



CELAL BAYAR
ÜNİVERSİTESİ

T.C.

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYABETİK HASTALARDA KORONER SİNÜS GERGİNLİĞİNİN

DEĞERLENDİRMESİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim Halil ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Uğur Kemal TEZCAN

MANİSA 2016

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER

Tıp fakültesi eğitimi sonrası edinmeyi çok istediğim Kardiyoloji ihtisası boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum, her daim bana yön gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Uğur Kemal Tezcan, Prof. Dr. Hakan Tıkız, Prof. Dr. Ali Rıza Bilge, Doç. Dr. Özgür Bayturan ve Doç. Dr. Salahettin Akçay'a;

Klinikte birlikte çalışma şansı bulduğum ve bana kardeşleri gibi davranan Dr. Veysel Yavuz, Dr. Nurullah Çetin, Dr. Onur Dalgıç, Dr. Hülya Acet, Dr. Zeynep Yapan Emren, Dr. Uğur Taşkın, Dr. Bülent Özlek, Dr. Ferhat Yurdam, Dr. Eda Özlek, Dr. Ahmet Dal, Dr. Mehmet Sait Selçuk ve Dr. Alper Ozbakkaloğlu' na; birlikte çalışma şansım olmasa da her daim desteklerini hissettiğim Dr. Alkım Alkan, Dr. Bekir Akkaya, Dr. Celal Dindar' a;

Bana ablalıkları ile yol göstermiş olan Hmş. Ferya Karadağ Yalçın ve Meral Alasulu'ya; hemşire arkadaşlarım Metin, Figen, Nurten, Seyhan, Özlem, Rabia, Mehmet, Havva, Esmâ, Ayşenur, Safiye; anjiyografi ekibi Ethem, Nafiz, Kezban ; sekreter arkadaşlarım Gülsüm, Sibel ve Gülşen'e ; personel arkadaşlarım Mustafa, Mehmet, Özgür, Kadir, Fatma, Elif, Emine ve Yusuf'a;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve her zaman bana destek olan canlarım annem, babam ve ablalarım;

Her zaman gülümsememi sağlayan ve her daim hayatımda olmasını hayal ettiğim sevgilim İmge'ye;

Sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim Halil ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
RESİMLER DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Koroner Sinüs.....	3
1.1.1. Koroner Sinüs Giriş.....	3
1.1.2. Koroner Sinüs Embriyoloji.....	4
1.2. Kardiyak Venöz Anatomi.....	5
1.2.1. Koroner Sinüs.....	5
1.2.2. Koroner Sinüs Klinik Uygulama.....	7
1.3. Arteriyovenöz Anatomi.....	10
1.3.1. Arteriyel Venöz Drenaj.....	10
1.3.2. Arteriyel Venöz Drenaj Klinik Uygulama.....	10
1.4. Ventriküler Venler.....	10
1.4.1. Anteriyor İnterventriküler Ven.....	10
1.4.2. Lateral Kardiyak Ven.....	11
1.4.3. Orta Kardiyak Ven.....	12
1.4.4. Posteriyor Ventriküler ven.....	13
1.4.5. Ventriküler Venler Klinik Uygulama.....	13
1.5. Thebesian Venöz Sistem.....	15

1.6. Radyoloji.....	15
2.1. Diyabetes Mellitus.....	17
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanım Ve Tarihi	17
2.1.2. Epidemiyoloji.....	18
2.1.3. DM Sınıflaması.....	20
2.1.3.1. Tip 1 DM.....	22
2.1.3.1.1. Tip 1 DM' nin Sınıflandırması.....	22
2.1.3.1.2. Tip 1 DM Etyopatogenez.....	23
2.1.3.2. Tip 2 DM.....	28
2.1.3.2.1. Tip 2 DM Etyopatogenez.....	28
2.1.4. DM Tanı Kriterleri.....	32
2.1.5. İnsülin Direnci.....	35
2.1.6. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	40
2.1.7. Tip 2 DM, İnsülin Direnci Ve Artmış Kardiyovasküler Risk.....	41
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	43
IV. BULGULAR.....	53
V. TARTIŞMA.....	60
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
VII. ÖZET.....	68
VIII. SUMMARY.....	70
IX. KAYNAKLAR.....	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo -1. Koroner venöz anatomisinin karakteristik özellikleri ve klinik önemi

Tablo -2. ADA (Amerikan Diyabet Birliği)'nın Diyabet Sınıflaması

Tablo -3. Otoimmün Olayın Başlamasında Rol Oynayan Mekanizmalar

Tablo -4. Yabancı Antijen ile Pankreatik Antijenlerin Benzerliğine Örnekler

Tablo -5. Asemptomatik Hastalarda Diyabet Tarama Kriterleri

Tablo -6. 1997 ADA Diyabet Tanı Kriterleri

Tablo -7. 1999 DSÖ Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı

Tablo -8. ADA 2003 Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı ve Bozulmuş Glukoz Toleransının Derecelendirilmesi

Tablo -9. Diyabet Ve Glukoz Metabolizması Tanı Kriterleri

Tablo-10. Hafif-Orta Derecede Ve Normal Fenotipte İnsülin Direnci Sendromlarının Klinik Sınıflaması

Tablo -11. Ciddi İnsülin Direnci Sendromlarının Sınıflaması

Tablo -12. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Tablo -13. Hasta Özellikleri

Tablo -14. Asendan Aort

Tablo -15. Sol Atrium

Tablo -16. Sol Ventrikül

Tablo -17. Diyastolik Parametreler

Tablo -18. Koroner Sinüs

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil -1. Koroner Sinüsün 26. Haftadaki Gelişme Anatomisi

Şekil -2. Thebesian ve Vieussen Kapağı

Şekil -3. CS Kanülasyonu

Şekil -4. Tip 2 DM patogenezi



RESİMLER DİZİNİ

Resim -1. Koroner Sinüs Anatomisi

Resim -2. CS ve Thebesian Kapağı

Resim -3. Koroner Venöz Anjiogram

Resim -4. Kardiyak Venöz Anastamozlar

Resim -5. CS Venöz Anjiogramı

Resim -6. Koroner Venleri Gösteren BT Görüntüsü.

Resim -7. Genel Electric Vivid 3 Ekokardiyografi Cihazı

Resim -8. Asendan Aort

Resim -9. Sol Atrium

Resim -10. Sol Ventrikül

Resim -11. E: Erken Diyastolik Velosite, A: Geç Diyastolik Velosite

Resim -12. Mitral Deselerasyon Zamanı (MV DecT)

Resim -13. İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı (IVRT), Hızlı Doluş Zamanı (DT), İzovolumetrik Kontraksiyon (IVCT) ve Ejeksiyon Zamanı (ET)

Resim -14. Koroner Sinüs Sistolik Ve Diyastolik Çapları

KISALTMALAR DİZİNİ

A: Late Diastolic Peak Flow Velocity

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

ADC: Aort Diameter Change

AoDD: Aort Diastolic Diameter

AoSD: Aort Sistolic Diameter

AS: Aortic Strain

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

BMI: Body Mass Index (Beden Kitle İndeksi)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CMV: Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)

CS: Coronary Sinus (Koroner Sinüs)

CSDC: Coronary Sinus Diameter Change

CSMAX: Coronary Sinus Maximum Diameter

CSMIN: Coronary Sinus Minimum Diameter

CSS: Coronary Sinus Strain

DECT: Mitral E Deceleration Time

DM: Diabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nefropati

DN: Diyabetik Retinopati

E: Early Diastolic Peak Flow Velocity

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

EBV: Ebstein Barr Virus

EF: Ejection Fraction

FS: Fractional Shortening

GABA: Gama Amino Bitirik Asit

GAD: Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GLUT: Glucose Transporter (Glukoz Taşıyıcı)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HT: Hipertansiyon

IA -2: Islet Antigen -2 Autoantibodies (Adacık Antijen -2 Otoantikorları)

IAA: İnsulin Otoantikorları

ICA: Islet Cell Antibodies (Adacık Hücre Antikorları)

IDF: Uluslar arası Diyabet Federasyonu

IFG: Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş Açlık Glukozu)

IVCT: Isovolumic Contraction Time

IVRT: Isovolumic Relaxion Time

IVSDD: Interventriculer Septum Diastolic Diameter

IVSDD: Interventriculer Septum Sistolic Diameter

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LADD: Left Atrium Diastolic Diameter

LADC: Left Atrium Diameter Change

LASD: Left Atrium Systolic Diameter

LAO: Sol Anteriyor Oblik

LVDD: Left Ventricul Diastolic Diameter

LVSD: Left Ventricul Systolic Diameter

LVM: Left Ventricul Mass

MCV: Orta Kardiyak Ven

MHC: Major Histokompalibilite Kompleksi

ND DG: National Diabetes Data Group (Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu)

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NK: Doğal Katil Hücresi

NO: Nitrik Oksit

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PW: Pulse Wave

PWDD: Posterior Wall Diastolic Diameter

PWSD: Posterior Wall Systolic Diameter

RAO: Sağ Anteriyor Oblik

RIA: Radyoimmunassay

SVH: Serebrovasküler Hastalık

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu

I. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (1). DM, batı toplumlarının yaklaşık %3-5'inde görülmekte olup, hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir.

Diyabetli hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklik oluşmaktadır. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise uzun vadede gelişen küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik nefropati (DN), diyabetik retinopati (DR) ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glukoz regülasyonu ile engellenebilir (2,3). Kardiyak olarak diyabetin en önemli vasküler komplikasyonu koroner arter hastalığı (KAH)'dır. Yapılan çalışmalar çoğunlukla kardiyak arteriyel sisteme yoğunlaşmış olup kardiyak venöz sistem üzerinde çok durulmamıştır. Biz yaptığımız çalışma ile diyabetin kardiyak venöz sistem üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Koroner sinüs (CS) ana kalp damar venidir. CS, özellikle farklı kardiyak prosedürler için erişim sağlayan rolü ile klinik olarak önemli bir yapı haline gelmiştir. Koroner arterler kadar incelenmemesine rağmen, koroner venöz sistem aritmi ablasyonu, biventriküler pacing dahil olmak üzere birçok elektrofizyolojik girişimlerde ve gelişmiş invaziv ve girişimsel kardiyak tekniklerin gelişimiyle ortaya çıkan tedavi edici device yerleştirilmesi için önemlidir (4-6). Aynı zamanda aritmi kaynağının bulunması, haritalama işlemleri ve ablasyon işlemlerinde girişimsel kardiyologlar için bir erişim noktası olarak kullanılan CS için artan bir ilgi vardır (7 -9). Biz çalışmamızda CS strain (gerginliği)'in ve CS çaplarının değerlendirilmesinde sadece DM tanısı olan ve başka kronik hastalığı olmayan (hipertansiyon, hipertroidi, kronik

obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), vb.) hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunu transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile karşılaştırmayı planladık. Ekokardiyografi ultrasonik ses dalgalarıyla, kalbin değişik yapılarını inceleme imkanı veren bir teşhis ve araştırma metodudur.

Çalışmamızda diyabet tanısı bulunan ve başka kronik hastalığı bulunmayan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirmeyi planladık. Çalışmamıza esansiyel hipertansiyon, sekunder hipertansiyon, hipertroidi, KOAH, koroner arter hastalığı gibi kronik hastalık tanılı olan hastaları; bu hastalıkların kardiyak etkilerinin olması nedeni dahil etmedik. Hasta ve kontrol grubu olarak iki ana grup planladık. Ayrıca hastaları oral antidiyabetik kullanan, insülin kullanan ve sigara kullanan olarak grupladık. TTE ile CS gerginliğini ve çaplarını ölçtük. Böylece vasküler patolojilere neden olan diyabetin kardiyak venöz sisteme olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

1.1. KORONER SİNÜS

1.1.1. KORONER SİNÜS GİRİŞ

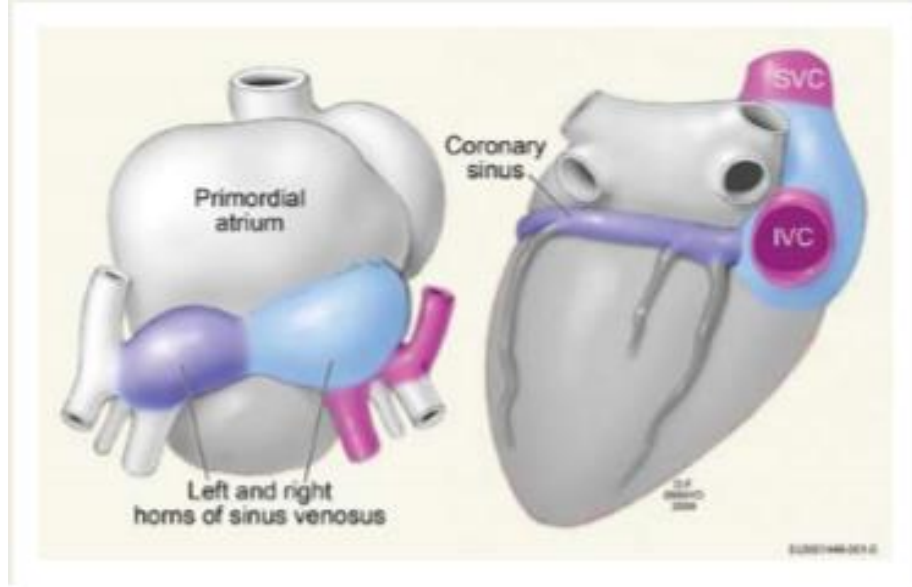
Koroner sinüs (CS), özellikle farklı kardiyak prosedürler için erişim sağlayan rolü ile klinik olarak önemli bir yapı haline gelmiştir. Tarihsel olarak, kalp damar çalışmaları esas olarak hep koroner arter dolaşımına odaklanmıştır. Koroner arterler kadar incelenmemesine rağmen, koroner venöz sistem aritmi ablasyonu, biventriküler pacing dahil olmak üzere birçok elektrofizyolojik girişimlerde ve gelişmiş invaziv ve girişimsel kardiyak tekniklerin gelişimiyle ortaya çıkan tedavi edici device yerleştirilmesi için önemlidir (4 -6). Kalp yetmezliği gibi bir dizi kardiyak hastalıkların tedavisi için tedavi ve yönetim araçlarının geliştirilmesi bunları yerleştirmek için giriş yolu olan CS anatomisini daha da önemli hale getirdi (7, 8, 10). Aynı zamanda aritmi kaynağının bulunması, haritalama işlemleri ve ablasyon işlemlerinde girişimsel kardiyologlar için bir erişim noktası olarak kullanılan CS için artan bir ilgi vardır (7 -9).

CS ana kalp damar venidir. Miyokarddan gelen venöz kanın sağ kalbe geri dönüşü ağırlıklı olarak iki ven grubuyla olur: Büyük ve küçük ya da thebesian venler ve bunların kolları. Büyük venöz sistemin ana damarı koroner oluk boyunca arka yöne akan CS' dir. Sol ventrikül ön duvarı ve interventriküler septum büyük anulus kardiyak veni olarak bilinen ön interventriküler ven dalları tarafından drene edilir. Ön interventriküler ven kendisine bitişik olan sol interventriküler inen artere benzer şekilde interventriküler oluktan geçer (4 , 11, 12). Elektron ışını bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak yapılan bir çalışmada, ventriküller arası ön damar deneklerin % 100'üne kadar görüntülenmiştir. Ayrıca ventriküller arası ön damar ven çapı uzunluğu boyunca komşu arter ile benzer olduğu görülmüştür. Büyük kalp ön ven damarı CS' yi oluşturmak için ana arka yan venle birleşmektedir. CS' ye giren

diğer önemli kollar: Aşağı sol ventrikül ven ve sol ventrikül posteriyor yönünü drene eden orta kardiyak vendir (MCV) . Atriyal miyokard venöz kanıda ayrıca çeşitli atriyal damarlar ve Marshall ven yoluyla CS içine akar. Marshall veni sol superiyor vena kava kalıntısıdır; sol atriyum arka yüzü boyunca iner ve posterolateral kardiyak venin birleşmesinden oluşur (13). Sağ atriyum ve sağ ventrikülün posteriyor ve posterolateral bölümleri küçük kalp veniyle koroner sinüsün sağ atriyumdaki orifisine açılırlar. Küçük kalp venöz sistemi thebesian venöz ağıdır. Bu sistem, genellikle çapı <0.5 mm delikler ile interventriküler septumun sağ ventrikül venöz sistemde kısımların miyokard iç katmanlarının doğrudan sağ ventriküle boşaltılmasından sorumludur.

1.1.2. KORONER SİNÜS EMBRİYOLOJİ

Cs' nin gelişmesi sinüs venosusun değişimiyle olur (Şekil -1). Fetal gelişme sırasında 3 hafta sonunda tek bölümden oluşan kalp tüpü primordiyal atriyum ve sinüs venosus diye iki bölüme ayrılır. Başlangıçta sinüs venosus sağ atriyumun posteriyor duvarına açılır. 4. hafta civarında sinüs venosus sağ ve sol boynuza ayrılır onlarda dejenerasyon ve absorbsiyon yoluyla sağ atriyumda giren venöz kanallara ayrışırlar. Sağ boynuz sağ atriyumda katılır ve superiyor vena kavanın düzgün bölümüyle superiyor vena kavayla CS arasındaki bölümü oluştururken sol boynuz progresif dejenerasyon yoluyla 10 haftaya kadar CS' yi oluşturacaktır (14 -15).



Şekil -1. Koroner Sinüsün 26. Haftadaki Gelişme Anatomisi.

Sinüs venosusun sağ boynuzu vena kaval arasındaki sağ atriyumun venöz parçası olarak kalır. Sinüs venosusun sol boynuzu ise erişkin hayatta CS ve büyük kardiyak venin bir parçası olarak kalır.

