste hiperkeratoz, akantoz, hipergranüloz ve kama görünümü ve dermiste mononükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir.

Kaşıntı için antihistaminikler verilir. Topik steroidler kullanılır. Jeneralize olgularda sistemik kortikosteroidler verilir. Tedaviye cevap vermeyen olgulara PUVA ve retinoidler uygulanabilmektedir.

Kutanöz İnfeksiyonlar

Diabetes mellitusta kutanöz infeksiyonların insidansı kan glukoz düzeyi ile korelasyon göstermektedir. Predispozisyon oluşturan durumlar; mikrosirkülasyonun bozulması, hipohidrozis ve özellikle ketozis bulunan hastalarda görülen hücrel immunitenin bozulmasıdır (32).

Kutanöz infeksiyonlar diabetiklerin yaklaşık %20- 50'sinde gelişmektedir (5,33). Kan glukoz

düzeylerinin iyi kontrol edilemediği tip II DM hastalarında kutanöz infeksiyonlar daha sık görülmektedir. Kutanöz infeksiyonlar fungal ve bakteriyel infeksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Bu infeksiyonların nedeni kötü mikrosirkülasyon, fagositik aktivitenin azalması ve gecikmiş kemotaksistir.

Kandidiyal İnfeksiyonlar

Kandida infeksiyonları tanı konulmamış DM'un erken belirtisi olabilmektedir. Kandida infeksiyonları yaşlı diabetik hastalarda daha sık olarak görülmektedir. Kandidaların yaptığı anguler stomatit çocuklarda DM'un klasik komplikasyonudur. Diabetlilerde dildeki median rhomboid glossite benzeyen atrofik lezyonlar kandida ile ilişkili olabilmektedir (4,7). Kandidiyal paronişi sıklıkla tırnak yatağını tutar. Tırnak çevresinde eritem, ödem, ağrı ve kütikül kaybı görülür. Paronişiden daha az sıklıkla 3. ve 4. parmaklar arasında erosio interdigitalis blastomycetica ortaya çıkabilir (4,7).

Diabetik kadınlarda görülen kandidiyal infeksiyonlar vulvovajinit, meme altı ve diğer bölgelerde deri lezyonlarıyla karakterizedir. Kandidiyal balanitis, balanoposthitis ve fimozis DM'u bulunan erkek hastalarda gelişmektedir (32).

Kandida infeksiyonlarının başarılı tedavisi, kan glukozunun regülasyonu ve topik antifungal ilaçlarla yapılmaktadır. Sistemik antifungal tedavi gerekebilir.

Bakteriyel İnfeksiyonlar

Diabetik hastalarda sık görülen kutanöz bakteriyel infeksiyonları, Stafilokokus aureus ve β hemolitik streptokoklar tarafından oluşturulan impetigo, follikülit, fronkülozis, karbonkül, ektima, selülit ve erizipeli içermektedir. Diabetik hastalarda erizipel sıklıkla büllöz lezyonlar, diabetik gangren ve nekrotizan fasiitise yol açabilir (4,32). Uygun sistemik antibiyotik tedavisi, glisemik kontrol ve nekrotik dokuların debrütmanı yapılmalıdır.

Pseudomonas aeruginosa özellikle yaşlı diabetik hastalarda nadir görülen ancak ciddi bir infeksiyon olan malign eksternal otite neden olabi-

lir. Dış kulak yolunda ağrı, pürülan akıntı vardır (8).

Bakteriyel ve fungal tırnak infeksiyonları diabetik hastalarda yaygındır. Tırnak infeksiyonlarına bakterilerden *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* ve *Proteus mirabilis*, fungal ajanlardan *Candida albicans* ve *C. parapsilosis* en sık neden olmaktadır (34).

DM'ü bulunan obez hastalarda *Corynebakterium minutissimum*un neden olduğu eritrazmanın sıklığı artmaktadır.

