



S-025

**Diyabetik Ayak Enfeksiyonu ile
IL-6 (-174 G>C) ve TNF- α (-238
G>A) Gen Polimorfizmleri
Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

Rukiye İnan Sarıkaya¹, Emine Parlak¹, Çiğdem Yüce
Kahraman², Sinan Yılmaz³

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik, Erzurum

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı, Erzurum

GİRİŞ ve AMAÇ

Giriş ve Amaç

- Diyabetik ayak enfeksiyonu (DAE) genellikle önceden var olan bir diyabetik ayak ülseri (DAÜ)'nin veya ayak yarasının sonucudur.
- DAÜ ve DAE, etiyojisi multifaktöryel olup hem genetik hem de çevresel faktörleri içerir.

Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF Guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):45-74.

E. Senneville. Infection and diabetic foot. *Rev Med Interne*, 29 (Suppl. 2) (2008), pp. S243-S248

Giriş ve Amaç

- Diyabetik ayakta kronik düşük seviyede inflamasyon durumu ve uzamış inflamatuvar yanıt ile yara kapanmasında aksaklıklara sebep olur.
- Uzamış inflamatuvar aşama ile yara iyileşmesinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerde (İnterlökin-1 (IL-1), IL-6 ve TNF- α) artış gözlenir.

T.S. Hollingshead. Pathophysiology and treatment of diabetic foot ulcer. Clin. Podiatr. Med. Surg., 8 (4) (1991 Oct), pp. 843-855

Soneja A, Drews M, Malinski T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. Pharmacological Reports. 2005;57:108.

Giriş ve Amaç

- DAÜ'nün etyopatogenezinde rol oynayan tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) ve epigenetik mekanizmalar büyüme faktörleri ve sitokinler üzerinde önemli bir göreve sahiptir.
- Sitokin ve kemokin genlerindeki TNP'ler, yara iyileşmesinin üç aşamasını koordine ettiği için DAÜ gelişiminde çok önemlidir.
- IL-6 (-174 G>C / rs1800795), TNF- α (-238 G>A / rs361525), TNF- α (-308 G>A / rs1800629) daha önce diyabetin diğer komplikasyonlarıyla genetik ilişkili olduğu gösterilen iyi karakterize edilmiş TNP'lerdir.

Zubair M, Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2019;20(2):207-17.

Giriş ve Amaç

- Bu çalışmada diyabet ve DAÜ gelişiminde pay sahibi olduğu düşünülen bu **IL-6 (-174 G>C / rs1800795)** ve **TNF- α (-238 G>A / rs361525)** sitokin gen polimorfizmlerinin Türk popülasyonunda DAE ile arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.



GEREÇ ve YÖNTEM

Gereç ve Yöntem

- Mayıs 2019-Eylül 2020 tarihleri arasında üniversitemize başvuran 18 yaşından büyük hasta ve sağlıklı gönüllü katılımcıların onamları alınarak prospektif olarak yapıldı.
- Toplam 207 gönüllü katılımcılar üç gruba ayrıldı;
 - 60 sağlıklı birey kontrol grubu (Grup 1),
 - 60 diyabetik ayak ülseri (DAÜ) olmayan Tip 2 diabetes mellituslu (DM) hasta (Grup 2)
 - 87 diyabetik ayak enfeksiyonu ile izlenen Tip 2 DM'li hasta (Grup 3)
- Katılımcılardan alınan kanlardan DNA izolasyon kiti ile DNA elde edildi.
- Real -Time PCR ve Taqman prob yöntemiyle elde edilen DNA' lardan IL-6 (-174G>C) ve TNF- α (-238G>A) sitokin gen polimorfizmleri incelendi.

Gereç ve Yöntem- İstatistik

- Veriler SPSS v20 paket programına kaydedilerek istatistiksel analize tabi tutuldu.
- Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, numerik değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak sunuldu.
- Sayısal değişkenlerin iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarında T testi ve gerekli durumlarda Mann-Whitney U testi, varyans analizlerinde ise ANOVA ve gerekli durumlarda Kruskal Wallis testi kullanıldı.
- Kategorik değişkenler arası ilişkilerin araştırılmasında ise χ^2 testlerinden yararlanıldı.
- P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
- Çalışma BAP tarafından 7424 protokol no'lu proje olarak desteklendi.