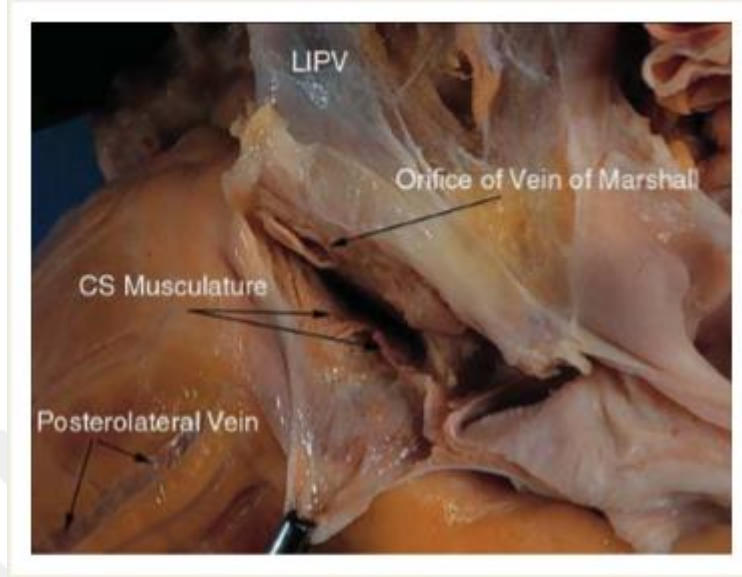
1.2. KARDİYAK VENÖZ ANATOMİ

1.2.1. KORONER SİNÜS

Koroner sinüsün boyu 3 ile 5.5 cm arasındadır ve posterolateral venin boşalım noktasıyla ilişkilidir (16). CS' nin boyuda değişkendir ve yük koşullarına koroner vende atriyal çizgili kas miktarına ve altta yatan kalp hastalığı ya da geçirilmiş kardiyak hastalıklara bağlıdır. CS sol atriyum ve sulcus arasındaki oyukta bulunur ve büyük kardiyak ven kapağından CS ostiyumuna kadar uzanan büyük kardiyak venin devamıdır ve sağ atriyumda sonlanır. CS sağ atriyumdaki orifisinde başlar ve Vieussens kapağına kadar uzanır. CS ventrikuler sistol sırasında ventriküllerden boşalan kanı alır ve atriyal sistol sırasında kanı sağ atriyuma boşaltır.

CS' nin duvarları atriyumun devamı olan çizgili kaslardan oluşmuştur ve venöz sistem etrafında bir kılıf oluşturur (17) (Resim -1). Bu kılıf genelde ventrikül miyokardı içine uzanmaz. Ancak uzandığı hallerde epikardiyal yol

olarak tabir edilen bir atriyoventriküler bypass yolu oluşmuş olur (18).



Resim -1. CS Anatomisi

CS uzun eksenli boyunca diseke edilmiş ve CS kas yapısı; CS' nin proksimal bölümünde marshall venindeki orifise kadar görülmektedir. Bu hastada posteriyor ve posterolateral venlerde Cs'yi drene etmektedir.

CS tüm kardiyak ven şebekesi gibi kapaklara sahiptir (19-20). En çok bilinen kapak CS ostiyumundaki Thebesian kapaktır. Thebesian kapak yarım ay şeklinde sıklıkla CS' nin sağ atriyuma açılan ağzında bulunan bir kapaktır. Tebesian kapak çok değişkendir ve sıklıkla CS kanülasyonu sırasında tıkanmaya neden olur (21). CS sıklıkla sonunda yer alan Viessen kapağına da sahiptir. Kapaklar ventrikül venlerinin büyük kardiyak vene açıldığı bölgelerde de sıklıkla bulunur. Sağ ventrikül venöz sistemi Thebesian venöz şebekesiyle doğrudan sağ ventriküle boşalır.

CS ostiyumu 5 - 15 mm çapındadır ve posteriyor interatriyal septumun östaki kapakçığı ve triküspid anulusu arasındadır (17 -21). Ostiyum sıklıkla değişen oranlarda Thebesian kapakla örtülüdür. Kapak genellikle ostiyumun süperiyor ve posteriyor yüzeylerini kaplar ama bazen fenestrasyonlarla

(pencerelerle) kaplı olabilir. Bazı ender durumlarda kapak inferiyor bölümünde yarısını kaplayabilir.

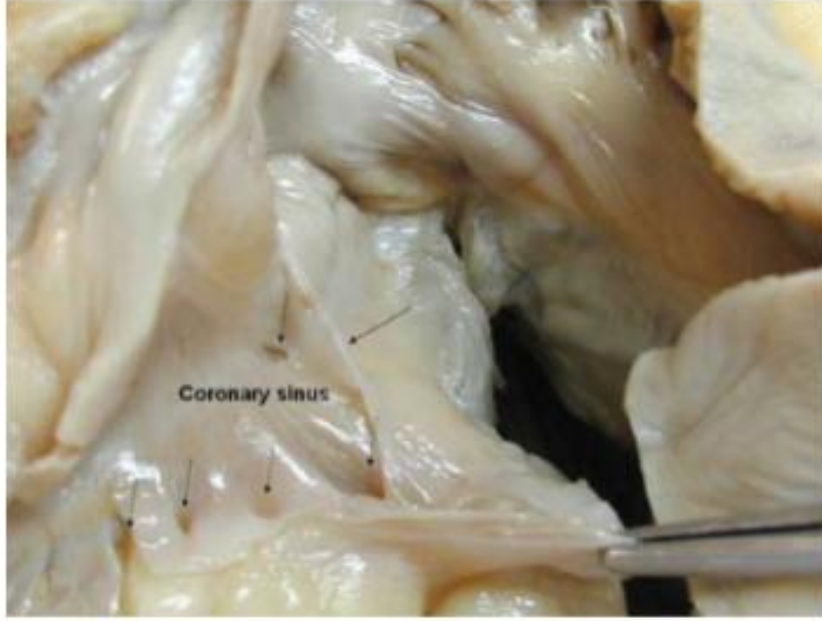
1.2.2. KORONER SİNÜS KLİNİK UYGULAMA

CS müdahalelerde kritik bir yapı olarak kabul edilmektedir. Özellikle sol yerleşimli aksesuar yolların haritalanması ve ablasyonunda CS girişi elektrofizyolojistlerin işine yaramaktadır. Ancak mitral kapağa yakın olan yolların ablasyonu CS' den uzak olmaları nedeniyle zor olabilir. İlave olarak CS elektrofizyolojik olarak aktif bir yapıdır. Klinik çalışmalar CS kas yapısının otomatisiteye (aritmi odağı olabilecek) yol açabilecek spontan depolarizasyon ve yavaş iletim yeteneği olduğunu göstermiştir (22, 23, 24, 25). Buna ilave olarak proksimal CS' yi kaplayan kas yapısı iletim ve otomatisiteye yol açabilecek iki atriymu birleştiren bir elektrik köprüsü özelliğindedir. Klinik çalışmalar bu köprünün klinik önemini ve atriyal fibrilasyon gibi hastalıklarda aritmi kaynağı olabileceğini göstermiştir (18, 23, 24, 26). CS içindeki aktif miyokard dokusu ya spontan depolarizasyon özelliğiyle fokal taşikardi oluşturabilecek bir anormal odak olabilmekte ya da reentran şebekenin parçası olabilmektedir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda pulmoner venlerdeki miyokardiyal uzantılar daha önemli rol oynamakla birlikte, CS' deki miyokard dokusu da tekrarlayan AF nedeni olabilmektedir. CS Bachman nodu gibi sağ ve sol atriyum arasındaki köprü vazifesi görebildiği için atriyal genişlemesi olan ve özellikle maze operasyonu geçiren vakalarda CS kas dokusu ve atriyumlarla bağlantılı reentrant taşikardiler görülebilmektedir.

Marshall veni içeriğindeki zengin otonomik sinir şebekesi düğüm kalıntıları ya da kas dokusuyla atriyal fibrilasyona neden olabilmektedir (18, 23, 24, 26). Sol ventrikül uyarımı sırasında atriyal elektrogramlar CS 'nin ventrikül dallarına gereğinden fazla proksimal olarak yerleştirilmiş bir ventrikül elektrodunca algılanabilmektedir.

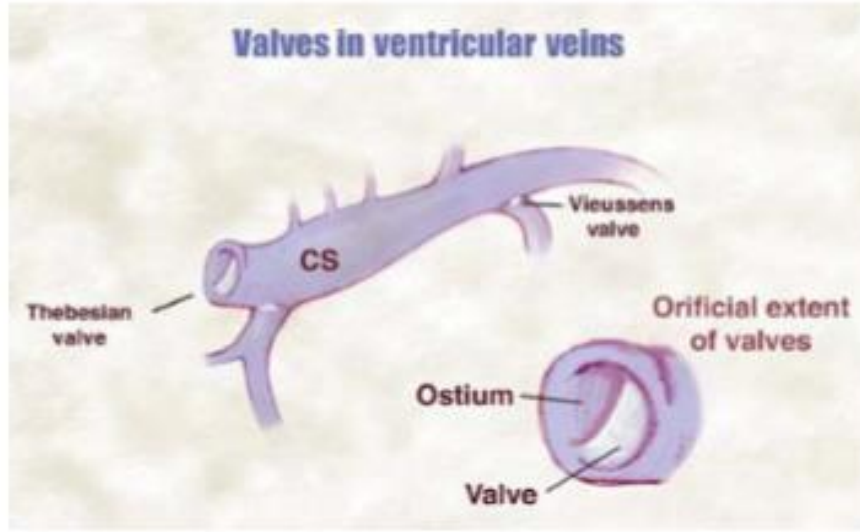
Girişimsel işlemlerde kullanılan CS kanülasyonu Thebesian venlerin tıkanması sonucu komplikasyon gelişebilir (Şekil 2 -3). Üç boyutlu fonksiyonel anatomik inceleme Thebesian venlerin morfolojisinin çok değişken olduğunu

ve bazen dinamik obstruksiyon olabildiğini göstermiştir (27). Atan kalpte kanülasyon daha fazla komplikasyon çıkarabilecektir. Klinik çalışmalar CS ostiyumunu tıkayan kapakların modern kanülasyon teknikleriyle başarıyla geçilebileceğini göstermiştir (yumuşak uçlu kılıflar, ön şekilli kılıflar ya da anterior yaklaşım) (28).



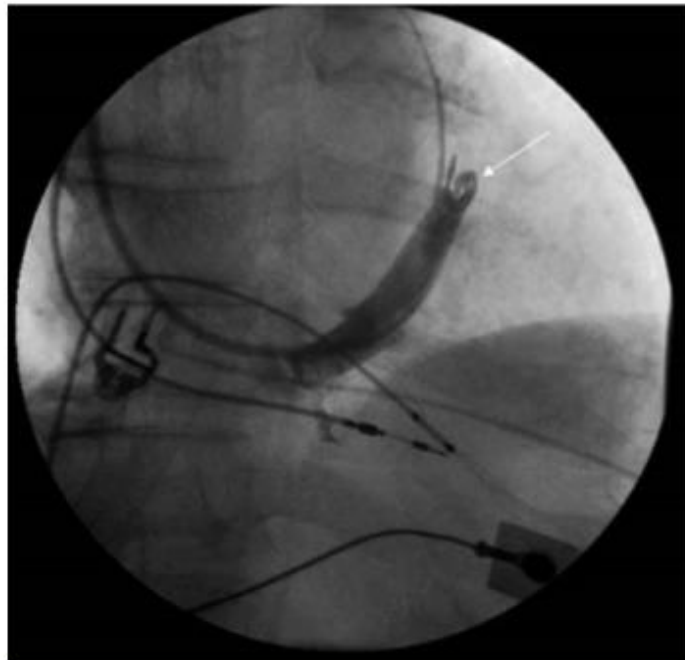
Resim -2. CS ve Thebesian Kapağı

CS uzun eksenini boyunca diseke edilmiştir. Venlerdeki multibl deliklere dikkat edin. Orta kardiyak venin ostiyumunun bir bölümünü örten Thebesian kapak okla gösterilmiştir.



Şekil -2. Thebesian ve Vieussen Kapağı

CS' de kapakçıklar farklı konumlarda olabilir. En yaygın CS ostiumu kapağında (Thebesian kapağı), posterolateral ven ostiumu, büyük kardiyak ven kavşağı ve CS (Vieussen kapağı). Bu kapaklar orifis alanını çeşitli oranlarda kapsamaktadır.



Resim -3. Koroner Venöz Anjiogram

Sol anterior oblik (LAO) çekimden koroner venöz anjiogram. Ok posterolateral bölgede tıkaçıcı bir kapağı gösteriyor (Vieussen kapağı).

1.3. ARTERİOVENÖZ ANATOMİ

1.3.1. ARTERYEL VENÖZ DRENAJ

Atriyal miyokard dokusundan gelen venöz kan atriyal venler ve Marshall veniyle CS' ye boşalır. En geniş ven dalı genellikle posterolateral venin ters istikametinde sol taraftaki pulmoner venlerin anterior yüzüyle sol atriyal apendiksin posteriyor yüzü arasından ilerler. Bu dal sol superiyor vena kavanın embriyolojik bir kalıntısıdır. Dolayısıyla açık olunca persistan sol superiyor vena kava olarak isimlendirilir. Sadece atriyal bölümde açık olunca Marshall veni olarak anılır. Bazen kısmen ya da tamamen tıkalı olabilir o zamanda oblik Marshall veni denir (13, 29, 30).

1.3.2. ARTERYEL VENÖZ DRENAJ KLİNİK UYGULAMA

Sol atriyal venler atriyal uyarım için kullanılabilir. Değerleri iyi olmayınca ya da hassas sol atriyoventriküler senkronizasyona ihtiyaç varsa CS kanülasyonu ve elektrodun atriyal dala yerleştirilmesi mümkündür. Atriyal fibrilasyon tedavisi için sol ve sağ atriyal elektrod kullanılarak biatriyal uyarı denenmiştir (13,29).

1.4. VENTRİKÜLER VENLER

1.4.1. ANTERİYOR İNTERVENTRİKÜLER VEN

Anterior interventriküler ven kalp venlerinin en büyük ve en istikrarlı olanıdır, sol anterior inen artere paralel olarak interventriküler oyukta kalp tabanına doğru ilerler. RAO (sağ anterior oblik)' da görülen en anterior pozisyondaki vendir. Sol anterior inen arterin paralelinde gitmesine rağmen proksimal kısmında ilk diyagonale paralel gider. Kalp tabanına yaklaşıncı anterior interventriküler ven lateral olarak atriyoventriküler oyuğa yönelerek büyük ven haline gelir. Proksimalden çıkan kalın bir dalı sol ventrikülün önemli

bir bölümünü drene eder. Bu apikal dalın yaklaşık % 30 vakada posteriyor dallarla devam ettiği düşünülmektedir (12, 16, 31, 32). Küçük bir kısım vakada ise frenik sinir anterior interventriküler venin anterolateral dalının anterior bölümüyle ilişkilidir.

1.4.2. LATERAL KARDİYAK VEN

Kalbin lateral duvarı üç ayrı venle drene olur (Resim -4). Bunların en geniş ve kararlı olanı posterolateral vendir (12, 16, 31). Düz lateral ven ve anterolateral vende bu bölgede bulunur. Posterolateral ven Marshall veninin ters tarafında bulunur. Büyük ven hem anterior interventriküler ven hem sol posterior interventriküler ven hem de sol marjinal venden dal alır. Frenik sinir tipik olarak büyük kardiyak veni yüzeysel olarak çapraz geçer ve anterolateral venin posteriyor dallarıyla ve posterolateral venin anterior dallarıyla ilişkileri vardır. Bu bölgede miyokard dokusunun kalın olmasından ötürü lateral venlerin sekonder dalları kas içinde seyreder.

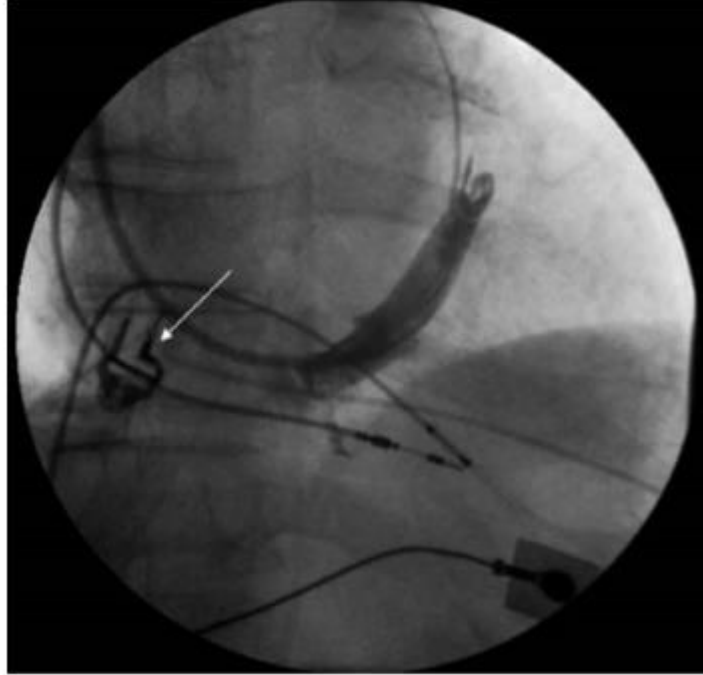


Resim -4. Kardiyak Venöz Anastamozlar

Lateral duvarda bulunan venöz anastomozların görüldüğü sol ventrikülün lateral görünümü.