Phycomycetes İnfeksiyonları

Hiperglisemi genellikle nonpatojenik mikroorganizmaların travmatize deride gangren ve ekstremitelerin kaybına neden olabilecek infeksiyonlara predispozisyon oluşturmaktadır. Bacak ülserleri veya iyileşmeyen cerrahi yaraları olan diabetik hastalarda komplikasyon olarak phycomycetes infeksiyonları gelişebilir.

Kontrolsüz DM ve ketozisi bulunan hastalarda derin fungal ve rhinoserebral mukormikoz için predispozisyon bulunmaktadır (7,32).

Tedavi asit- baz imbalansının düzeltilmesi, nekrotik dokuların debritleme ve intravenöz antifungal tedaviyi içerir.

Dermatofit İnfeksiyonları

Dermatofit infeksiyonları Diabetik hastalarda normal populasyondan daha sık olarak görülmemektedir (35). Dermatofit infeksiyonları diğer infeksiyöz ajanlar için giriş kapısı oluşturduğu için mutlaka tedavi edilmelidir.

Diabetin Komplikasyonlarına Bağlı Gelişen Deri Lezyonları

Makroanjiyopati

Diabetes mellitus bulunan hastalarda kontrol grubuna göre makroanjiyopatinin insidansı ve prevalansı daha fazladır (4). Tip I ve II DM'da LDL kolesterol ve VLDL seviyelerinin artması makroanjiyopati için risk faktörüdür (36). Alt ekstremitedeki arterlerin aterosklerozu deride atrofi, kıl kaybı, parmaklarda soğukluk, solukluk, tırnaklarda distrofiye yol açmaktadır.

Mikroanjiyopati

Diabetik hastaların tümünde kapiller bazal membran kalınlaşması olmasına karşılık bazal membran kalınlaşmasının tek başına oklüzif mikrovasküler lezyonlara yol açmadığı belirtilmektedir (37). Damar duvarlarının kalınlaşması, PAS (+) perivasküler deposit ve papiller dermiste elastik liflerin kümeleşmesi; damar duvarları çevresinde tip IV kollajenin artması ve intimal hiperplazi kombinasyonu tarafından oluşturulmaktadır. Bazal membran materyali damarların etrafındaki fibroblast benzeri hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Perisitler ve endotel hücrelerinin arası geniştir ve bu hücrelerin arasındaki kontakt noktası normalden uzun ve kalındır. Bu nedenlerden dolayı permeabilite artışı ortaya çıkar. Nonenzimatik glukozilasyon hemoglobin, eritrosit membranı, fibronektin, fibrinojen ve trombosit gibi kan elementlerini de etkilemektedir. Eritrosit membranlarının glukozilasyonu hücrelerin esnekliğini azaltır ve 7 µm'den küçük porlardan eritrositlerin geçmesini engellemektedir. Diabetik hastalarda fibrinojen konsantrasyonu artmıştır. Kapiller sızıntı albumin ve sıvının kaybına yol açarak trombositlerin agregasyona olan eğilimlerini artırır. Sonuç olarak kan ve plazma viskozitesinin artması mikrosirkülasyonun yavaşlamasına neden olmaktadır (4).

Mikroanjiyopatinin belirtileri diabetik dermopati, pigmente purpuralar, erizipel benzeri eritem, nekrobiyozis lipoidika diabetikorum, periungual telenjektaziler ve diabetik ayaktır (7). Mikroanjiyopatinin diğer bulguları kutanöz reaktif hiperemi, ve kapiller akımın azalmasıdır. Mikroanjiyopati ile ilişkili olarak tırnaklarda sarı renk değişikliği, splinter hemorajiler, Beau çizgileri, pterijum, pterijum inversum unguum, proksimal kapiller değişiklikler görülebilir (38).