BULGULAR

IL-6 (-174 G>C) Gen Polimorfizmi

➤ IL-6 (-174 G>C) genotip dağılımı DAE tanılı diyabetik hastalar (GG% 56.3, GC% 32.2, CC% 11.5), DAÜ olmayan Tip 2 DM'li hastalar (GG% 61.7, GC% 30.0,CC% 5.0) ve kontrol grubu (GG% 56.7, GC% 31.7,CC% 11.7) arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 1).

➤IL-6 genotip dağılımı Tip 2 diyabetik hastalar (GG% 58.5, GC% 31.3, CC% 10.2) ile kontrol grubu (GG %56.7, GC %31.7, CC %11.7) arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$) (Tablo 2).

TNF- α (-238 G>A) Gen Polimorfizmi

- TNF- α (-238 G>A) genotip dağılımı DAE tanılı diyabetik hastalar (GG% 94.3, GA% 5.7), DAÜ olmayan Tip 2 DM'li hastalar (GG% 90.0, GA% 10.0) ve kontrol grubu (GG% 95.0, GA% 5.0) arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$) (Tablo 1).
- TNF- α genotip dağılımı Tip 2 diyabetik hastalar (GG% 92.5, GA% 7.5) ile kontrol grubu (GG% 95.0, GA% 5.0) arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 1. IL-6 (-174 G>C) ve TNF- α (-238 G>A) TNP'lerinin Genotip ve Allel Dağılımları

Sitokin gen polimorfizmleri	Sağlıklı kontroller n (%)	DAÜ olmayan diyabetik hastalar n (%)	DAE tanılı diyabetik hastalar n (%)	p
IL-6 (-174 G>C)				
Genotip				
GG	34 (56.7)	37 (61.7)	49 (56.3)	>0.05
GC	19 (31.7)	18 (30.0)	28 (32.2)	>0.05
CC	7 (11.7)	5 (8.3)	10 (11.5)	>0.05
Allel				
G	87 (72.5)	92 (76.6)	126 (72.4)	>0.05
C	33 (27.5)	28 (23.4)	48 (27.6)	>0.05
TNF-α (-238 G>A)				
Genotip				
GG	57 (95.0)	54 (90.0)	82 (94.3)	>0.05
GA	3 (5.0)	6 (10.0)	5 (5.7)	>0.05
AA	-	-	-	-
Allel				
G	117 (97.5)	114 (95.0)	169 (97.1)	>0.05
A	3 (2.5)	6 (5.0)	5 (2.9)	>0.05

Tablo 2. Tip 2 Diyabetik Hastalarda ve Kontrol Grubunda IL-6 (-174 G>C) ve TNF- α (-238 G>A) TNP'lerinin Genotip ve Allel Dağılımları

Sitokin gen polimorfizmleri	Sağlıklı kontroller n (%)	Diyabetik hastalar n (%)	p
IL-6 (-174 G>C)			
Genotip			
GG	34 (56.7)	86 (58.5)	>0.05
GC	19 (31.7)	46 (31.3)	>0.05
CC	7 (11.7)	15 (10.2)	>0.05
Allel			
G	87 (72.5)	218 (74.1)	>0.05
C	33 (27.5)	76 (25.9)	>0.05
TNF- α (-238 G>A)			
Genotip			
GG	57 (95.0)	136 (92.5)	>0.05
GA	3 (5.0)	11 (7.5)	>0.05
AA	-	-	-
Allel			
G	65 (95.5)	283 (96.2)	>0.05
A	3 (4.5)	11 (3.8)	>0.05

IL-6 (-174 G>C) ve TNF- α (-238 G>A) Genotip Dağılımların PEDİS Sınıflaması ile İlişkisi

Tablo 3. IL-6 (-174 G>C) ve TNF- α (-238 G>A) Genotip Dağılımlarının DAE Ülser Dereceleri ile İlişkisi

Sitokin gen polimorfizmleri	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
IL-6 (-174 G>C) GC+CC' ye Karşı GG			
GG	15 (53.6)	29 (53.7)	5 (100.0)
GC+CC	13 (46.4)	25 (46.3)	-
TNF- α (-238 G>A) GA+AA Vs. GG			
GG	25 (89.3)	52 (96.3)	5 (100.0)
GA+AA	3 (10.7)	2 (3.7)	-

IL-6 (-174 G>C) ve TNF- α (-238 G>A) Genotip Dağılımlarının DAE' de Yapılan Cerrahi Tedavi Prosedürleri ile İlişkisi

- DAE hastalarının 66(%75.9)'sına debridman, 24(%27.6)'üne amputasyon uygulandı.
- Cerrahi tedavi yöntemleri, IL-6 (-174 G>C) doğal ve mutant genotip dağılımları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$).