1.4.3. ORTA KARDİYAK VEN

CS' nin en büyük proksimal dalı MCV' dir (orta kardiyak ven) (Resim -5). MCV anterior venlerden septal ve her iki ventrikülün inferior duvarlarından dallar alır. MCV posterior interventriküler oyukta posterior descending arterle beraber seyrederek ve CS' ye sağ atriyal orifise yakın olarak dökülür ender olarak sağ atriya triküspid kapağın septal parçasından dökülür. Kardiyak otonomik lifler sıklıkla posterior çaprazda MCV ile birleşim yerinde bulunur. MCV' nin değişken sayıda dalları vardır. En önemlileri sol marjinal ve inferior venlerdir (33).



Resim -5. CS Venöz Anjiogramı

CS'nin çok tutarlı bir kolu olan MCV neredeyse bütün kalplerde bulunur.

Okla gösterilen MCV.

1.4.4. POSTERİYOR VENTRİKÜLER VEN

Posteriyor venin başlangıç noktası değişkendir ancak %25 vakada MCV ile ortak bir ostiyuma sahiptir (12, 17, 31). Bazı vakalarda MCV' nin bir dalı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu ven sağ koroner arterin posterolateral dalları ile seyreder ve sol ventrikülün lateral ve diyafragmatik bölgelerini drene eder. Yerleşiminden dolayı MCV' nin dallarıyla karıştırılabilir. Distal dalları lateral venöz sistem dallarıyla birlikte seyreder ve frenik sinirle yakın ilişkisi olabilir.

1.4.5. VENTRİKÜLER VENLER KLİNİK UYGULAMA

MCV ventriküler elektrod yerleşimi için seçilebilir (Tablo -1). Posteriyor interventriküler oyukta olmasına rağmen değişik dalları lateral duvarı drene eder. Kanülasyonu yerleşiminden ötürü zordur. Girişimci saat yönünün tersine rotasyon uygulayarak CS' yi kanüle eder. CS' ye girildikten sonra katetere saat yönü rotasyon yaptırılarak tork verilir ve ventriküler vene döndürülür. Posteriyor vene bu rotasyonla girilir. Ancak frenik sinir stimülasyonu olursa ya da eşik değerleri iyi değilse kateter saat yönüne tork verilerek bu venden çıkarılır. MCV genellikle kateter CS' den çıkmadan kanüle edilebilir. Pacing elektrod MCV' ye girince dikkatli olunarak sol ventrikül serbest duvarına doğru ilerletilir (14, 16, 34). Sol ventrikül lateral duvarının venöz drenajı değişkendir ve implantasyon için değişik seçenekler sunar (35, 36). Posteriyor ve posterolateral venlerin ana gövdeyle değişik açılar oluşturması nedeniyle tecrübesiz operatörler vene girildiğini fark edemeyebilirler ve gereksiz yere venden çıkabilirler. Şüphe durumunda venografi ya da ultrasonik inceleme yapılabilir. Bazen posteriyor ven ve MCV için ortak bir ostiyum olması pacing ya da ablasyon kateteri için özel kanülasyon tekniklerinin kullanılmasını gerektirebilir.

Tablo -1 Koroner venöz anatominin karakteristik özellikleri ve klinik önemi

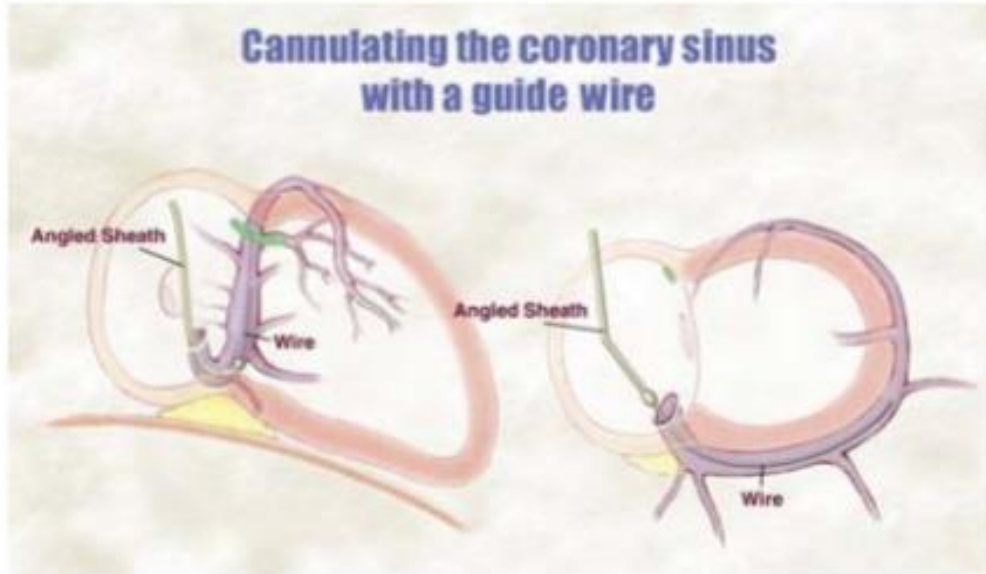
KORONER VEN ANATOMİSİ	KLİNİK UYGULAMA
Koroner sinüs	• Kanülasyonu büyük Thebesian kapağı tarafından engellenebilir. • Miyokard uzantıları bir aksesuar yolu teşkil edebilir. • Ven sağ ve sol atrium arasındaki temel elektriksel bağlantılardan biridir.
Marshall veni ve diğer atriyal venler	• Marshall veni atriyal fibrilasyon ablasyonu için gerekli olabilir. • Atriyal venler sol atrium pasingi için gerekli olabilir.
Anterior interventriküler ven	• Lateral kolları sol ventrikül serbest duvarının pasingi için kullanılabilir. • Ventriküler taşikardi dışı akım alanının ablasyonu için bu ven gerekli. • Frenik sinir bu venin lateral dallarına komşu olabilir.
Posterolateral ven	• Sol ventrikül serbest duvarını drene eder. Bu nedenle ideal kanülasyon işlemi için lazım. • Vieussen kapağı tipik olarak bu venin ostiumunda bulunur ve kanülasyonu engelleyebilir.
Posterior ventriküler ven	• Yan kolları etkili bir sol ventrikül pasingi için kullanılabilir. • Bu venin kanülasyonu rutin prosedür sırasında farkına varılmadan yapılabilir.
Orta kardiyak ven(MCV)	• Özellikle lateral dalları sol ventrikül pasingi için önemli. • Posterior epikardial bölgeye ulaşım için iyi bir alan. • Divertikül veya anevrizmal dilatasyon aritmi olsun ya da olmasın ortaya çıkabilir.

1.5. THEBESIAN VENÖZ SİSTEM

Daha küçük olan Thebesian sistem subendokardiyumu boşaltır. Kalp odacıklarının devamı olan endotel hücrelerden oluşurlar (37). En fazla sağda olmak üzere kalbin dört boşluğunda da bulunabilir. Sağ apendiks ve musküler septumun drenajına da yardım eder.

1.6. RADYOLOJİ

Floroskopiyle CS görüntülenemez. Ancak CS' nin posteriyorunda yer alan posterolateral boşluktaki epikardiyal yağ görüntülenebilir (Şekil -3). En iyi RAO pozisyonunda kardiyak ve diyafragmatik gölgelerin birleştiği noktada görüntülenebilir. Standart pozisyonlar CS' nin daha iyi görüntülenmesi için kullanılabilir. LAO pozisyonunda CS kanüle edilince katater sola doğru hareket eder şeklinde görülür (14, 35, 36). RAO görüntüsünde katater sternuma doğru (anteriyor) hareket ederse CS' ye girdiği anlaşılır, ancak posteriyora doğru ilerlerse atriyal vene girilmiş demektir.



Şekil -3. CS Kanülasyonu

Epikardial yağ dokusu CS ostiumuna yakın görülüyor (RAO çekim-sol resim). Katater CS ostiumuna girince sola doğru ilerleyecek (LAO çekim-sağ resim). RAO çekimde ventriküler venler anteriorda seyrederken atriyal venler posteriyorda seyrediyor.

Multislice BT işlem öncesi inceleme için kullanılabilir (Resim -6). Bu tetkikle CS 30 mm boyunda (21-40 mm) ve ortalama 9 mm çapında (4-14 mm) görüntülenir (34). Opak verilerek CS kolaylıkla ayırt edilebilir. Vertikal segmenti süperiyor konumdadır ondan sonra bükülür ya da inferiyor horizontal segmente ulaşmak için dönüş yapar. Horizontal segmenti sağ atriyal ucuna tekabül eder. Vertikal segmentte perpendiküler konumuna bağlı olarak yuvarlak bir opasite olarak görülür. Sinüsün bükülmesi ya da dönmesi oblik pozisyonuna bağlı olarak oval bir opasite olarak görülür (6).



Resim -6. Koroner Venleri Gösteren BT Görüntüsü.

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI VE TARİHİ

DM; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (1).

Diyabetik hastaların çoğu etyopatogenetik açıdan iki büyük kategoride yer alır. Tip1 diyabet otoimmün (% 80–90) veya bilinmeyen (% 10- 20) bir nedenle, pankreas beta hücrelerindeki yıkım sonucu ortaya çıkar. Çoğunlukla serolojik göstergeler ve genetik belirteçler ile tanımlanır. Tip 2 diyabet ise, insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre semptom vermeden seyredebilir (1). Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Bunların dışında ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut, hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir.

Diyabetli hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklik oluşmaktadır. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise uzun vadede gelişen küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik nefropati (DN), diyabetik retinopati (DR) ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glukoz regülasyonu ile engellenebilir (2, 3).

Diyabetes Mellitus bilinen en eski hastalıklardan biridir ve antik çağdan bu yana bilinmektedir. İsa'dan önce 1550 yılına ait Ebers papirüsünde diyabete benzer klinik bir durum tarif edilmiştir. Diyabet kelimesi ilk kez İsa'dan sonra 2. yüzyılda Kapadokya'lı Aretaeus tarafından kullanılmış ve hastalığın klinik tanımlaması yapılmıştır. Hintli hekimlerce, 5. ve 6. yüzyıllarda, idrarın şekerli olduğu fark edilmiş ve bu yıllarda diyabetin iki formu olduğundan bahsedilmiştir. İngiliz hekim Thomas Willis'in diyabetik idrarın tatlı olduğunu

yeniden keşfetmesine kadar diyabet Avrupa'da uzunca bir süre ihmal edilmiştir. Yaklaşık 100 yıl sonra Liverpool'lu hekim Matthew Dubson idrardaki tatlılığın kaynağının glukoz olduğunu keşfetmiştir. Yunanca ve Latince'de bal anlamına gelen mellitus takısını ilk kullanan ise John Rollo olmuştur. 19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude Bernard, diyabet ile merkezi sinir sistemi arasındaki bir bağlantıdan ve glukozun karaciğerde depolandığından bahsetmiştir. Pankreastan alınan dokularda küçük hücre kümeleri olduğunu ilk tanımlayan kişi Berlin'den Paul Langerhans olmuş ancak bu hücrelerin işlevi hakkında yorum yapmamıştır. Daha sonra Fransız Edouard Laguesse bu hücreleri Langerhans adacıkları olarak adlandırarak bu hücrelerin pankreasın endokrin dokusu olduğunu ve glukoz düşürücü bir hormon salgıladığını ileri sürmüştür. 1921 yılında ise Kanada Toronto Üniversitesi'nden cerrah Frederick G Banting, asistanı Charles H Best, biyokimyacı James B Collip ve fizyolog JJR Macleod'un ortak çalışmasıyla insülin bulunmuştur. Collip pankreastan insülin elde etmeyi başarmış ve ilk kez 1922 yılında insülin tedavisi uygulanmıştır. Banting ve Macleod'a, 1923 Nobel tıp ödülü verilmiş, bu araştırmacılar da ödüllerini Collip ve Best ile paylaşmışlardır. İnsülinin klinik pratiğe girmesinden sonra insülinin primer yapısını ve aminoasit dizilimini, İngiliz bilim adamı Frederick Sanger, açığa çıkarmış ve 1958 yılında da Nobel ödülünü almıştır. 1969 yılında Dorothy Hodgkin ve arkadaşları X ışınli kristallografi kullanarak insülinin üç boyutlu yapısını tanımlamışlar ve Nobel ödülü almışlardır. 1900'lü yıllarda hastalığın etiyopatogenezi ile ilgili pek çok bilgi edinilmiş, halen de immünolojik ve genetik araştırmalar devam etmektedir (38).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

DM, batı toplumlarının yaklaşık %3-5' inde görülmekte olup, hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Değişik toplumlar arasında prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin; Papua Yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimolarda ve ana kıtada yaşayan Çinlilerde bu oran %1 civarında iken, Avustralya'daki Aborjinlerde, Amerika'daki Pima Kızılderililerde %20-45 arasında bulunabilmektedir (39). Değişik toplumlardaki bu farklı prevalans oranlarının

nedeni, genetik belirleyicilerin yanı sıra olası çevresel faktörlerin etkileri yüzündendir.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988–1994 arası) %5.1' inin diyabetik olduğu bulunmuştur (40). Yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevalans rakamı %7.8'dir. ABD'de 10 yılda diyabet prevalansı %38 oranında artış göstermiştir (41).

Türkiye'de diyabet taramaları ile ilgili veriler, ilk kez 1960' lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti' nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glukozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama %1.5- 2 aralığında bir prevalans bildirilirken, bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7.2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı %6.7 olarak bildirilmiştir (42).

Ocak-haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilde 540 merkezde TURDEP II çalışması yapılmıştır. Çalışmaya bölgenin nüfus yapısına uygun olarak rastgele seçilen 20 yaş ve üzerinde 26499 kişi katılmış ve çalışma %92 katılım oranı ile bitirilmiştir. TURDEP II'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür. TURDEP I'in aksine kentsel diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP II çalışmasına göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diyabet sıklığı erkeklerde daha düşük bulunmuş olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir. Bölgesel diyabet prevalansı Kuzey Anadolu'da %14.5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18.2 ile en fazladır. TURDEP II çalışmasına göre 40- 44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabet tanısı aldığı saptanmıştır. Diyabet oranları Bursa ve Malatya'da %20'nin üzerinde; Diyarbakır, İstanbul, Antalya, Adana, Gaziantep, İzmir, Denizli, Eskişehir, Ankara ve Konya'da ise %15'in üzerindedir.

2.1.3. DM SINIFLAMASI

İdeal diyabet sınıflamasının hem klinik tanımlayıcı kriterlere dayanan diyabet evrelerini hem de etyolojik gruplamayı içermesi önerilmektedir. Bu doğrultuda 2003 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) diabetes mellitusta tanı ve sınıflama kriterini düzenlemiştir. Diabetes Mellitusun sınıflaması beş klinik sınıfı içermektedir. Bunlar; Tip 1 DM, Tip 2 DM, diğer spesifik diyabet tipleri, gestasyonel diabetes mellitus ve prediyabettir (Tablo -2).

Tablo -2. ADA (Amerikan Diyabet Birliği)'nın Diyabet Sınıflaması

1. Tip 1 Diyabet (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)
 - İmmun mekanizma aracılıklı
 - İdiyopatik
2. Tip 2 Diyabet (insülin direnci ve insülin yetersizliğinin çeşitli kombinasyonları)
3. Diğer Spesifik Tipler
 - A. MODY sendromları
 - Kromozom 12, HNF-1 α (MODY-3)
 - Kromozom 7, glukokinaz (MODY-2)
 - Kromozom 20, HNF-4 α (MODY-1)
 - Kromozom 13, insülin promoter faktör(IPF)-1 (MODY 4)
 - Kromozom 17, HNF-1 β (MODY-5)
 - Kromozom 2, NeuroD1 (MODY-6)
 - B- Mitokondrial DNA Mutasyonları
 - Wolfrom sendromunun bir formu
 - Pearson sendromu
 - Kearns-Sayre

- Diabetes Mellitus, Sağırılık

C- Wolfram Sendromu-DİDMOAD (Diabetes insipidus, Diabetes Mellitus, optik atrofi,sağırılık)

4- İlaç ve Kimyasal

- A. Siklosporin- antirejeksiyon
- B. Glukokortikoidler
- C. L-asparajinaz
- D. β -adrenerjik blokerler
- E. Vacor- rodenticide
- F. Fenitoin
- G. Diğerleri

5- Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- A. Kistik fibrozis ilişkili Diyabet
- B. Travma- pankreatektomi
- C. Pankreatitis- radyasyon
- D. Diğerleri

6- Enfeksiyonlar

- A. Konjenital Rubella
- B. Sitomegalovirus
- C. Hemolitik-Üremik Sendrom

7- Tip-2 Diyabetin Varyantları

- A. İnsülin etkisinin genetik defektleri
 - 1. Rabson-Mendelhall sendromu
 - 2. Lipoatrofik Diyabet sendromları
 - 3. Tip A insulin direnci-akantozis

B. İnsülin etkisinin edinilmiş defektleri

1. Endokrin tümörler -Feokromasitoma -Cushing -Diğerleri

2. Anti-insülin reseptör antikoları

8- Genetik sendromlar (İnsülin direnci/yetersizliği ve Diyabet ile ilişkili)

A. Prader-Willi sendromu-15. Kromozom

B. Down Sendromu-21. Kromozom

C. Turner sendromu

D. Klinifelter sendromu

E. Diğerleri

-Bardet

-Biedel

-Alström

-Werner

9- Gestasyonel Diyabet

10- Neonatal Diyabet

2.1.3.1. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS (TİP 1 DM)

Tip 1 diabetes mellitus, çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Pankreastaki insülin üreten beta hücrelerinin harabiyetine bağlı insülin eksikliği sonucu gelişir. Genellikle çocukluk çağında bulgu verir. Olguların dörtte biri ise erişkin dönemde tanı alır. Çocuklardaki obezite prevalansındaki artışa bağlı olarak artan tip 2 diyabet sıklığına rağmen, Tip 1 DM hala çocukluk çağında en sık görülen diyabet tipidir. Amerika'da 19 yaş altı yeni diyabet tanılarının üçte ikisi Tip 1 DM' dir. (43).