Nöropati

Diabetes mellitusta en sık görülen nöropati, distal mikst tip motor ve duyuşal polinöropatidir (39). Daha az sıklıkta kendisini postural hipotansiyon, vertigo, diyare ve konstipasyonla gösteren santral otonom nöropati görülebilir. Otonom nöropatinin kutanöz belirtileri terlemede azalma,

eritem, ödem ve atrofi ile birlikte görülen periferik hiperemidir (40). Ayakların motor nöropatisi fleksör ve ekstansör kaslar arasında inbalansa ve parmaklarda subluksasyona neden olur. Duyusal nöropatinin tipik bulguları ağrı ve ısı kaybının azalması, parestezi ve yanma hissidir. Motor ve duyusal nöropati, mekanik faktörler ve mikroanjyopati, diabetik ayak gelişimi için majör rol oynamaktadır (41). İmmunhistokimyasal incelemelerde diabetik derideki sinirlerde nöropeptitlerde azalma saptanmıştır (4, 42). Bu nedenle diabetik nöropatide desipramin ve amitriptilin gibi nöropeptitlerin reuptake'ini inhibe eden antidepresan ilaçlar kullanılmaktadır (43).

Diabetik Ayak Ülserleri

Ayak ülserasyonları diabetes mellitusun oldukça sık görülen bir komplikasyonudur ve diabetik ayak lezyonları hospitalizasyon ve uzun süreli hastanede yatışların ana nedenidir. Diabetik hastaların %5- 10'unda ayak ülserasyonları meydana gelmektedir. Diabetik ayak ve bacak ülserleri amputasyonla sonlanabilir ve bugün nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının yaklaşık yarısı diabetik hastalara uygulanmaktadır (44,45).

Diabetik ayak ülserasyonları genellikle; nöropatik hasar, doku iskemisi ve aşırı basınç yüklemesi ile sıklıkla eklenen infeksiyonlar sonucu meydana gelir (45).

Diabetik Ayak Lezyonlarının Klasifikasyonu

Diabetik hastalardaki ayak lezyonlarının etiyojisi multifaktöriyeldir. Nörolojik hasar, iskemi ve tabloya eklenen infeksiyonların çeşitli kombinasyonuna bağlı olarak ülser lezyonlar gelişmektedir. Wagner tarafından geliştirilmiş klasifikasyon sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (46,47,48,49).

Wagner Klasifikasyonu

Grade 0: Ayağında ülserasyon gelişimi olmakla beraber bu hastalar ülser gelişimi için yüksek risk taşımaktadır.

Ayakta ülserasyon geliştirme riski taşıyan diabetik hastaların özellikleri şunlardır (44,45,50):

1. Periferik nöropati

2. Periferik vasküler hastalık
3. Daha önce ayak ülserasyonu veya diğer bacağın amputasyonu hikayesinin olması
4. Ayak deformiteleri (Pençe ayak, Charcot artropatisi)
5. Kallus mevcudiyeti
6. Retinopati, görmede azalma veya körlük
7. Nefropati
8. Alkol
9. Sigara
10. İleri yaş ve kötü sosyoekonomik koşullar
11. Hastalığa dair bilinçsizlik

Grade 1: Klinik olarak infeksiyon bulguları taşımayan yüzeysel ülser varlığı ile karakterizedir. Bu ülserler temel olarak nöropatik orjinlidir. Sıklıkla yüksek basınca maruz kalan; ayak ve ayak parmaklarının plantar yüzlerinde ortaya çıkmaya eğilimlidir. Genellikle kallus dokusu mevcuttur. Eğer kallus dokusu kalın ise ülser kavitesi görülmeyebilir.

Grade 2: Sıklıkla yumuşak doku infeksiyonu ile birlikte olan derin, penetre bir ülser vardır. Fakat grade 3'den farklı olarak geniş abse formasyonu yada osteomyelit yoktur. İnfeksiyon etkenleri polimikrobiyaldir. Anaeroblari, kültürde üremeyen türleri ve non-fermantatifleri içerebilir.

Grade 3: Kemiğe penetre olmuş derin bir ülser vardır. Osteomyelit veya abse formasyonunun varlığı ile grade 2'den ayrılmaktadır.