Tablo 4. IL-6 (-174 G>C) ve TNF- α (-238 G>A) Genotip Dağılımlarının DAE' de Uygulanan Cerrahi Tedavi Prosedürleri ile İlişkisi

Sitokin gen polimorfizmleri	Debridman n (%)	Amputasyon n (%)
IL-6 (-174 G>C) GC+CC' ye Karşı GG		
GG	39 (59.1)	16 (66.7)
GC+CC	27 (40.9)	8 (33.3)
TNF- α (-238 G>A) GA+AA Vs. GG		
GG	64 (97.0)	24 (100.0)
GA+AA	2 (3.0)	-

IL-6 (-174 G>C) ve TNF- α (-238 G>A) Genotip Dağılımlarına Göre Klinik ve Laboratuvar Düzeylerine Ait Bulgular

- DAE tanılı hastalarda IL-6 (-174 G>C) GG genotipinde (%53.1), mutant genotiplere (GC+CC) kıyasla (%28.9) önemli ölçüde daha yüksek **osteomyelit** sıklığı gözlemlendi (p=0.024).
- DAE tanılı hastalarda TNF- α (-238 G>A) GA genotipinde GG genotipi olanlara göre (sırasıyla %80.0, %24.4) **periferik venöz yetmezlik** sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.007).
- DAE tanılı hastalarda **vücut kitle indeksi** ortalaması GA genotipinde 31.7 ± 4.3 kg/m², GG genotipine 27.3 ± 3.4 kg/m² göre önemli ölçüde daha yüksek seviyelere sahipti (p=0.012) (Tablo 5).

Tablo 5. DAE Tanılı Hastalarda IL-6 (-174 G>C) ve TNF- α (-238 G>A) Genotip Dağılımlarının Klinik Bulgularıyla İlişkisi

IL-6 (-174 G>C)			
	GG (ortalama \pm SD)/ medyan (Q ₁ -Q ₃)	GC + CC (ortalama \pm SD)/ medyan (Q ₁ -Q ₃)	p
Osteomyelit varlığı (n)(%)	26 (53.1)	11 (28.9)	0.024
TNF- α (-238 G>A)			
	GG (ortalama \pm SD)/ medyan (Q ₁ -Q ₃)	GA (ortalama \pm SD)/ medyan (Q ₁ -Q ₃)	p
VKİ (kg/m ²)	27.3 \pm 3.4	31.7 \pm 4.3	0.012
PVY varlığı (n)(%)	20 (24.4)	4 (80.0)	0.007

Çalışmanın sınırlılıkları

- Bu çalışmanın en büyük kısıtlayıcı yanı, alt gruplarda az sayıda hasta olmasıdır.
- Daha büyük serilerle çalışmamızın desteklenebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Sonuçlar

- Türk popülasyonunda IL-6 (-174 G>C) ve TNF- α (-238 G>A) polimorfizmlerinin bir bireyin DAE gelişimine duyarlılığı ve Tip 2 DM'e yatkınlığını tahmin edemeyeceği gösterilmiştir.
- IL-6 (-174 G>C) polimorfizminin bireyin osteomyelite yatkınlığını tahmin etmek için potansiyel bir aday genetik belirteç,
- TNF- α (-238 G>A) polimorfizminin obezite gelişimi için bir risk faktörü olabileceği ortaya çıkmıştır.
- TNF- α (-238G>A) polimorfizminin periferik venöz yetmezlik patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir.

Sonuçlar

- Elde ettiğimiz bu bilgiler gelecekte diyabetik ayak enfeksiyonunun genetik yönünün aydınlatılması için yapılacak çalışmalara temel oluşturmaktadır.
- Diyabetik ayak enfeksiyonu gelişiminde proinflamatuvar sitokinlerin genetik rolünü aydınlatmak için daha geniş kohortta daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



TEŞEKKÜRLER