2.1.3.1.1. TİP 1 DM' NİN SINIFLANDIRMASI

Tip 1 DM altta yatan etiyolojiye göre, tip 1A (immün aracılı) ve tip 1B (idiyopatik) olarak iki gruba ayrılmıştır. Tip 1A diyabette, Langerhans adacıklarında insülin üreten beta hücrelerinin çeşitli komponentlerine karşı

otoantikörler bulunmaktadır. Tip 1B diyabet formunda ise beta hücre yıkımı olmakla beraber otoimmün yıkıma bağlı herhangi bir immünolojik delil yoktur. Tip 1A diyabet, Tip 1 DM' lilerin %90'ını, Tip 1B diyabet ise %10'unu oluşturmaktadır. Diğer yandan Tip 1 DM' nin bir alt grubu genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, yıllarca Tip 2 DM gibi seyreden, otoimmünitenin serolojik bulgularını gösteren ve sonunda insülin bağımlı olan formudur. Bu grup geç ortaya çıkan otoimmün diyabet ("late-onset" veya "latent autoimmune diabetes in adults", LADA) olarak tanımlanır. Tip 2 DM' li vakaların %10-25' nin bu gruba girdiği bildirilmektedir (43).

2.1.3.1.2. TİP 1 DM ETYOPATOGENEZ

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişen otoimmün bir hastalık olan Tip I DM, pankreasta gelişen inflamasyon sonucu ilerleyici beta hücre harabiyeti ve total insülin yetersizliği ile karakterizedir (44). Hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan bu faktörler; genetik, otoimmünite ve çevresel nedenler olmak üzere üç grupta toplanır (45).

Genetik Faktörler: Etiopatogenezinde birden fazla gen tanımlanmıştır. Hastalığa yatkınlık ve direnç, 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki Major Histokompatibilite Kompleksi (Major Histocompatibility Complex - MHC)' nin polimorfik, İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen – HLA) olarak bilinen kısmı ile ilişkilidir. Diyabet gelişmesinde HLA klas-2 lokusu üzerinde bulunan DR ve DQ allellerinin rolü önemlidir. HLA- DR antijenlerinden HLA-DR3 veya HLA-DR4'ün tek başına bulunması, Tip 1 DM gelişme riskini 2-3 kat, bu antijenlerin ikisinin aynı kişide bulunması, riski 7-10 kat artırmaktadır. Bunun yanında; normal kişilerin %30-35'inde DR3 veya DR4 varlığı saptanmakta, ancak bu antijenik yapıya sahip olanların %20-30'unda DM gelişmektedir. HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinin birlikte pozitif olduğu kişilerde, hastalık daha ağır klinik seyir göstermektedir (46, 47, 48). HLA-DQ β zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asitin homozigot yokluğu (non Asp/non Asp), Tip 1 DM gelişimi için rölatif riski yaklaşık 100 kat artırır. Heterozigot yokluğu ise (non Asp/Asp), homozigotlara göre daha az olmakla birlikte DM gelişme riskini artırmaktadır. Diabetes Mellitus gelişimi açısından en riskli

lokuslar:DQA1*0301/DQB1*0302, DR4, DQA1*0501/DQB1*0201 ve DR3 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, araştırmalar Tip 1 DM için hayat boyu riskin, monozigot ikizlerde %70 dizigot ikizlerde ise %10- 15 olduğunu göstermiştir (49).

Otoimmünite: Beta hücrelerine yönelik otoimmün saldırı süreci, β hücrelerinin kendi antijenleri, antijen tanıma süresi veya T ve B hücreleri arasındaki etkileşimle ilgili görülmektedir. Antikorlarla oluşan β hücre hasarı, üç farklı etki mekanizması ile oluşur. İlk mekanizmada; antikorlar, β hücre yüzeyindeki antijenlerle birleşip, antikora bağlı sitotoksikite oluşturur. İkinci mekanizmada ise; Doğal Katil (Natural Killer – NK) hücreler, antikorun Fc reseptörüne tutunarak β hücre hasarını başlatır. Son mekanizmada ise; komplemanın klasik yoldan aktivasyonu, β hücre yıkımı oluşturmakta ya da kompleman, dolaşımdaki solubl antikorlarla immün kompleksler oluşturarak otoimmün olaylar başlatmaktadır (Tablo -3).

Tablo -3. Otoimmün Olayın Başlamasında Rol Oynayan Mekanizmalar

Antijen

- Daha önce uzaklaştırılmış kendi antijenlerine maruz kalma
- Kendi antijenlerinde gelişen değişiklikler
- Moleküler benzerlik

Antijen Sunumu

- Klas -I veya Klas -II antijen ekspresyonunda artış
- Antijenin MHC'ye bağlanmasında değişiklikler
- Antijen sunucu hücrelere ait anormallikler

Regülasyon

- Süpresör/Helper T hücre oranındaki değişiklikler
- Süpresör antijenlere bağlı genel aktivasyon

Oluşan hücre hasarına bağlı, adacık hücreleri insülin salgılayamaz, mutlak insülin eksikliği gelişir, C-peptid oranları çok düşer. Sağlam β hücre oranının %20' ye düşmesi ile klinik dönem başlar. Ekzojen insülin gereksinimi ortaya çıkar.

Antijen ile İlgili Değişiklikler: Otoimmün olaylarla ilgili bir mekanizma; kişinin kendi antijenleri ile aynı antijenik bölümleri taşıyan yabancı antijenin, moleküler benzerlik nedeniyle olayı başlatmasıdır (Tablo -4).

Tablo -4. Yabancı Antijen ile Pankreatik Antijenlerin Benzerliğine Örnekler

Pankreatik Antijen	Yabancı Antijen
ICA 69	Koksaki virüsü PC -2 proteini
GAD	Sığır serum albüminin proteini
38 K	CMV

Antijen Sunumundaki Değişiklikler: İmmün sisteme antijenin normalden farklı şekilde sunulması, otoimmün olayı başlatabilir. T hücrelerinin antijeni tanınması için, antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki MHC moleküllerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle MHC ekspresyonundaki anormallikler, MHC antijeninin bağlanması, sitokin oluşumu ve antijen sunan hücrelerdeki anormallikler, otoimmün olayı başlatır.

İmmün Sistemin Regülasyonundaki Bozukluklar: Çalışmalarda; Tip 1 DM'li bireylerde T hücre sayısı veya regülasyonundaki değişiklikler ile hastalığın ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Hastalığın belirgin olmadığı riskli bireylerde, CD4, CD8, T hücre oranının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular sekonder değişiklikler olabilir, ayrıca süpresyonun ortadan kalkmasının da olayı başlatabileceği düşünülmektedir (50, 51, 52 -54).

Otoimmün Etki Mekanizmaları: Otoimmün olayın başlamasıyla hümmoral ve hüccresel immün sistemin komponentleri rol alır. DM'li hastalar ve DM gelişme riski taşıyan yakınlarında saptanan pankreas dokusuna karşı otoantikörler, adacık antijenlerine bağlanarak doku yıkımını başlatır. Adacık hücre

antikorları (Islet Cell Antibodies - ICA), normal kişilerin %0.2- 4'ünde pozitifken, DM' li hastaların DM olmayan yakınlarında %3- 5, yeni tanı alan hastalarda %80- 90 oranında pozitif bulunmuştur. Tanı sırasında β hücresinin kaybına bağlı ICA, serumda azalmaya başlar. Hastanın yaşı küçüldükçe ve antikor titresini yükseldikçe risk artmaktadır. Bu antikorlar, prelinik dönemde tanıda yardımcı olabilir. Az bir kısım hastada, hücre yıkımı tamamlandıktan sonra da antikor titresinin yüksekliği devam etmektedir (54, 55).

Klinik seyir ile ilişkili diğer antikorlar; İnsülin Otoantikorları (Insulin Autoantibodies IAA), Adacık Antijen-2 Otoantikorları (Islet Antigen – 2 Autoantibodies IA -2) ve Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD) antikorları olup, β hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesidirler (56).

İnsüline karşı antikor gelişimini göstermek ve klinik dönem öncesinde tip 1 DM tanısı koymak için kullanılan IAA, yeni tanı alan hastalarda %30-40 oranında pozitifdir. DM için duyarlılık ve özgüllük açısından en önemli gösterge; ICA ve IAA'nın ikisinin birden pozitif olmasıdır ve hızlı klinik gidiş ile ilişkilidir (57).

Glutamik asit dekarboksilaz, beyinde inhibitör transmitter ve pankreas adacıklarında parakrin sinyal ileticisi olan gamma aminobütirik asidi (GABA) sentez eden nöronal bir enzimdir. Pankreas adacıkları, embriyogenez sırasında nöronal krest' ten kaynaklanır.

Klinikte GAD, özellikle tip 1 DM'nin takibinde, hastanın aile bireylerinde prelinik dönemin belirlenebilmesi için yapılan araştırmalarda, tip 1 diyabete uygulanan immünoterapinin izlenmesinde ve etkinliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (57 -60).

Adacık Antijen – 2 otoantikorları, protein tirozin fosfataz benzeri moleküllere karşı özellikle nöroendokrin kökenli (pankreas adacık, beyin) hücrelerde yapılır. Adacık Antijen – 2 antikor, yeni tanı almış tip 1 DM hastalarının yaklaşık %60- 80'inde ve normal bireylerin %2' inde pozitif bulunur. Adacık Antijen-2 otoantikorlarının pozitifliği, hastalıktan yıllar sonra da saptanabilir (58).

Bu önemli antikorların dışında, DM hastalarının serumlarında başka antikorlar da saptanmıştır. Bunlar karboksipeptidaz, adacık hücresi, insülin sekreteruar

granül, beta hücresi glukoz taşıyıcı (Glucose Transporter – GLUT) protein ve adacık hücrelerindeki sulfatidlere karşı bulunan antikorlardır (58 -61).

Çevresel Faktörler: Genetik olarak tip 1 DM'ye yatkın pek çok bireyde hastalık gelişmeyebilir. Genetik olarak yatkın bir bireyde, beslenme alışkanlıkları ve diyet içerikleri, kimyasal maddeler ve toksik ajanlar, emosyonel ve fiziksel stres, infeksiyöz nedenler gibi çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmün süreç başlamakta, buna bağlı olarak insülin eksikliği ile giden tip 1 DM gelişmektedir (62 -63).

İnfeksiyöz Ajanlar: Tip 1 DM etyolojisinde infeksiyöz ajanların iki mekanizma ile rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan birincisi, virüslerin, direkt olarak sitotoksik etkileri ile hücre harabiyetine neden olup, mutlak insülin eksikliğini ortaya çıkarması; diğeri ise ajanların, uzun yıllar içerisinde otoimmüniteyi tetikleyip, otoimmün saldırıyı başlatmak suretiyle yaptığı hasardır. İnfeksiyöz ajanlar içinde rubella, suçiçeği, koksaki, kabakulak, Epstein Barr virüs (EBV) ve sitomegalovirüs (Cytomegalovirus – CMV) gibi virüsler önemli oranda rol oynar (64). Kabakulak virüsü, aşı sonrası ya da infeksiyon sırasında pankreasta β hücre hasarına neden olabilecek antikorlar geliştirebilmektedir. Koksaki B3 ve B4 virüsleri insanlar için diyabetojeniktir, direkt sitotoksik etkiyle pankreas β hücrelerini hedef alıp hasar verebilir. Koksaki B4 viral antijeni olan P2-C, duyarlı bireylerde, β hücre antijeni glutamik asit dekarboksilaz ile çapraz reaksiyon vererek otoimmüniteyi de uyarmaktadır. Ayrıca koksaki virüsleri, β hücrelerinde interferon- α yapımını uyararak aktivasyonu başlatabilirler. CMV infeksiyonu sonrası ölen kişilerde yapılan otopsilerde insülitis saptanmıştır (52, 60, 65 -68).

Beslenme Özellikleri: Genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas β hücre harabiyetine yol açan çevresel etkilere karşı anne sütünün koruyucu olduğu düşünülmektedir. İnek sütü ile erken beslenen bebeklerde adezyon molekülleri daha yüksek saptanmış olup, buna bağlı olarak tip 1 DM gelişme riskinin artabileceği ileri sürülmektedir (49, 52, 69). Süt çocukluğu döneminde verilen D vitamini desteğinin DM riskini azaltacağı belirtilmiştir (70 -72). Diyetle C ve E vitaminleri gibi antioksidan maddelerin eksikliği sonucu oluşan serbest

radikaller, adacık hücrelerini tahrip etmekte ve DM gelişimine zemin hazırlamaktadır. Tütsülenmiş et gibi nitrozaminden zengin besinlerin sık tüketilmesinin, içme sularında bulunan yüksek nitrat içeriğinin ve çinkodan fakir beslenmenin Tip 1 DM ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Eser elementlerin eksikliği ise glukoz toleransında bozulmaya ve DM komplikasyonlarının gelişmesine yol açmaktadır (73).

Toksik ve Kimyasal Ajanlar: Aloksan, pentamidin, streptozotosin, fare zehiri (vacor), klorozotosin, siproheptadin, siklosporin gibi kimyasal ajanların DNA parçalanması ve oksidatif hasara yol açarak β hücrelerinde hasar oluşturup DM gelişimine neden olduğu bilinmektedir (74 -77).

Emosyonel ve Fiziksel Stresler: Yaşanan stres, immünolojik sistemde değişikliğe yol açarak steroid salgılanmasına yol açarak insülin ihtiyacını artırmakta ve DM'nin belirgin hale gelmesine neden olmaktadır (45, 51, 69)

2.1.3.2. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS (TİP 2 DM)

Tip 2 diyabet insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre semptom vermeden seyredebilir (1). Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Bunların dışında ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut, hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir.

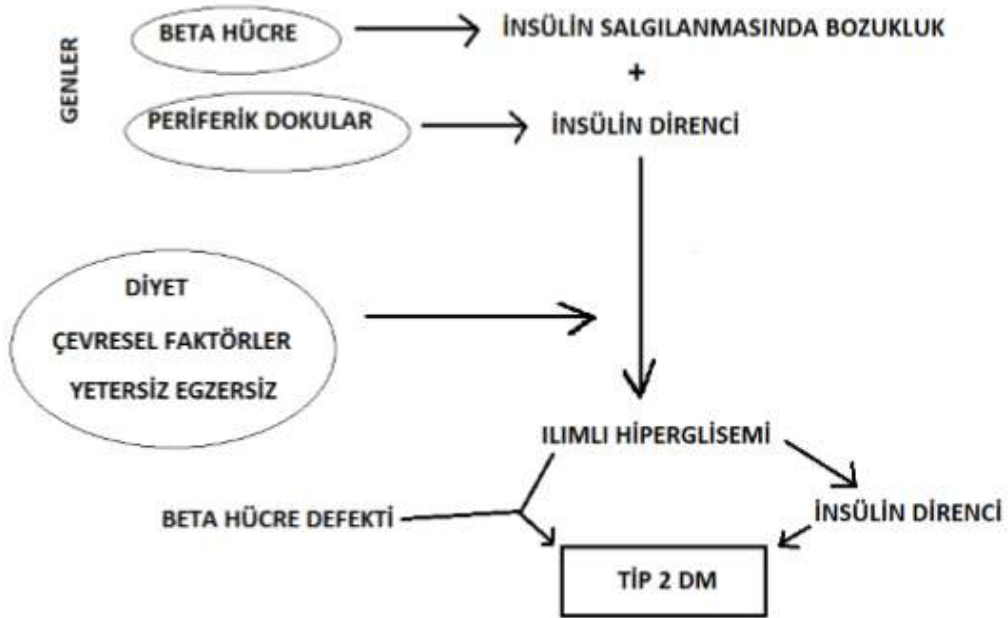
2.1.3.2.1. TİP 2 DM ETYOPATOGENEZ

Tip 2 DM, etiolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin bulunduğu heterojen bir hastalıktır. Hastalığın temel patolojisini oluşturan iki mekanizma; insülin direnci ve insülin sekresyonunda bozulmadır (78). Tip 2 DM, “obez” ve “non-obez” olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Hastalığın temelindeki iki mekanizma da bu alt tiplerin her birinde bulunmakla birlikte, obez alt grubunda glukoz intoleransında, insülinin etkisine doku rezistansı ön planda iken,

non-obez alt grubunda insülin sekresyon bozukluğu daha belirgindir (79).

Kan glukozunun normal aralıkta tutulması, insüline karşı dokunun duyarlılığı ile insülin salınımı arasındaki dinamik ilişkinin dengelenmesine bağlıdır. Pankreas beta hücresi fonksiyonları normal iken, ciddi insülin direnci durumlarında bile, insülinin etkisindeki defektleri kapatmaya yetecek kadar insülin salgılanabilir. Bundan hareketle tip 2 DM gelişimi için, hem insülin salınımında hem de insülin etkisinde defekt olması şarttır. Primer bozukluğun hangisi olduğu tartışmalıdır (79 -81). Ancak, çalışmaların çoğu insülin direncinin, insülin salınım bozukluğundan daha önce olduğunu ortaya koymaktadır (82).

Çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıkan ve artan vücut ağırlığı ile ilişkili olan tip 2 DM' de normal glukoz toleransından tip 2 DM kliniğine geçişte genetik faktörlerin baskın rol oynadığı ileri sürülmüştür (83). Tip 2 DM patogenezi Şekil -4' de özetlenmiştir.



Şekil -4. Tip 2 DM patogenezi

Tip 2 DM üç tane fizyopatolojik anormallikle karakterizedir. Bunlar: insülin

salınımının bozulması, periferik dokularda insülin etkisine direnç oluşması ve hepatik glukoz üretiminin artmasıdır.