Grade 4: Bu evrede iskemik lezyonlar sonucu meydana gelmiş gangrenler bulunur. Lezyonlar ön ayak, topuk yada ayak parmakları gibi ayağın spesifik bir bölgesine yerleşmiş lokalize gangrenler şeklindedir. İskemi temel mekanizma olmasına rağmen nöropati de sıklıkla mevcuttur ve iskemiye katkıda bulunabilir. Nekrotik dokularda sekonder infeksiyonlar gelişebilir.

Grade 5: Gangren tüm ayağı kaplamıştır. Lezyonların oluşumunda primer olarak majör arteriyel oklüzyon sorumludur, fakat nöropati ve infeksiyonlar da gangren gelişimine katkıda bulunabilir.

Diabetik Ayak Ülserlerinin Etyolojisi

Diabetik ayaktaki ülserasyonun klasik olarak; nöropati, bacağı arteriyel hastalığı ve infeksiyonların kombinasyonu ile meydana geldiği düşünülmektedir (45). Son zamanlarda ayak tabanındaki basınç yüklenmesi anomalilerin ve bu basınç sonucu oluşan kallus dokusunun patogeneizde önemli bir mediatör olduğu tespit edilmiştir. Mikrosirkülasyondaki defektler ise dokulara oksijen ve besin taşınmasını bozduğu için patogeneizden sorumlu tutulur. İnfeksiyonlar; direkt olarak ülserasyona yol açmaktan ziyade ülser başladıktan sonra tabloya eklenirler. Ülserde oluşan infeksiyonlar ülserin yüzeysel dokulardan derin dokulara yayılmasında önemli rol alırlar (45,51)

Nöropatinin; duyuşsal, motor ve otonom olmak üzere üç komponenti vardır. Her üç komponent de diabetik ayak ülserasyonuna katkıda bulunur.

Duyusal nöropatide; ağrı, ısı, vibrasyon duyuşu azalır. Nöropatik zedelenme esas olarak ağrı duyuşunun kaybından ileri gelir. Hasar arasına akut travma ile oluşmasına rağmen sıklıkla ayakkabı içindeki yabancı cisim veya yürümeye bağlı tekrarlayan travma ile oluşur. Özellikle ayak anomalilerinde yada uygun olmayan ayakkabıların giyimi ile uyarılır. Üstelik motor innervasyon hasarı ayağın intrensek (küçük) kaslarının zayıflığına ve atrofisine neden olur. Fleksör ve ekstansör kaslar arasında dengesizlik sonucu ayak parmaklarında pençeleşme, metatarsal kemiklerde belirginleşme ve ayak arkında düzleşme meydana gelir. Vücut ağırlığı özellikle metatarsal eklem yüzlerinde ve topuk gibi küçük alanlara yüklenir. Aşırı basınca maruz kalan bu noktalarda kallus formasyonu gelişir. Bu oluşumlar da ülser gelişiminin hazırlayıcısıdır (52-55).

Otonom nöropatilerde alt ekstremitenin sempatik innervasyonunda hasar gelişir. Sempatik innervasyondaki bu hasar terlemede azalmaya neden olur. Oluşan deri kuruluğu zedelenmeye ve infeksiyonlara giriş kapısı oluşturmaya eğilimlidir. Ayrıca sempatik denervasyon özellikle deride arteriyovenöz şantlar oluşturur. Bu şantlar kapiller yatağı by-pass ederek dokunun oksijen ve besin desteğini azaltır. Ayrıca prekapiller sfinkterlerdeki genişleme kapiller hipertansiyona neden olur. So-

nuçta ayakta ısı artışı ve belirgin derecede genişlemiş venler görülür. Diabetik nöropati ayak ülserasyonunun etyopatogeneizinde önemli bir rol oynar. Fakat travma ve deride zedelenme olmaksızın nöropatik ayakta spontan ülserasyon gelişmez (51,56,57).

İskeminin grade 4 ve 5 gangrenöz lezyonların oluşmasında açıkça etken olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda pek çok diabetik ayak ülseri gelişiminde de doku iskemisinin katkısı vardır. Aterosklerotik periferik vasküler hastalık diabette iyi tanımlanmış bir durumdur. Ayak ülserasyonlarının gelişmesinde periferik vasküler hastalığın önemli rolü bulunduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte periferik vasküler hastalık nadiren tek başına ülserasyona neden olur. Ülserasyon artmış oksijen ve besin talebinin mikrosirkülasyon tarafından karşılanamaması sonucu oluşur (58,59).

Yüksek basınca maruz kalan alanlar özellikle ülserasyon gelişimi için hassas noktalardır. Nöropati dışında anormal basınca neden olan diğer anomaliler anatomik ve ortopedik defektleri içerir. Yüksek ayak basıncı tek başına ülserasyona neden olmaz. Ancak periferik nöropati ve sıklıkla iskemi ile etki eder (51,60,61).

Kallus; yüksek basınca maruz kalan alanlar üzerinde gelişen, birkaç milimetre kalınlığında aşırı keratinizasyonu ifade eder. Vertikal ve tanjansiyel güçteki artışın kombinasyonu sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Bu güçlerdeki artış keratinosit aktivitesini uyarır. Ayrıca sempatik otonom nöropati de deri kuruluğuna yol açar. Kallus yapısı geliştiğinde basınç yükü artar. Bu basınç subkeratotik hemorajiye ve inflamatuvar otolize neden olarak ülserasyona yol açabilir (62).

İnfekte ayak ülserleri, wagner klasifikasyonun 2 ve 3. evresini oluşturur. Kemik ve yumuşak dokuların derin infeksiyonları ekstremiteyi tehdit ettiği için önemlidir. Yüzeysel infeksiyonlar sıklıkla *S. aureus* ve/veya *S. pyogenes*'e bağlı iken, osteomyelit veya derin abseler pek çok mikroorganizmanın kombinasyonundan oluşurlar. Bunların içinde; aerobik bakteriler olan gram (+) koklar, gram (-) basiller (*E. coli*, *P. Aueruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*), anaerob bakteriler yer almaktadır (45).

Diabetik ülserlerin tedavisinde kültür alındıktan sonra sistemik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hafif infeksiyonlarda ampirik tedavide oral beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu, sefalosporinler veya kinolonlar tercih edilmelidir. Orta derecedeki infeksiyonlarda ampirik tedavi yüksek doz parenteral beta laktamaz- beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarıyla veya gram (-) etkinliği güçlü bir antibiyotik ile birlikte parenteral anti- anaerob ilaç ile, şiddetli infeksiyonlarda ise parenteral sefalosporin veya kinolonlarla birlikte parenteral anti- anaerob ilaçla tedaviye başlanmalıdır (63-65). Kültür sonucuna göre antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir. Diabetik ayak ülserlerinde nekrotik dokuların enzimatik ve mekanik debriman yapılmalıdır. İnfekte ülserlerde serum fizyolojikle temizlik yapıldıktan sonra antibiyotik özelliği olan örtülerle kapatılmalıdır. İnfekte olmayan ülserlerde serum fizyolojikle temizlik yapıldıktan sonra hidrokolloid örtü veya hidrojeller ile ülserler kapatılmalıdır. İyileşmeyen ülser için deri greftleri kullanılabilir.