İnsülinin başta karaciğer ve kas dokuları olmak üzere periferik dokulardaki etkinliğinin azalması insülin direncinin nedenidir. İnsülin direnci hem periferik dokularda glukoz kullanımının bozulmasına hem de karaciğerden glukoz çıkışının arttırılmasına neden olur. İnsülin direncinin bu iki etkisi de hiperglisemiye neden olur (78). Tip 2 DM' de insülin direncinin mekanizması henüz bilinmemektedir. İskelet kasında insülin reseptör düzeylerinin ve tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı bilinmektedir ancak bu durumun hiperinsülinemiye sekonder ortaya çıktığı, insülin direncinin primer nedeni olmadığı düşünülmektedir (78). İnsülin rezistansı ile seyreden sendromlarda bugüne kadar 35' ten fazla insülin reseptör mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonların çoğu, tip A sendrom, Leprachaunizm ve Rabson Mendenhall sendromunda görülmektedir. İnsülin rezistansının bugüne kadar açık olarak tanımlanmış tek genetik sebebi insülin reseptör mutasyonları olmasına rağmen, Tip 2 DM hastalarında insülin reseptör mutasyonları oldukça nadir görülmektedir (85).

Tip 2 DM'de başlangıç aşamasında normal glukoz toleransını devam ettirmek için, insülin direncine cevap olarak insülin salınımı artar. Daha sonra insülin salınımı azalır ve yetersiz insülin salınımı durumu ortaya çıkar. Tip 2 DM' de insülin salınımının azalmasının nedeni bilinmemektedir (78). Tip 2 DM gelişme riskine sahip toplumlarda hafif derecede hiperinsülinemi görülebilmektedir. Bu durum kan şekeriindeki fizyolojik yükselmelere karşı beta hücre cevapsızlığıdır (86). Diyabetik kişilerde birinci ve bazen ikinci faz insülin salınımı azalmıştır. Önce ilk faz bozulmaktadır. Bozulmuş insülin sekresyonu, plazma glukoz konsantrasyonlarında aşırı ve uzun süren artışlara neden olmaktadır. Postprandiyal hiperglisemi, beta hücresi için persistan bir uyarı olduğundan, salınan total insülin miktarında artış olmakta ve postprandiyal hiperinsülinemi oluşmaktadır. Başlangıçta plazma glukoz konsantrasyonunu regüle etmek için yeterli olan bu hiperinsülinemi durumu, beta hücresindeki hasarın progresif karakteri nedeniyle yetersiz kalır ve açlık hiperglisemisi gelişir. Açlık hiperglisemisi, pankreastan gün boyu insülin salınımı için sürekli

bir uyarıdır. Sonuçta açlık hiperinsülinemisi gelişmektedir. Açlık insülin konsantrasyonunun artışı, hedef dokulardaki insülin reseptörlerinin sayıca azalmasına ve insülinin periferik etkilerinin bozulmasına neden olur (87, 88).

Karaciğerde glukoz üretiminde artış olmasının primer bozukluk olduğunu gösteren kanıt düzeyinde bulgu yoktur.

Tablo -5. Asemptomatik Hastalarda Diyabet Tarama Kriterleri

Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
İri bebek doğuran veya daha önce gestasyonel diyabet (GDM) tanısı almış kadınlar
Hipertansif bireyler (Kan Basıncı: $\geq 140/90$ mmHg)
Dislipidemikler (HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
Polikistik over sendromu(PKOS) olan kadınlar
İnsülin direnci ile ilgili hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
Koroner,periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
Düşük doğum tartılı doğan kişiler
Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
Doymuş yağlardan zengin ve poşa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar
Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler

2.1.4. DM TANI KRİTERLERİ

Diyabetes Mellitus'un bireysel ve toplumsal boyutunun önemi, tanı koymada çabuk, zahmetsiz, ucuz ve güvenilir yöntemlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Yıllarca süren çalışmalar sonucunda 1979 yılında Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu-National Diabetes Data Group (NDDG) (89), 1980 ve 1985 yıllarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (90), DM tanı kriterlerine dair düzenlemeler yapmışlardır. Bunların sonucunda oral glukoz tolerans testi (OGTT), standardize edilmiş, normal ve DM haricinde bozulmuş glukoz toleransını da kapsayan bir sınıflama ortaya çıkmıştır (91). Son yıllarda bu kriterlerin yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacı doğmuş ve 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamıştır. Bu kriterlere göre, plazma açlık glukoz seviyesine bakılarak, bozulmuş açlık glukozu-impaired fasting glucose (IFG) ve diyabet şeklinde bir sınıflama yapılması öngörülmektedir (92) (Tablo -6). 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü, ADA'nın yayınladığı bu kriterleri bir takım küçük revizyonlarla kabul etmiştir (Tablo -7). 2003 yılında ADA, bozulmuş açlık glukozu için bir revizyon yapmıştır (Tablo -8). DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2006 yılında yayınladığı raporda 1999 yılı kriterlerinin korunmasını benimsemiştir. ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD), 2007 yılında yayınladığı konsensüs raporlarında 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmuştur (93).

Tablo -6. 1997 ADA Diyabet Tanı Kriterleri

TANI	AÇLIK GLUKOZU
Diyabetes Mellitus	> 126 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glisemisi	110-125 mg/dL

Tablo -7. 1999 DSÖ Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı

TANI	AÇLIK GLUKOZU	2. SAAT GLUKOZU
Diyabetes Mellitus	> 126 mg/dL	> 200 mg/dL
Bozulmuş Glukoz Toleransı	< 126 mg/dL	140-200 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glisemisi	110-125 mg/dL	< 140 mg/dL
Sağlıklı	< 110 mg/dL	< 140 mg/dL

Tablo -8. ADA 2003 Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı ve Bozulmuş Glukoz Toleransının Derecelendirilmesi

KATEGORİ	AÇLIK PLAZMA GLUKOZU	2. SAAT PLAZMA GLUKOZU
Normal	< 100 mg/dL	< 140 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glukozu	100-125 mg/dL	
Bozulmuş Glukoz Toleransı		140-199 mg/dL
Diyabet	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL

2008 yılında ADA, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransını “prediyabet” olarak tanımlama eğilimine girmiştir. 2003 ve 2010 revizyonlarını da kapsayan diyabet ve glukoz metabolizması bozukluklarının yeni tanı kriterleri tablo -9’ da verilmiştir (93).

Tablo -9. Diyabet Ve Glukoz Metabolizması Tanı Kriterleri

	Aşkar DM	İzole BAG**	İzole BGT***	BAG+BGT	Yüksek DM Riski
Açlık Plazma Glukozu*	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
75 g OGTT 2.Saat Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dL +Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c	≥ %6.5	-	-	-	%5.7-6.4

***8 saat ve üzeri açlık sonrası, ** Bozulmuş Açlık Glukozu, *** Bozulmuş Glukoz Toleransı**

Bu kriterlere göre diyabet tanısı dört yolla konabilir. Ciddi derecede diyabet semptomlarının varlığı durumları dışında, bir yöntemle konulan tanının daha sonra diğer bir yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Bu kriterler venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri biraz daha düşük olduğu için düzeltilmiş olarak hesaplanması gerekmektedir (93).

Tam kan, kapiller kan ve serum glukoz düzeylerinin plazma glukozuna göre standardize edilmesi:

Plazma glukoz (mg/dL) = 0.558 + (20.254*tam kan glukoz (mg/dL)/18)

Plazma glukoz (mg/dL) = 0.102 + (19.295*kapiller kan glukoz (mg/dL)/18)

Plazma glukoz (mg/dL) = -0.137 + (18.951*serum glukoz (mg/dL)/18)

Bu hesaplamalara göre, venöz plazmada 126 mg/dL ölçülen glukoz düzeyi, tam kanda 112 mg/dL (-%11), kapiller kanda 118 mg/dL (-%7), serumda ise 120 mg/dL (-%5) olarak ölçülür (93).

2.1.5. İNSÜLİN DİRENCİ

Endojen ve eksojen insülinin, hedef dokularda yeterli ve beklenen düzeyde etkili olmaması insülin direnci olarak tanımlanır (94). Benzer bir şekilde, invivo ortamda, belirli bir plazma glukoz düzeyine göre insülin düzeyinin bulunması beklenen konsantrasyonun çok üzerinde olması durumunda insülin direncinden söz edilir (95). Metabolik yönden, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması ya da insüline karşı hücre düzeyinde beklenen duyarlılığın azalması olarak tanımlanabilir (90).

İnsülin direncini ilk defa 1936 yılında Himsworth ve Kerr yaptıkları çalışmada “insülin insensitivitesi” olarak tanımlamışlardır (96). Çalışmada obez diyabetik vakalara oral glukoz verilmiş, sonrasında verilen eksojen insüline görece olarak zayıf glukoz cevabı elde edilmiş ve bu durum insülin insensitivitesine neden olmuştur (96). İlerleyen yıllarda radyoimmünoassay (RIA) yönteminin gelişimiyle kan insülin düzeyi ölçülmeye başlanmış ve Tip 2 DM hastalarında kan insülin düzeyinin yüksek olduğu anlaşılmıştır.

1988 yılında Reaven obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften öte bir sıklıkta birlikteliğini gözlemleyerek aynı metabolik kökenden kaynaklandıklarını ileri sürmüştür. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz toleransı, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu ve hipertansiyondan oluşan “insülin direnci sendromu” nu (sendrom X) tanımlamıştır (97). Ancak günümüzde bu patolojilerle insülin direnci arasındaki ilişki tam olarak açıklığa

kavuşturulamamıştır (98).

İnsülin direncinin prevalansı bilinmemektedir. Normal glukoz toleranslı ve görünürde sağlıklı olan birçok kişide dahi insüline duyarlılık geniş bir aralıkta dalgalanmaktadır (99). İnsülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi kabul edilen vücut yağ oranı, olguların ancak üçte birinde insülin direnciyle ilişkili bulunurken, intraabdominal yağ dokusu olguların çoğunda insülin direnciyle ilişkili bulunmuştur (96). İnsülin direncini belirleyen birçok genetik ve çevresel faktör bulunmaktadır. İnsülin reseptör genine ait mutasyonların, insülin direnci vakalarında anlamlı bir yerinin olmadığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur ve sınırlı sayıda hastada bu gene ait allelde birinde nokta mutasyonu saptanmıştır (100, 101). Glukoz taşıyıcı molekülleri ifade eden genlerin mutasyonuna bağlı insülin direnci gelişebilmektedir ancak vakalar oldukça nadirdir. Kusari ve arkadaşlarının (102) çalışmasında 17.kromozom üzerinde bulunan insüline duyarlı glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4' ü kodlayan gende nokta mutasyonuna bağlı insülin direnci geliştiği bildirilmiş ancak yalnızca bir tane Tip 2 DM olgusu ile bildirilmiştir. Waltson ve arkadaşları (103) Pima Kızılderilileri üzerinde yaptıkları çalışmada, lipoliz ve termogeneze görevli beta-3 adrenoreseptörünü şifreleyen gen üzerinde bir mutasyon varlığı gösterdiler ve buna bağlı olarak lipolizin engellendiğini, visseral yağ dokusunun enerji metabolizması dengesinin bozulduğunu ve bunlara bağlı olarak Tip 2 DM ortaya çıkışının hızlandığını gösterdiler. Viden ve arkadaşları (104) metabolik sendrom özelliği taşıyan Batı Finlandiyalı hastalarda yaptıkları çalışmada, beta-3 adrenerjik reseptörüne ait benzer bir mutasyon bildirdiler ve söz konusu mutasyonun abdominal şişmanlık ve insülin direnci ile birlikte bulunduğunu, tip 2 DM' nin oluşumunu çabuklaştırdığını belirttiler. İnsülin direncine yol açtığı bilinen temel çevresel faktörler: sedanter yaşam, aşırı kalorili diyet, kilo alma, android tip obezite ve sigaradır (105). Bunların dışında, anne karnında iken annenin yetersiz beslenmesi, metabolik anormallikler, hayatın ilk dönemlerine malnütrisyon, çocukluk döneminde yüksek kalorili beslenme alışkanlıkları gibi nedenlerle de insülin direnci oluştuğu gösterilmiştir (106).

İnsülin direncinin sınıflaması, hafif-orta derecede insülin direnci olan ve

normal fenotipe sahip olan hastalar (98) ve insüline cevabın ileri derecede azaldığı ciddi insülin direnci olan hastalar (98, 107) olmak üzere iki ana başlık altında yapılmaktadır (Tablo -10, Tablo -11).

Tablo -10 Hafif-Orta Derecede Ve Normal Fenotipte İnsülin Direnci Sendromlarının Klinik Sınıflaması

1. Primer

1. İnsüline bağımlı olmayan tip 2 DM
2. Obezite
3. Polikistik over sendromu
4. Hipertansiyon
5. Sendrom X
6. Proinsülin-insülin inkomplet konversiyonu
7. İnsülinin reseptör ve postreseptör düzeyinde bilinmeyen defektleri

2. Sekonder

1. Kalp yetmezliği
2. Böbrek yetmezliği
3. Siroz
4. Otoimmün insülin direnci
5. Tip 1 DM
6. Tip 2 DM
7. Fizyolojik durumlar (puberte, gebelik, yaşlılık)
8. Endokrinopatiler
 1. Cushing Sendromu
 2. Akromegali
 3. Feokromasitoma

4. Tirotoksikoz)
9. İnsülin non-hormonal antagonistlerinin artışı
 1. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)
 2. Serbest yağ asitleri
 3. Anti-insülin antikor (Ab)
 4. Antireseptör Ab
 5. Amilin
 6. Leptin
 7. Rezistin
10. Diğer nedenler
 1. Sepsis
 2. Asidoz
 3. Üremi

Tablo -11 Ciddi İnsülin Direnci Sendromlarının Sınıflaması

A) Kalıtsal

1. Tip A sendromu ve varyantları
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipodistrofiler
 - i. Yaygın lipodistrofi (Berardinelli-Seip; otozomal resesif)
 - ii. Kısmi lipodistrofi
 1. Yüzü tutmayan (Kobberling-Dunnigan sendromu)
 2. Mandibulo-akral displazi

B) Kazanılmış

1. Lipodistrofiler
2. Yaygın distrofi (Lawrence sendromu)
3. Yaygın ve diensefalik tümörler ile ilişkili olanlar
4. Sefalotorasik lipodistrofi (C3 nefritik faktör ile ilişkili)
5. İmmünolojik (İnsülin reseptör antikoru)
 - i. Tip B sendromu
 - ii. Ataksi-telenjiyektazi (Ig G antikoru)

İnsülin direncinin mekanizmasına bakıldığında temel olarak pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör olmak üzere üç ana başlıkta incelenmektedir.

Pre-reseptör düzeyde insülin direnci: İnsülin sentezinden sorumlu gendeki yapısal mutasyon sonucunda anormal defektif insülin moleküllerinin oluşması ve proinsülin molekülündeki proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümünün tam olarak gerçekleşememesi ve endojen insüline doku yanıtının azalarak insülin direncine neden olması pre-reseptör mekanizmalı insülin direncinin temel mekanizmasıdır. Bazı olgularda kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikoru, TNF- α , leptin, amilin, adiponektin ve rezistin gibi insülin antagonistlerine bağlı mevcut insülin etkinliği azalmaktadır (108 -113).

İskelet kası kan akımının ve kapiller endotel hücrelerinin bozuklukları da insülin direncine sebep olabilmektedir. Kas dokusunun tip 1 fibrilleri yavaş seğirmeli oksidatif lifler olup insüline duyarlıdır, tip 2b fibriller ise hızlı seğirmeli glikolitik kas fibrilleri olup insüline duyarsızdır. Yapılan son çalışmalarda tip 1 fibrillere göre daha az kapillere sahip olan tip 2b kas fibrillerinin insülin duyarlılığı ile ilişkisinden dolayı Tip 2 DM'de insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (114).

Reseptör düzeyinde insülin direnci: Tip 2 DM' de reseptör afinitesinde bir değişme olmaksızın reseptör sayısında azalma söz konusudur. Ayrıca insülin

reseptör internalizasyonunda ve işleyişinde de birçok defekt tanımlanmıştır (115, 116).

Post-reseptör düzeyinde insülin direnci: Son çalışmalarda insülin direnci oluşumunda en önemli mekanizmanın post-reseptör düzeyindeki defektlerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (117, 118). Post-reseptör düzeyinde insülin direncine neden olan defektler, insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal ileti sistemindeki anormallikler, glukoz transportunda azalma, glikojen fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma, glikolizis/glukoz oksidasyonunda defektler olmak üzere altı grupta incelenmektedir.

2.1.6. DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Tip 1 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonlara bağlı son dönem böbrek yetmezliği önemli bir mortalite nedeniyken, tip 2 diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonlara bağlı mortalite sıklığı artmaktadır. Diyabetli hastalarda Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetli de ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Diyabetin akut komplikasyonların yaygınlığı farkındalık ve tedavi etkinliğinin ve imkanlarının gelişmesiyle beraber önemli ölçüde azalmıştır ve mortalite sıklığında düşme raporlanmıştır. Geç komplikasyonların gelişmesi daha çok diyabetin süresiyle ilişkilidir (125)

Tablo -12. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

A. Akut (metabolik) komplikasyonlar

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperosmolar non-ketotik koma
3. Hipoglisemi koması

4. Laktik asidoz

B. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

1. Makrovasküler hastalıklar

a. Kardiyovasküler hastalıklar(koroner arter hastalığı, dilate kardiyomyopati, kardiyak otonom nöropati)

b. Serebrovasküler hastalıklar (iskemik serebrovasküler olay, hemorajik serebrovasküler olay)

c. Periferik damar hastalıkları (hipertansiyon, kladikasyo intermittant, iskemi, amputasyon) ,

2. Mikrovasküler komplikasyonlar

a. Diyabetik nefropati

b. Diyabetik retinopati

c. Diyabetik nöropati

2.1.7.TİP 2 DM, İNSÜLİN DİRENCİ VE ARTMIŞ KARDİOVASKÜLER RİSK

Hiperinsülinemi kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür. İnsülin direncinde, yükselen kan glukozuna karşı yeterli biyolojik cevap sağlayabilmek için daha fazla insülin üretilmekte ve hiperinsülinemi ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında mevcut insülin direnci hiperinsülinemiyle sonuçlanmaktadır. Hipergliseminin endotel disfonksiyonunda önemli bir etken olduğu yaygın olarak kabul görmüştür. İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı endotel disfonksiyonunda, vazodilatör sentezinde bozulmayla birlikte vazokonstrüktör ve prokoagülan salınımında artış olmaktadır (119). İnsülin, endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda endotel disfonksiyonunun temel sebebinin NO sentezinde azalma olduğu bilinmektedir (120). Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip, anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan bireylerde insülin direnci varlığı, anormal endotel bağımlı koroner arter cevabı ile korelasyon göstermiştir (121).