Diabet ayak düzeltilebilecek bir vasküler patolojiye bağlı ise vasküler rekonstrüksiyon uygulanmalıdır. Trombektomi ve damar greftleri gibi modern cerrahi teknikleriyle düzeltilemeyen ve vasküler akımın yetersiz olduğu vakalarda amputasyon yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Paron NG, Lambert PW. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Primary Care* 2000; 27: 371- 83.
2. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039- 57.
3. Christy M, et al. Studies of the HLA system and insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1979; 2: 209- 14.
4. Perez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 519- 31.
5. Di Benedetto A, Romano G, Maretti G, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: Prevalence and clinical correlations. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 39: 101- 6.
6. Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum: a clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol* 1966; 93: 272- 81.
7. Braverman IM. *Skin signs of systemic disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1981:654-64.
8. Huntley AC. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin* 1989;7:531- 46.
9. Boulton AJM, Cutfield RG, Abougarem D, et al. Necrobiosis lipoidica diabetorum: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 530- 7.
10. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, et al. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Eng J Med* 1981; 305: 191- 4.
11. Oikarinen A, Martenhumer M, Kallioinen M, et al. Necrobiosis lipoidica: ultrastructural and biochemical demonstration of a collagen defect. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 227- 32.
12. Quimby SR, Muller SA, Schroeter AL. The cutaneous immunopathology of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1364-71.
13. Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *1994; 33: 605- 17.*
14. Petzelbauer P, Wolff K, Tappeiner G. Necrobiosis lipoidica: treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1992; 126: 542- 5.
15. Beck HI, Bjerring P. Skin blood flow in necrobiosis lipoidica during treatment with low- dose acetylsalicylic acid. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 364- 5.
16. Quimby SR, Muller SA, Schreeter AL, et al. Necrobiosis lipoidica diabetorum: platelet survival and response to platelet inhibitors. *Cutis* 1989; 43: 213- 6
17. Noz KC, Karstanje MJ, Vermeer BJ. Ulcerating necrobiosis lipoidica effectively treated with pentoxifylline. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 78- 9.
18. Jelinek JE. *Dermatology*. In: Levin ME, O'Neil LW, Bowker JH, eds. *The Diabetic foot*. 5th ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1993.
19. Sibbald RG, Schachter RK. The skin and diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1984; 23: 567- 84.
20. Schleicher SM, Milstein HJ, Lim SJM, Stanton CD. Resolution of disseminated granuloma annulare with isotretinoin. *Int J Dermatol* 1992; 31: 371- 2.
21. Kerker BJ, Huang CP, Morison WL. Photochemotherapy of generalized granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1992; 126: 359- 61.
22. Bauer M, Levon NE. Diabetic dermangiopathy: a spectrum including pretibial pigmented patches and necrobiosis lipoidica diabetorum. *Br J Dermatol* 1970; 83: 528- 35.
23. Bernstein JE, Levine LE, Medenica MM, et al. Reduced threshold to suction induced blister formation in insulin-epidermolysis bullosa without immunoreactants.
24. Hanna W, Friesen D, Bombardier C, et al. Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 546- 53.
25. Brik R, Berant M, Vardi P. The scleroderma- like syndrome of IDDM. *Diabetes Metab Rev* 1991; 7: 121- 8.
26. Mc Farlane R. Dupuytren's disease. *J Hand Ther* 1997;10:8.
27. Frey M. Risks and prevention of Dupuytren's contracture. *Lancet* 1997;350:1568.
28. Ditzel J. Functional microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes* 1968; 17: 388- 97.

29. Rapini RP, Hebert AA, Drucker CR. Acquired perforating dermatosis: evidence for combined transepidermal elimination of both collagen and elastic fibers. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1074- 8.
30. Zelger B, Hintner H, Aubbock J, et al. Acquired perforating dermatosis: transepidermal elimination of DNA material and possible role of leukocytes in pathogenesis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 695- 700.
31. Sibbald RG, Landolt SJ, Toth D. Skin and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 463- 72.
32. Meurer M, Szeimies RM. Diabetes mellitus and skin diseases. *Curr Probl* 1991; 20: 11- 23.
33. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, et al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998; 21: 506.
34. Greene RA, Scher RK. Nail changes associated with Diabetes Mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1015-21.
35. Lugo- Somolinos A, Sanchez JL. Prevalance of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 408- 10.
36. Reaven GM. Abnormal lipoprotein metabolism in NIDDM. *Am J Med* 1987; 83: 31- 8.
37. Lo Gerfo FW, Coffman JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes: implications for foot care. *N Engl J Med* 1984; 311: 1615- 9.
38. Greene RA, Scher RK. Nail changes associated with diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1015-21.
39. Bleich HL, Boro ES. Diabetic polyneuropathy: The importance of insulin deficiency, hyperglycemia and alterations in myoinositol metabolism in its pathogenesis. *N Engl J Med* 1976; 295: 1416- 20.
40. Huntley AC. The cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 427-55.
41. Grunfeld C. Diabetic foot ulcers: etiology, treatment, and prevention. *Adv Intern Med* 1991; 37: 103- 32.
42. Levy DM, Tenenghi G, Gu XH. Immunohistochemical measurements of nerves and neuropeptides in diabetic skin: relationship to tests of neurological function. *Diabetologia* 1992; 35: 889- 97.
43. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effect of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-6.
44. Güllü S. Diabetik ayak ülserleri; önleme ve hasta eğitimi. *Diabetik ayak, Ankara Cerrahi Derneği* 1998;1-12.
45. Knox RC, Dutch W, Blume P, Sumpio BE. Diabetic Foot Disease. *Int J Angiol* 2000;9:1- 6.
46. Real JT, Valls M, Ascaso P, et al. Risk factors associated to hospitalization in diabetic patients with foot ulcers. *Med Clin (Barc)* 2001;117:641-4.
47. Oyibo S, Jude EB, Tarawreh I, et al. A comparison of diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* 2001; 24:84-8.
48. Mysliwiec J, Zakrzewski M, Zarzycki W, et al. Clinical classification of diabetic foot as a guideline for selection of treatment. *Pol Merkuriusz Lek* 2000;9:704-6.
49. Calhoun JH, Cantrell J, Cobos J, et al. Treatment of diabetic foot infections: Wagner classification, therapy, and outcome. *Foot Ankle* 1988;9:101-6.
50. MacLeod AF, Williams DDr, Sonksen PH, et al. Risk factors for foot ulceration in hospital clinic attenders. *Diabetologia* 1991; 34 (Supl 2): A 39.
51. Pecararo R, Ahroni J, Boyko E, Stensel VL. The chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower extremity ulcers. *Diabetes* 1991;40:1305-13.
52. Cavanagh PR, Young MJ, Adams JE, et al. Correlates of structure and function in the diabetic foot. *Diabetologia* 1991;34 (suppl 2):A39
53. Delbridge L, Perry S, Marr S, et al. Limited joint mobility in the diabetic foot: Relationship to neuropathic ulceration. *Diabetic Med* 1988;5:333- 7.
54. Habershaw G, Chzran J. Biomechanical considerations of the diabetic foot. In: *Management of Diabetic Foot Problems, 2nd ed.* Philadelphia: WB Saunders Co, 1995:53-65.
55. Lippman HI. Must loss of limb be a consequence of diabetes mellitus? *Diabetes Care* 1979;2:432.
56. Flynn M, Tooke J. Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation. *Diabet Med* 1992;8:320-9.
57. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, et al. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1999;22:1036- 42.
58. Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998;176:11S-19S.
59. Palumbo PJ, Melton MJ. Peripheral vascular disease and diabetes. In: Harris (ed). *Diabetes in America, 2nd ed.* Bethesda, Md. National Institutes of Health 1995:401-8.
60. Veves A, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJ. The risk of foot ulceration in diabetic patients with highfoot pressure: a prospective study. *Diabetologia* 1992;35:660-3.
61. Stess RM, Jensen SR, Miriman R. The role of dynamic plantar pressure in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1997;20:855-8.
62. Murray HJ, Boulton AJ. The pathophysiology of diabetic foot ulceration. *Clin Podiatr Med Surg* 1995;12;1-17.
63. Aydınтуğ S, Koyuncu A, Koçak S, Pehlivan M, Baskan S. Diabetik ayak infeksiyonlarında ampirik antibiyotik tedavisi. *Klinik Bilimler Cerrahi* 1995; 1: 93- 5.
64. Aydınтуğ S, Koçak S. Diabetik ayak infeksiyonları. *İnfeksiyon Bülteni* 1996; 2: 65- 9.
65. Sesin P, Paszko A, O'Keefe. Oral clindamycin and ciprofloxacin therapy for diabetic foot infections. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 154- 6.

Geliş Tarihi: 12.06.2001

Yazışma Adresi: Dr.Erdoğan TERZİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD,
Samanpazarı 06100 ANKARA