Diyabetik vasküler hastalığın fizyopatolojisinde, inflamasyonu tetiklemesi, vasküler düz kas hücre kontraksiyonu ve büyümesine neden olması açısından önemli olan endotelin-1, insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak endotelden salınan vazokonstrüktör bir peptittir. Hiperinsülinemi, endotelin-1 düzeyini arttırmakta, artan endotelin-1 düzeyi, insülin direncini ağırlaştırmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır (119).

Diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditeye en sık yol açan komplikasyonlar koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik durumlardır. Ateroskleroz ile insülin arasındaki ilişki açık bir şekilde bilinmektedir. İnsülin direnci ateroskleroz dışında, fibrinojen düzeyinde artış, trombosit agregasyonunun tetiklenmesi, tromboksan üretiminde artış, protein ve lipoprotein glikolizasyonunda artış ile de ilişkilidir (119).

İnsülin direnci ile hipertansiyon (HT) arasında da önemli bir ilişkinin var olduğu düşünülmektedir. Yapılan prospektif çalışmalar (122, 123) insülin direnci, hiperinsülinemi ve HT arasındaki bağlantıyı tam olarak açıklayamamaktadır. Ancak, dokuların insüline karşı duyarlılığını ölçen öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile yapılan çalışmalar, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda insüline bağlı glukoz kullanımının %30-40 azaldığını ortaya koymuştur (122). Ferrannini ve arkadaşları (122) yaptıkları çalışmada, non-diyabetik ve ideal kilodaki esansiyel HT hastalarında %25 oranında insülin direnci saptamışlardır. Aynı çalışmada, hipertansif hastalarda, insülin aracılı glukoz alımının %40 oranında azaldığını ortaya koymuşlardır. Esansiyel HT hastalarının %50-60' ında insülin direnci olduğu düşünülmektedir.

Groop ve arkadaşları (124) yaptıkları çalışmada, tip 2 DM hastalarında 19.kromozomda bulunan glikojen sentaz genine ait iki polimorfik allelin bulunduğunu, bunlarda A2 allelini taşıyanların tip 2 DM' ye yatkınlık açısından genetik yüklü olduğu ve bu kişilerde glikojen sentezinin bozulduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada, diyabetik hastaların aynı alleli taşıyan sağlıklı akrabalarında arteriyel hipertansiyonun daha sık görüldüğü saptanmıştır.

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma ve kontrol grubu; Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğine 2013-2016 yılları arasında başvurular arasından seçildi. Çalışma grubu DM tanısı bulunan ve başka kronik hastalığı (KOAH, hipertansiyon, hipertroidi, hipotroidi, kronik inflamatuvar hastalıklar, kollajen doku hastalıkları) bulunmayan TTE yapılması için endikasyonu olan hastalar arasından seçildi. Kontrol grubu ise DM tanısı bulunmayan ve kronik hastalığı bulunmayan TTE yapılması için endikasyonu olan hastalar arasından seçildi.

Çalışmaya alınacak olan hastalara polikliniğimizde rutin olarak hemogram, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ast, alt bakılarak kayıt altına alındı. Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ast, alt değerleri tıbbi biyokimya laboratuvarında var olan oto analizörlerde serumda kemiluminesans metot ile yine rutinde tam kanda bakılan Hemogram değerleri ise Hematoloji laboratuvarında var olan kan sayım cihazı ile analiz edildi.

Anormal değer saptanmayanlar çalışmaya dahil edilerek Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda TTE' i yapıldı. Hasta ve kontrol grubu içinde yapılan TTE' i de ciddi kapak patolojisi ve kalp yetmezliği (Sol ventrikül bölgesel duvar hareket kusuru) bulunan hastalar dışlanarak çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalarda beden kitle indeksi (BMI) ve vücut yüzey alanı (BSA) hesaplandı.

Transtoraksal Ekokardiyografi

Tüm ekokardiyografik incelemeler aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler Genarel Electric Vivid 3 ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. Hastalar aynı 3s ekokardiyografi probu ile değerlendirildi.

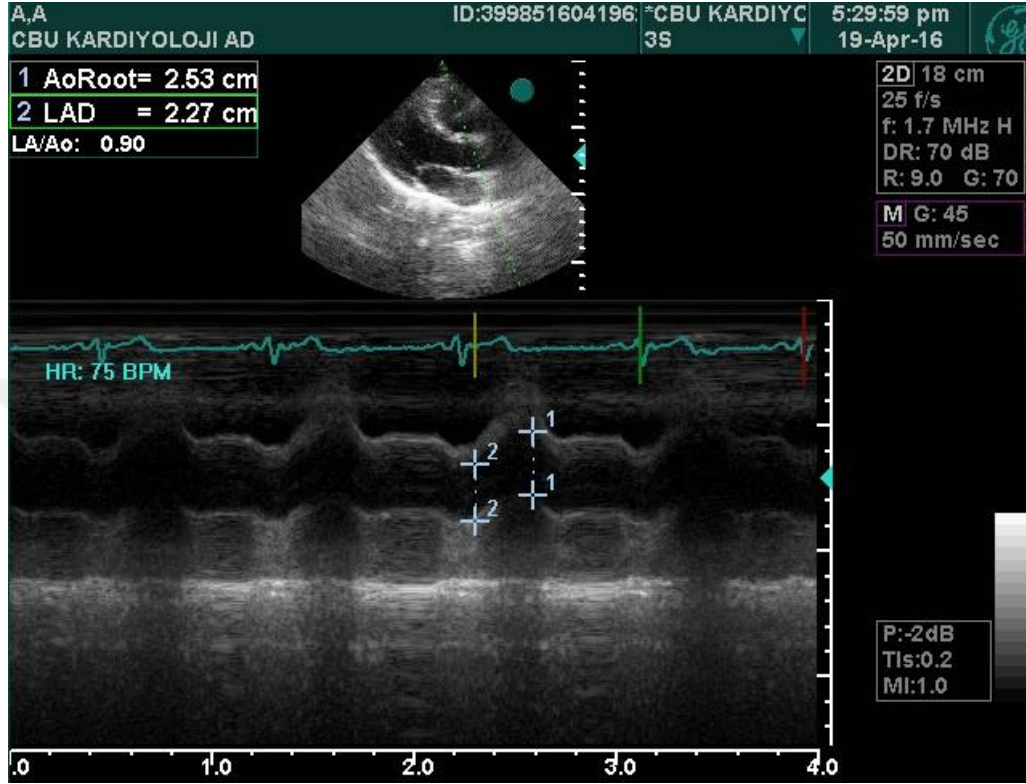


Resim -7. Genel Electric Vivid 3 Ekokardiyografi Cihazı

Çalışma ve kontrol grubuna ekokardiyografi yapıldı. Hastalara ekokardiyografi cihazına bağlı bulunan ekg elektrodları yerleştirilerek ritm takibi yapıldı. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda değerlendirildi. Hastalar literatürde bulunan standart görüntü pencereleriden (parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal görüntüleme) yararlanılarak kayıt altına alındı ve değerlendirildi.

Asendan Aort

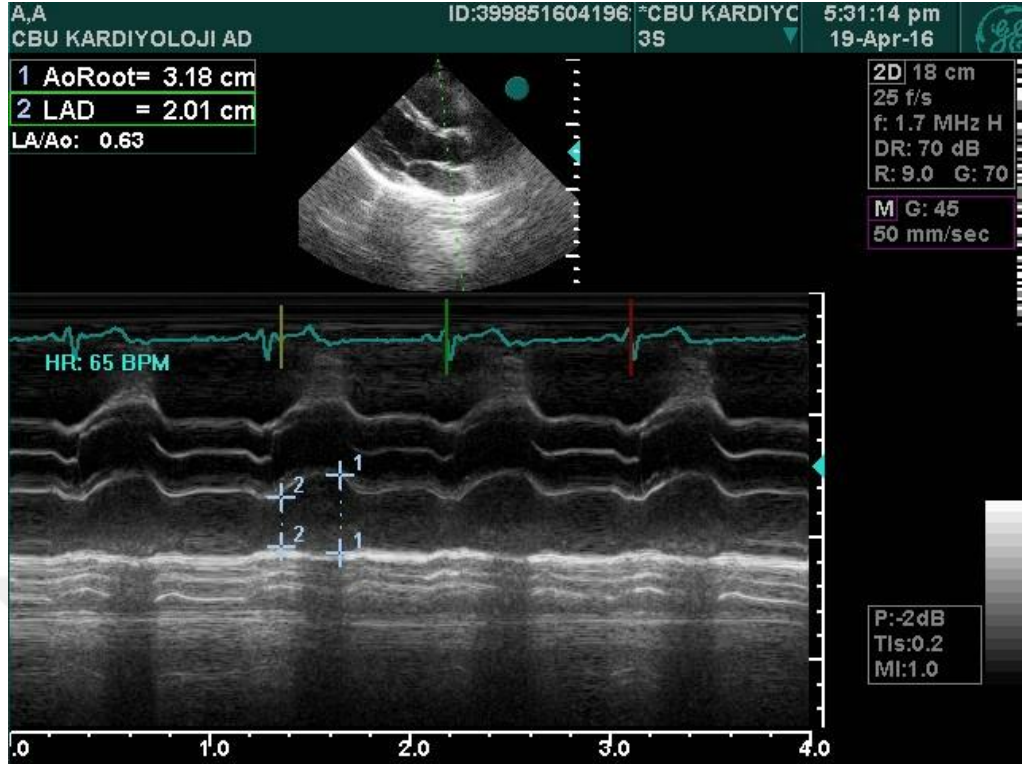
Parasternal uzun aks görüntülemeye aortik anülüsün 3 cm distalinden M mode yöntemi ile sistol ve diyastol çapları ölçüldü. (Resim -8)



Resim -8. Asendan Aort

Sol Atrium

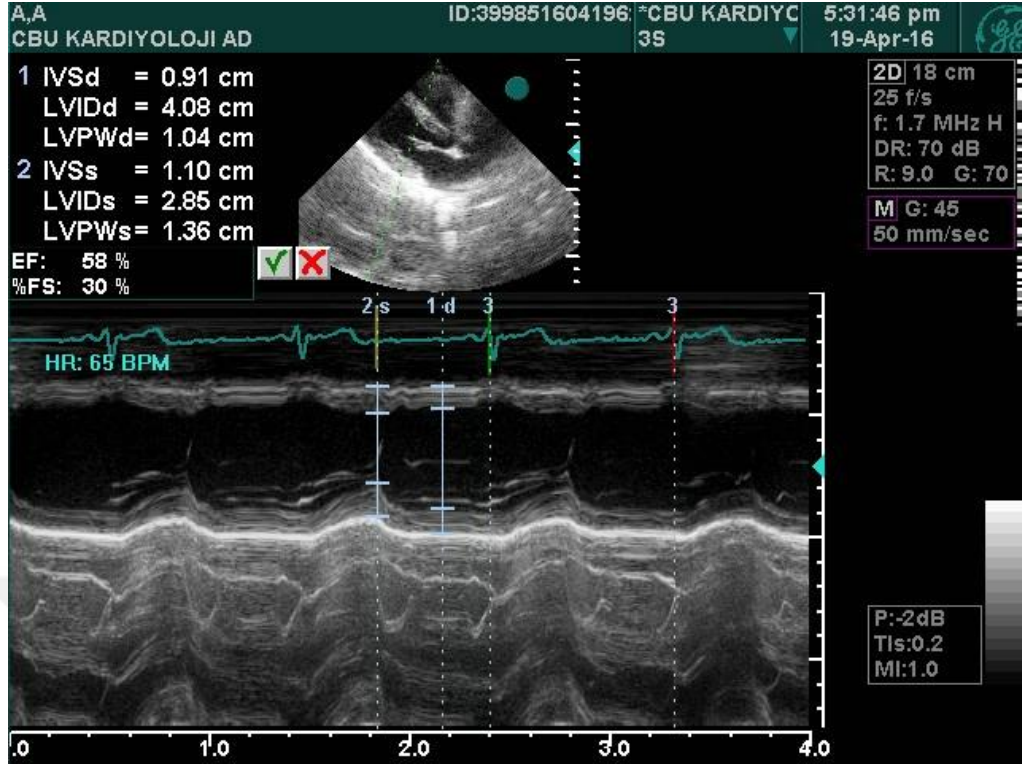
Sol atrium çapı parasternal uzun aks görüntülemeye M-Mode yöntemi ile posterior aortik duvarın ön kenarından posterior sol atrial duvarın ön kenarına kadar olan mesafe sistol ve diyastolde ölçüldü. (Resim -9)



Resim -9. Sol Atrium

Sol Ventrikül Çap Ve Duvar Kalınlıkları

Parasternal uzun aks görüntülemeye mitral kapak yapraklarının uç kısmından interventriküler septum, arka duvar kalınlıkları sol ventrikül iç çapları sistol ve diyastolde M-Mode yöntemiyle ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) aynı yöntemle değerlendirildi. (Resim -10).



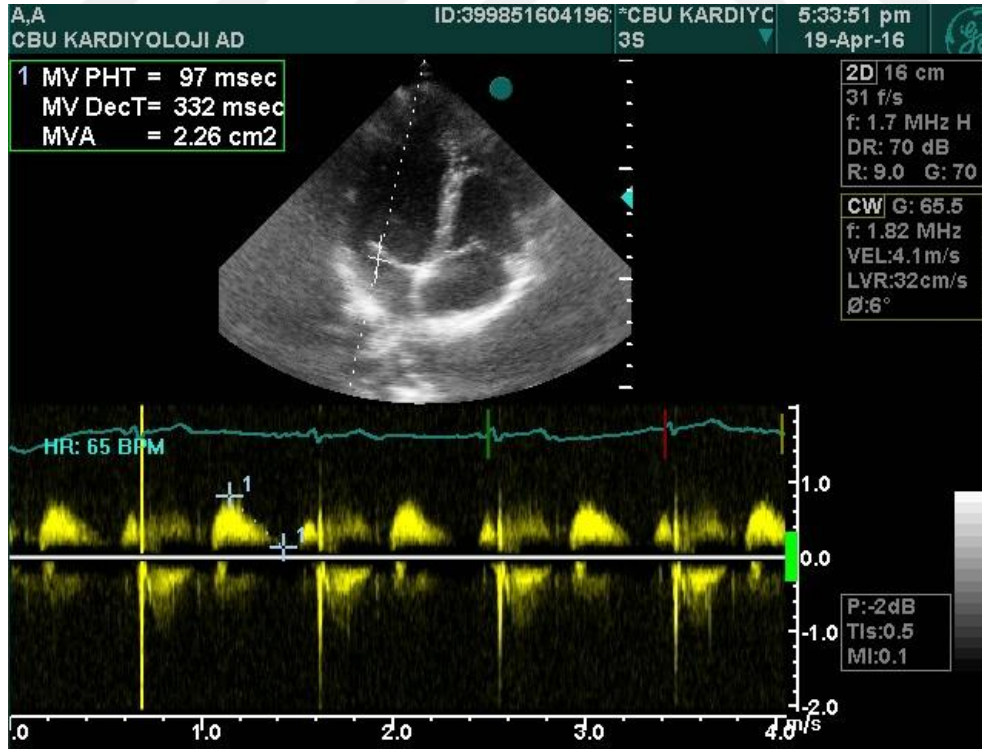
Resim -10. Sol Ventrikül

Diyastolik Mitral Velositeler

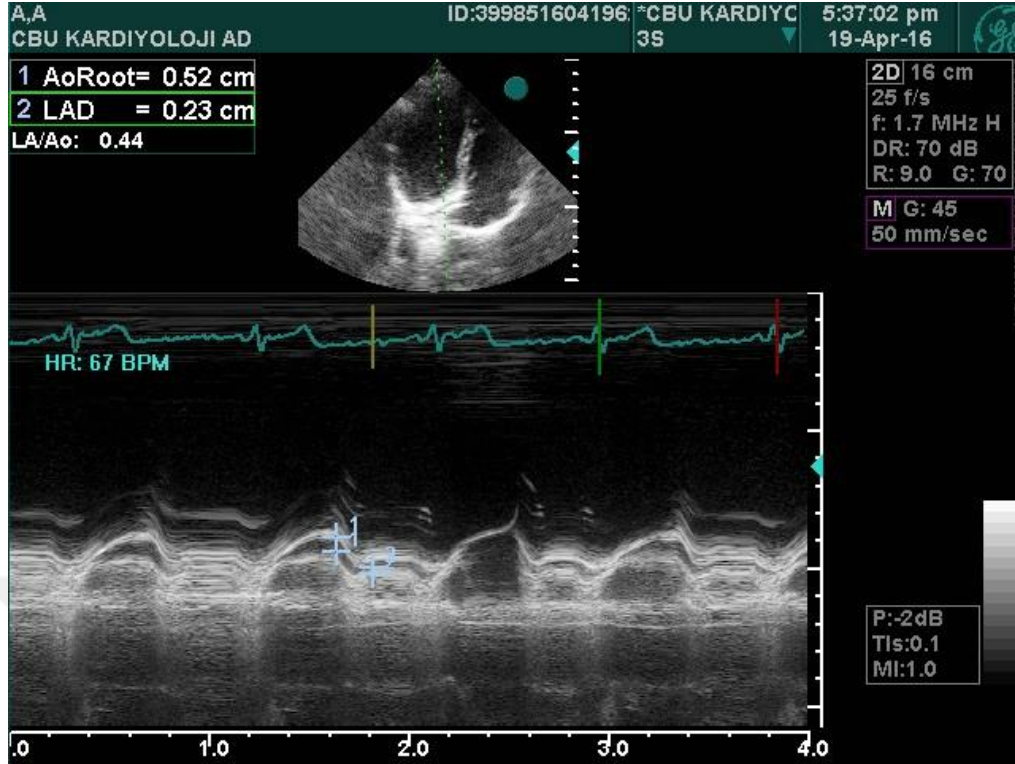
Apikal dört boşluk görüntülemeye kursor mitral kapak uçlarına konularak Transmitral Pulse-Wave (PW) Doppler akımları elde edildi. E: Erken diyastolik velosite ve A: Geç diyastolik velosite kayıtları alındı (Resim -11). Daha sonra mitral kapak deselerasyon zamanı (MV DecT) kayıt edildi (Resim -12). En son olarak Transmitral PW Doppler akımının spektral analizinde belirtilen dört evre izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT), hızlı doluş zamanı (DT), izovolumetrik kontraksiyon (IVCT) ve ejeksiyon zamanı (ET) kayıt edildi (Resim -13).



Resim -11. E: Erken Diyastolik Velosite, A: Geç Diyastolik Velosite



Resim -12. Mitral Deselerasyon Zamanı (MV DecT)



Resim -14. Koroner Sinüs Sistolik Ve Diyastolik Çapları

Sol Ventrikül Kütle Tayini

Sol ventrikül kütlesi parasternal uzun aks görüntülemeye M-Mode kayıtları ile hesaplandı.

$$LVM = 0.80 \times \{ 1.04 \times [(\text{Septal kalınlık} + \text{LV iç çapı} + \text{Arka duvar kalınlığı})^3 - (\text{LV iç çapı})^3] \} + 0.6g.$$

$$LVMI: LVM / BSA$$

Aortik Gerginlik(Strain) Ölçümü

Aort ölçümü aort kapak yapısından itibaren 3 cm distal bölümü yani proksimal asendan aort kısmı alınarak hesaplandı.

$$\text{Aort Gerginliği (AS)} = 100 \times (\text{AoSD} - \text{AODD}) / \text{AoDD}$$

Koroner Sinüs Gerginlik(Strain) Ölçümü

Koroner sinüs posterior atriyoventriküler olukda seyreder ve tübüler bir yapıdadır. Koroner sinüsü görüntülemek için apikal dört boşluk görüntülemeyi modifiye edecek şekilde bir teknik uygulandı. M-Mode yöntemini kullanılarak CS çapları değerlendirildi. CS maksimum çapı ventrikül sistolünün son kısmında ölçüldü, minimum çapı ise atriyal kasılma sırasında ölçüldü.

Koroner Sinüs Gerginliği (CSS) = (Maksimum CS Çapı – Minimum CS Çapı) / Minimum CS Çapı x 100

Vücut Yüzey Alanı Ve Vücut Kütle İndeksi

Vücut yüzey alanı(BMA) DuBois yöntemi ile hesaplandı. Vücut kitle indeksi (BMI) ise standart yöntem ile hesaplandı.

$BSA (m^2) = 0.20247 \times Height(m)^{0.725} \times Weight(kg)^{0.425}$

Vücut Kitle İndeksi (BMI) = Vücut Ağırlığı (kg.) / Boy uzunluğunun karesi (m.)

İSTATİSTİKSEL METOT

Tüm analizler SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov Testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri ile betimlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare Testi ile, nümerik değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile test edildi. İki bağımsız örnek ortalamasının karşılaştırılmasında Student t Testi, iki bağımsız örnek medyan değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.)

IV. BULGULAR

Tablo -13. Hasta özellikleri

	HASTA (n=49)	KONTROL (n=53)	p
Yaş (Ortalama±SS)	58.39±6.72	52.98±7.31	<0.001
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	24 (%49)	27 (%50.9)	0.843
Erkek	25 (%51)	26 (%49.1)	
BMI (Medyan, Min-Maks)	28.73 (20.58-41.62)	26.30 (20.55-40.40)	0.065
BSA (Medyan, Min-Maks)	1.92 (1.57-2.09)	1.84 (1.52-2.15)	0.062
OAD (n, %)			
Var	18 (%36.7)	0 (%0)	<0.001
Yok	31 (%63.3)	53 (%100)	
İnsülin (n,%)			
Var	35 (%71.4)	0 (%0)	<0.001
Yok	14 (%28.6)	53 (%100)	
Sigara (n, %)			
Var	14 (%28.6)	23 (%43.4)	0.120
Yok	35 (%71.4)	30 (%56.6)	
AKŞ (Medyan, Min-Maks)	154 (82-536)	91 (72-122)	<0.001
Kreatinin (Medyan,Min-Maks)	0.73 (0.47-1.61)	0.65 (0.42-15)	0.035
HGB (Ortalama±SS)	13.93±1.25	13.68±1.25	0.324
HCT (Medyan, Min-Maks)	41.5 (33.7-52.7)	40.9 (33.6-47.6)	0.520
RDW (Medyan, Min-Maks)	14 (12.1-17.1)	13.8 (12.3-24.0)	0.417

Yaş hasta grubunda ortalama 58.39 ± 6.72 ve kontrol grubunda ortalama 52.98 ± 7.31 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$).

Hasta grubunda 24 (%49) erkek ve 25 (%51) kadın bulunurken, kontrol grubunda 27 (%50.9) ve 26 (%49.1) kadın bulunmaktaydı. Ararştırma grupları ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p = 0.843$).

BMI hasta grubunda medyan 28.73 (20.58-41.62) ve kontrol grubunda medyan 26.30 (20.55-40.40) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının BMI medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p = 0.065$).

BSA hasta grubunda medyan 1.92 (1.57-2.09) ve kontrol grubunda medyan 1.84 (1.52-2.15) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının BSA medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p = 0.062$).

Hasta grubunda 18 (%36.7) denekte OAD kullanımı var ve 31 (%63.3) denekte OAD kullanımı yokken, kontrol grubundaki 53 (%100) deneğin tamamında OAD kullanımı yoktu. Ararştırma grupları ve OAD kullanımı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$).

Hasta grubunda 35 (%71.4) denekte insülin kullanımı var ve 14 (%28.6) denekte insülin kullanımı yokken, kontrol grubundaki 53 (%100) deneğin tamamında insülin kullanımı yoktu. Ararştırma grupları ve insülin kullanımı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$).

Hasta grubunda 14 (%28.6) denekte sigara kullanımı var ve 35 (%71.4) denekte sigara kullanımı yokken, kontrol grubunda 23 (%43.4) denekte sigara kullanımı var ve 30 (%56.6) denekte sigara kullanımı yoktu. Ararştırma grupları ve sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p = 0.120$).

AKŞ hasta grubunda medyan 154 (82-536) ve kontrol grubunda medyan 91 (72-122) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının AKŞ medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$).

Kreatinin hasta grubunda medyan 0.73 (0.47-1.61) ve kontrol grubunda medyan 0.65 (0.42-1.5) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının kreatinin medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p=0.035$).

HGB hasta grubunda ortalama 13.93 ± 1.25 ve kontrol grubunda ortalama 13.68 ± 1.25 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının HGB ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.324$).

HCT hasta grubunda medyan 41.5 (33.7-52.7) ve kontrol grubunda medyan 40.9 (33.6-47.6) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının HCT medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.520$).

RDW hasta grubunda medyan 14 (12.1-17.1) ve kontrol grubunda medyan 13.8 (12.3-24.0) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının RDW medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.417$).

Tablo -14. Asendan Aort

	HASTA (n=49)	KONTROL (n=53)	p
AoSD(Medyan, Min-Maks)	3.18 (2.30-3.97)	2.92 (1.84-3.83)	0.014
AoDD (Ortalama$\pm$SS)	2.97$\pm$0.35	2.60$\pm$0.33	<0.001
ADC (Medyan, Min-Maks)	0.96 (0.92-0.99)	0.90 (0.83-0.94)	<0.001
AS (Medyan, Min-Maks)	4.24 (1.79-9.16)	11.31 (6.14-21.05)	<0.001

AoSD hasta grubunda medyan 3.18 (2.30-3.97) ve kontrol grubunda medyan 2.92 (1.84-3.83) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının AoSD medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p=0.014$).

AoDD hasta grubunda ortalama 2.97 ± 0.35 ve kontrol grubunda ortalama 2.60 ± 0.33 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının AoDD ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$).

ADC hasta grubunda medyan 0.96 (0.92-0.99) ve kontrol grubunda medyan

0.90 (0.83-0.94) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının ADC medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$).

AS hasta grubunda medyan 4.24 (1.79-9.16) ve kontrol grubunda medyan 11.31 (6.14-21.05) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının AS medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$).

Tablo -15. Sol Atrium

	HASTA (n=49)	KONTROL (n=53)	p
LASD (Medyan, Min-Maks)	3.55 (2.27-4.54)	3.18 (1.76-4.21)	0.001
LADD (Medyan, Min-Maks)	2.62 (1.21-3.44)	2.14 (0.99-3.16)	0.005
LADC (Ortalama$\pm$SS)	0.71$\pm$0.08	0.70$\pm$0.08	0.751

LASD hasta grubunda medyan 3.55 (2.27-4.54) ve kontrol grubunda medyan 3.18 (1.76-4.21) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının LASD medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p=0.001$).

LADD hasta grubunda medyan 2.62 (1.21-3.44) ve kontrol grubunda medyan 2.14 (0.99-3.16) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının LADD medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p=0.005$).

LADC hasta grubunda ortalama 0.71 $\pm$ 0.08 ve kontrol grubunda ortalama 0.70 $\pm$ 0.08 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının LADC ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.751$).

Tablo -16. Sol Ventrikül

	HASTA (n=49)	KONTROL (n=53)	p
LVM (Ortalama±SS)	193.16±19.37	181.07±18.42	0.002
LVMI (Ortalama±SS)	103.28±12.30	99.01±9.89	0.055
FS (Medyan, Min-Maks)	37 (33-46)	35 (30-44)	0.074
EF (Medyan, Min-Maks)	66 (61-74)	65 (58-75)	0.132

LVM hasta grubunda ortalama 193.16±19.37 ve kontrol grubunda ortalama 181.07±18.42 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının LVM ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (p=0.002).

LVMI hasta grubunda ortalama 103.28±12.30 ve kontrol grubunda ortalama 99.01±9.89 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının LVMI ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı (p=0.055).

FS hasta grubunda medyan 37 (33-46) ve kontrol grubunda medyan 35 (30-44) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının FS medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı (p=0.074).

EF hasta grubunda medyan 66 (61-74) ve kontrol grubunda medyan 65 (58-75) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının EF medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı (p=0.132).

Tablo -17. Diyastolik Parametreler

	HASTA (n=49)	KONTROL (n=53)	p
E (Medyan, Min-Maks)	0.75 (0.63-0.86)	0.84 (0.74-0.95)	<0.001
A (Medyan, Min-Maks)	0.86 (0.72-1.02)	0.75 (0.68-0.88)	<0.001
E/A (Medyan, Min-Maks)	0.88 (0.76-0.95)	1.11 (1.03-1.22)	<0.001
DECT (Ortalama±SS)	212.33±12.73	207.89±14.92	0.002
IVRT (Medyan, Min-Maks)	104 (92-120)	111 (97-134)	0.004

E hasta grubunda medyan 0.75 (0.63-0.86) ve kontrol grubunda medyan 0.84 (0.74-0.95) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının E medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$).

A hasta grubunda medyan 0.86 (0.72-1.02) ve kontrol grubunda medyan 0.75 (0.68-0.88) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının A medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$).

E/A hasta grubunda medyan 0.88 (0.76-0.95) ve kontrol grubunda medyan 1.11 (1.03-1.22) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının E/A medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$).

DECT hasta grubunda ortalama 212.33 ± 12.73 ve kontrol grubunda ortalama 207.89 ± 14.92 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının DECT ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p=0.002$).

IVRT hasta grubunda medyan 104 (92-120) ve kontrol grubunda medyan 111 (97-134) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının IVRT medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p=0.004$).

Tablo -18. Koroner Sinüs

	HASTA (n=49)	KONTROL n=53)	p
CSMIN (Medyan, Min-Maks)	0.28 (0.15-0.55)	0.23 (0.13-0.40)	0.004
CSMAX (Medyan, Min-Maks)	0.58 (0.39-1.04)	0.58 (0.39-1)	0.240
CSDC (Medyan, Min-Maks)	0.47 (0.38-0.56)	0.38 (0.32-0.43)	<0.001
CSS (Ortalama$\pm$SS)	112.81$\pm$17.93	165.13$\pm$19.30	<0.001

CSMIN hasta grubunda medyan 0.28 (0.15-0.55) ve kontrol grubunda medyan 0.23 (0.13-0.40) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının CSMIN medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p=0.004$).

CSMAX hasta grubunda medyan 0.58 (0.39-1.04) ve kontrol grubunda medyan 0.58 (0.39-1) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının CSMAX medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.240$).

CSDC hasta grubunda medyan 0.47 (0.38-0.56) ve kontrol grubunda medyan 0.38 (0.32-0.43) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının CSDC medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$).

CSS hasta grubunda ortalama 112.81 ± 17.93 ve kontrol grubunda ortalama 165.13 ± 19.30 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının CSS ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$).



V. TARTIŞMA

DM insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (1). Diyabetli hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklik oluşmaktadır. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise uzun vadede gelişen küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik nefropati (DN), diyabetik retinopati (DN) ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glukoz regülasyonu ile engellenebilir (2, 3). DM, batı toplumlarının yaklaşık %3-5'inde görülmekte olup, hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir.

Tip 1 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonlara bağlı son dönem böbrek yetmezliği önemli bir mortalite nedeniyken, tip 2 diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonlara bağlı mortalite sıklığı artmaktadır. Diyabetli hastalarda Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetli de ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır.

Diyabetin akut komplikasyonların yaygınlığı farkındalık ve tedavi etkinliğinin ve imkanlarının gelişmesiyle beraber önemli ölçüde azalmıştır ve mortalite sıklığında düşme raporlanmıştır. Geç komplikasyonların gelişmesi daha çok diyabetin süresiyle ilişkilidir (125)

Koroner sinüs (CS) ana kalp damar venidir. CS, özellikle farklı kardiyak prosedürler için erişim sağlayan rolü ile klinik olarak önemli bir yapı haline gelmiştir. Koroner arterler kadar incelenmemesine rağmen, koroner venöz sistem aritmi ablasyonu, biventriküler pacing dahil olmak üzere birçok elektrofizyolojik girişimlerde ve gelişmiş invaziv ve girişimsel kardiyak

tekniklerin gelişimiyle ortaya çıkan tedavi edici device yerleştirilmesi için önemlidir (4-6). Aynı zamanda aritmi kaynağının bulunması, haritalama işlemleri ve ablasyon işlemlerinde girişimsel kardiyologlar için bir erişim noktası olarak kullanılan CS için artan bir ilgi vardır (7 -9).

DM'nin kronik komplikasyonlarının kk ve bk damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarına bağlı olduğunu daha önceden vurgulamıştık. Literatürde DM' nin kardiyak arteryel sistem üzerine olan etkileri araştırılmışken venöz sistem üzerine araştırma yapılmadığı gözlenmektedir. DM' nin kardiyak arteryel sistemde olduğu kadar venöz sistemde de anjiopatilere neden olduğu düşünülerek çalışmamızda kalbin ana venöz damarı olan koroner sinüs incelenmiştir. Primer lm parametresi olarak koroner sinüs boyutları ve elastikiyeti (CSS) değerlendirilmiştir. Literatüre bakıldığında koroner sinüsün sadece HT ile ilişkisi çalışılmıştır (129). Söz konusu çalışmada hipertansif hastalarda CSS düşük saptanmıştır. Bizim alışmamızda DM'nin kardiyak venöz sistem üzerine etkisi ekokardiyografik olarak CSS üzerinden incelendi, aynı zamanda diğer ekokardiyografik parametler de değerlendirilerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Koroner sinüsün boyu 3 ila 5.5 cm arasındadır ve posterolateral venin boşalım noktasıyla ilişkilidir (16). CS' nin boyu da değişkendir ve yük koşullarına, koroner vende atriyal çizgili kas miktarına ve altta yatan kalp hastalığı ya da geçirilmiş kardiyak hastalıklara bağlıdır. Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol grubunun özgeçmişinde kardiyak bir hastalık bulunmamaktaydı. Hasta grubunda kardiyak risk faktörü olarak sadece DM bulunmaktaydı. Yaş ortalamasına bakıldığında hasta grubundaki ortalama anlamlı derecede daha yüksekti. Literatüre bakıldığında yaşla birlikte ateroskleroz ve vaskülopatinin arttığı bildirilmiştir ancak Brygida Wandzel (130) ve arkadaşlarının yaptığı 80 hastadan oluşan koroner sinüsün morfometrik parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada koroner sinüs uzunluğunun yaştan bağımsız olduğu sonucuna varılmış. Biz de hipotezimizde bu veriden yararlanarak koroner sinüs üzerinde bulunan değişimlerin yaştan bağımsız bir şekilde kalp hastalıkları ya da kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğunu düşündük. Akçay (129) ve

arkadaşlarının yapmış olduğu hipertansif hastalarda koroner sinüs ve distanbilitesi çalışmasında 112 hipertansiyon tanısı olan ve DM tanısı olmayan hasta kontrol grubu ile karşılaştırılmış; yaş ortalamalarında anlamlı farklılık olmamasına rağmen koroner sinüs ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmış. Bu veri de bizim hipotezimizi yani koroner sinüsdeki değişimlerin yaştan ziyade kalp hastalıkları ve kardiyak risk faktörleri üzerinden olduğunu desteklemektedir.

Diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditeye en sık yol açan komplikasyonlar koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik durumlardır. Ateroskleroz ile insülin arasındaki ilişki açık bir şekilde bilinmektedir (119). Aort gerginliği (AS) aortun elastikiyetisini gösteren bir veridir. Birçok çalışma bize DM tanılı hastalarda aort sertliğinin arttığını ve elastikiyetinin azaldığını göstermektedir (131). Diyabetik hastalardaki hipergliseminin endotel disfonksiyonuna önemli bir etken olduğu yaygın olarak kabul görmüştür. İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı endotel disfonksiyonunda, vazodilatör sentezinde bozulmayla birlikte vazokonstrüktör ve prokoagülan salınımında artış olmaktadır (119). Abdullah Nabi Aslan (131) ve arkadaşlarının yapmış olduğu prediyabetik hastalarda aortik elastikiyetinin değerlendirildiği çalışmada prediyabetik hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da aortun sistolik (AoSD hasta grubunda medyan 3.18 (2.30-3.97) $p=0.014$) ve diyastolik (AoDD hasta grubunda ortalama 2.97 ± 0.35 $p<0.001$) ölçümleri, bunların kendi arasındaki değişimi (ADC hasta grubunda medyan 0.96 (0.92-0.99) $p<0.001$) ve bu ölçümlerden hesaplanan aortik elastikiyetinde (AS hasta grubunda medyan 4.24 (1.79-9.16) $p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Bu sonuçlar DM tanılı hastalarda aterosklerozun sadece küçük damarlarda değil büyük damarlarda da gerçekleştiğini göstermektedir.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon için DM birçok çalışmada risk faktörü olarak bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan kesitsel çalışmalarda diyastolik disfonksiyon prediyabetik hastalarda artmış ve diyastolik disfonksiyon şiddeti glikoz metabolizması bozukluğunun derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir

(126). Hiperglisemi ve glikolizasyon ürünleri oksidatif stres ve inflamasyon yolu ile kardiyomyosit kaybına ve fibrozise neden olmaktadır. Akçay (132) ve arkadaşlarının prediabetik hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada mitral kapak akımları ve sol atrium değerlendirilmiş; sonuç olarak diyabetin erken diyastolik disfonksiyon için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Biz de çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında mitral kapak erken diyastolik akım (E) (E hasta grubunda medyan 0.75 (0.63-0.86) $p<0.001$) , geç diyastolik hız (A) (A hasta grubunda medyan 0.86 (0.72-1.02) $p<0.001$) hızında, bunların oranında (E/A) (E/A hasta grubunda medyan 0.88 (0.76-0.95) $p<0.001$) ve izovolumetrik relaksasyon zamanında (IVRT) (IVRT hasta grubunda medyan 104 (92-120) $p<0.001$) anlamlı farklılık saptadık. Bunun yanında diyastolik disfonksiyonun bir başka göstergesi olan deselerasyon zamanında (DecT) anlamlı farklılık saptadık (DECT hasta grubunda ortalama 212.33 ± 12.73 $p<0.001$). Bizim çalışmamızın verileri Enamoto (133) ve arkadaşlarının yapmış olduğu tip 2 DM tanılı hastalarda miyokardial disfonksiyonu çalışması ile benzerdi. Sol atrium ekokardiyografi cihazı ile kolaylıkla ölçülebilmekte ve yeni gelişebilecek svo, atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler olayların tahmininde kullanılmaktadır. Seitetsu (134) ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sol atrium çaplarının diyastolik disfonksiyon derecesi ile doğru ilişkide olduğu gözlenmiş. Bizim verilerimizi değerlendirdiğimizde hasta grubunda sol atrium sistolik (LASD hasta grubunda medyan 3.55 (2.27-4.54) $p=0.001$) ve diyastolik (LADD hasta grubunda medyan 2.62 (1.21-3.44) $p=0.005$) çapları arasında anlamlı farklılık saptadık. Ancak diyastolik değişim arasında sayısal farklılık saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (LADC hasta grubunda ortalama 0.71 ± 0.08 $p=0.751$). Sol atriumda saptadığımız bu değişimin hasta grubunda diyastolik disfonksiyon derecesinin daha yüksek olması nedeni olduğu şeklinde yorumlanabilir. Sol atriumda sistolik ve diyastolik çaplar arasında saptanan bu değişiklik DM'nin erken dönemde sol ventrikül diyastolik disfonksiyona neden olduğu hipotezini desteklemektedir.

Sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk

faktörüdür. Sol ventrikül hipertrofisi genellikle hipertansiyona bağlı oluşmasına rağmen tek nedeni bu değildir (127). Mohammad (135) ve arkadaşlarının hipertansiyonu bulunmayan metabolik sendromlu hastalar üzerinde sol ventrikül hipertrofisini değerlendirmek için yapmış olduğu çalışmada fraksiyonel kısalma (FS) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) arasında anlamlı bir değişiklik bulunmazken, bu hastalarda LVM ve LVMI 'de anlamlı farklılık saptanmış. Buna ek olarak kan glukoz seviyesi ile LVMI arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiş. Bizim çalışma sonuçlarımızda da EF (EF hasta grubunda medyan 66 (61-74) $p=0.132$) ve FS (FS hasta grubunda medyan 37 (33-46) $p=0.074$) için istatistiksel anlamlı farklılık saptamadık. LVM (LVM hasta grubunda ortalama 193.16 ± 19.37 $p=0.002$) için istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. LVMI (LVMI hasta grubunda ortalama 103.28 ± 12.30 $p=0.055$) için sayısal fark saptandı ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Diabetik hastalarda arteriyel sistemin olduğu kadar venöz sistemde de komplikasyonlar görülmektedir. Diyabetik retinopatili hastalarda erken dönemde retinal venlerde diffüz dilatasyon gözlenmiştir. Zaman ilerledikçe retinal venlerde de kanama, düğümlenme, şantlar oluşması gibi profilatif bir dönem oluşur (128). Diyabetik retinopati DM' nin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkilidir ve hiperglisemi kontrolü ile doğru orantılı şekilde değişmektedir. Buna benzer olarak venöz tromboemboli risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada DM'nin önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (136). Literatüre bakıldığında DM' nin çoğunlukla arteriyel sistem üzerine olan etkisi araştırılmış, venöz sistem düzeyinde ise kardiyak venöz sistem üzerine araştırma yapılmadığı gözlenmiştir. DM' nin arteriyel sistem kadar venöz sistem üzerinde etkili olduğu hipotezi üzerinden tasarladığımız bu çalışmada; DM' nin kalbin ana venöz damarı olan koroner sinüse etkisini değerlendirerek tasarladık. Literatüre baktığımızda CSS' nin sadece hipertansif hastalarda değerlendirildiğini gördük. Bu çalışmada diabet dışlanmış ve CSS değerlendirildiğinde istatistiksel olarak hipertansif hastalarda CSS' nin azaldığı saptanmış (129). Bizde çalışmamızda koroner sinüsün maksimum çapı, minimum çapı ve bunlar arasındaki değişimi değerlendirdik. Daha sonra bu

parametrelerden yararlanarak CSS'İ değerlendirdik. Verilere baktığımızda CSMIN (CSMIN hasta grubunda medyan 0.28 (0.15-0.55) $p=0.004$) de istatistiksel farklılık saptarken CSMAX (CSMAX hasta grubunda medyan 0.58 (0.39-1.04) $p=0.240$) da anlamlı istatistiksel farklılık saptamadı. Bu verilerden yararlanarak hesaplanan CSDC (CSDC hasta grubunda medyan 0.47 (0.38-0.56) $p<0.001$) ve CSS (CSS hasta grubunda ortalama 112.81 ± 17.93 $p<0.001$) de anlamlı farklılık saptanmıştır.

Çalışmamızda iki grup arasında yaş ortalamasında farkın olması, hasta sayısının az oluşu ve DM grubunda hastalık süresinin değerlendirilmeyişi kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Kardiyak venler üzerine etkili olabilecek diğer kronik hastalıkların dışlanarak sadece DM tanılı hastaların alınması venöz sisteme etkili tek faktör olarak DM 'nin değerlendirilebilmesine olanak vermiştir. Ayrıca DM' nin kardiyak venler üzerine olan etkisini araştıran ilk çalışma olması da çalışmamıza değer katmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız DM tanılı hastalarda kardiyak arteryel sistemin olduğu gibi kardiyak venöz sisteminde tutulduğu hipotezini desteklemektedir. DM tanılı hastalara yapılan ekokardiyografide kontrol grubuna göre kalbin ana venöz damarı olan koroner sinüsün elastikiyetinde anlamlı azalma görölmektedir. Bu sonuçlarla poliklinik kontrolüne gelen DM tanılı hastalarda kardiyak arteryel sistem değerlendirilmesi yapılırken kardiyak venöz sistem değerlendirilmesi de unutulmamalıdır. Diyabetik retinopatide olduğu gibi kardiyak arteryel sistem etkilenmeden venöz sistemin daha erken dönemde etkilenebileceği gözden kaçırılmamalıdır. Venöz sistemin erken dönemde etkilendiğinin saptanması ile hastaya daha iyi hiperglisemi kontrolü için gerekli müdahaleler yapılabileceği ve arteryel sistemin etkilenme sürecinin uzatılabileceği düşünölebilir. Daha çok hasta sayısının dahil edildiği, DM tanı süresinin dikkate alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabetes mellitus(DM) insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (1). Diyabetli hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklik oluşmaktadır. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise uzun vadede gelişen küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik nefropati (DN), diyabetik retinopati (DN) ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glukoz regülasyonu ile engellenebilir (2, 3). DM, batı toplumlarının yaklaşık %3-5'inde görülmekte olup, hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir.

DM'nin kronik komplikasyonlarının küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarına bağlı olduğunu daha önceden vurgulamıştık. Literatürde DM' nin kardiyak arteriyel sistem üzerine olan etkileri araştırılmışken venöz sistem üzerine araştırma yapılmadığı gözlenmektedir. DM' nin kardiyak arteriyel sistemde olduğu kadar venöz sistemde de anjiopatilere neden olduğu düşünülerek çalışmamızda kalbin ana venöz damarı olan koroner sinüs incelenmiştir. Primer ölçüm parametresi olarak koroner sinüs boyutları ve elastikiyeti (CSS) değerlendirilmiştir. Literatüre bakıldığında koroner sinüsün sadece HT ile ilişkisi çalışılmıştır (129). Söz konusu çalışmada hipertansif hastalarda CSS düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda DM'nin kardiyak venöz sistem üzerine etkisi ekokardiyografik olarak CSS üzerinden incelendi, aynı zamanda diğer ekokardiyografik parametler de değerlendirilerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda koroner sinüsün maksimum çapı, minimum çapı ve bunlar arasındaki değişimi değerlendirdik. Daha sonra bu parametrelerden yararlanarak CSS'İ değerlendirildi. Verilere baktığımızda CSMIN (CSMIN

hasta grubunda medyan 0.28 (0.15-0.55) $p=0.004$) de istatistiksel farklılık saptarken CSMAX (CSMAX hasta grubunda medyan 0.58 (0.39-1.04) $p=0.240$) da anlamlı istatistiksel farklılık saptamadı. Bu verilerden yararlanarak hesaplanan CSDC (CSDC hasta grubunda medyan 0.47 (0.38-0.56) $p<0.001$) ve CSS (CSS hasta grubunda ortalama 112.81 ± 17.93 $p<0.001$) de anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamız DM tanılı hastalarda kardiyak arteryel sistemin olduğu gibi kardiyak venöz sisteminde tutulduğu hipotezini desteklemektedir. DM tanılı hastalara yapılan ekokardiyografide kontrol grubuna göre kalbin ana venöz damarı olan koroner sinüsün elastikiyetinde anlamlı azalma görülmektedir. Bu sonuçlarla poliklinik kontrolüne gelen DM tanılı hastalarda kardiyak arteryel sistem değerlendirilmesi yapılırken kardiyak venöz sistem değerlendirilmesi de unutulmamalıdır. Diyabetik retinopatide olduğu gibi kardiyak arteryel sistem etkilenmeden venöz sistemin daha erken dönemde etkilenebileceği gözden kaçırılmamalıdır. Venöz sistemin erken dönemde etkilendiğinin saptanması ile hastaya daha iyi hiperglisemi kontrolü için gerekli müdahaleler yapılabileceği ve arteryel sistemin etkilenme sürecinin uzatılabileceği düşünülebilir. Daha çok hasta sayısının dahil edildiği, DM tanı süresinin dikkate alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Diyabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır.

Koroner sinüs (CS) ana kalp damar venidir. CS, özellikle farklı kardiyak prosedürler için erişim sağlayan rolü ile klinik olarak önemli bir yapı haline gelmiştir.

Çalışma ve kontrol grubu; 2013-2016 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuranlar arasından seçildi. Çalışma grubu DM tanısı bulunan ve başka kronik hastalığı (KOA, hipertansiyon, hipertroidi, hipotroidi, kronik inflamatuvar hastalıklar, kollajen doku hastalıkları) bulunmayan TTE yapılması için endikasyonu olan hastalar arasından seçildi. Kontrol grubu ise DM tanısı ve kronik hastalığı bulunmayan TTE yapılması için endikasyonu olan hastalar arasından seçildi. Literatüre bakıldığında DM' nin kardiyak arteriyel sistem üzerine olan etkileri araştırıldığı ancak venöz sistem üzerine çalışma olmadığı gözlenmektedir. Bu çalışmada DM' nin kardiyak arteriyel sistem olduğu kadar venöz sistemde de anjiopatilere neden olduğu düşünülerek kalbin ana venöz damarı olan koroner sinüs değerlendirilmiştir. Primer ölçüm parametreleri olarak koroner sinüs boyutları ve elastikiyeti (CSS) değerlendirilmiştir. Literatüre bakıldığında koroner sinüsün sadece HT ile ilişkisinin araştırıldığı, söz konusu çalışmada hipertansif hastalarda CSS düşük saptandığı bildirilmiştir (129). Bizim çalışmamızda DM' nin kardiyak venöz sistem üzerine etkisi ekokardiyografik olarak CSS üzerinden incelendi, aynı zamanda diğer ekokardiyografik parametreler de değerlendirilerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda 49 hasta grubuna karşılık 53 kontrol grubu bulunmaktaydı. Cinsiyetler arasında anlamlı fark yokken yaş açısından anlamlı fark saptandı. Yapılan değerlendirme sonucu DM tanısı bulunan hastalarda koroner sinüs minimum ölçüsü (CSMIN) ($p=0.004$) de istatistiksel farklılık saptarken koroner

sinüs maksimum değeri (CSMAX) ($p=0.240$) da anlamlı istatistiksel farklılık saptamadı. Bu verilerden yararlanarak hesaplanan koroner sinüs diyastolik değişim (CSDC) ($p<0.001$) ve koroner sinüs gerginliği (CSS) ($p<0.001$) de anlamlı farklılık gözlemlendi.

Sonuç olarak çalışmamız DM tanılı hastalarda kardiyak arteryel sistemin olduğu gibi kardiyak venöz sisteminde tutulduğu hipotezini desteklemektedir. DM tanılı hastalara yapılan ekokardiyografide kontrol grubuna göre kalbin ana venöz damarı olan koroner sinüsün elastikiyetinde anlamlı azalma görülmektedir. Bu sonuçlarla poliklinik kontrolüne gelen DM tanılı hastalarda kardiyak arteryel sistem değerlendirilmesi yapılırken kardiyak venöz sistem değerlendirilmesi de unutulmamalıdır. Diyabetik retinopatide olduğu gibi kardiyak arteryel sistem etkilenmeden venöz sistemin daha erken dönemde etkilenebileceği gözden kaçırılmamalıdır. Venöz sistemin erken dönemde etkilendiğinin saptanması ile hastaya daha iyi hiperglisemi kontrolü için gerekli müdahaleler yapılabileceği ve arteryel sistemin etkilenme sürecinin uzatılabileceği düşünülebilir. Daha çok hasta sayısının dahil edildiği, DM tanı süresinin dikkate alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VIII. SUMMARY

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. It is associated with an increased risk of developing macrovascular and microvascular complications, long-term damage, dysfunction, and failure of various organs.

The coronary sinus (CS) is the major coronary vein. CS is an important anatomic landmark and became the gateway for various cardiac procedures.

The study and the control group had been selected among patients referred to the outpatient clinic of the Celal Bayar University Cardiology Department between 2013 and 2016. Diabetes Mellitus patients without chronic diseases (hypertension, thyroid disease, chronic inflammatory or collagen diseases or chronic pulmonary diseases) referred for transthoracic echocardiography (TTE) had been enrolled in the study group. Patients without diabetes or chronic diseases referred for TTE were assigned to control group. To the best of our knowledge, there are many studies assessing the diabetes related vascular complications on arteries but no studies investigated diabetes related complications on the venous system. This present study assessed the coronary sinus to investigate the hypothesis that venous system could be also affected as the arterial system by diabetes mellitus. The coronary sinus strain (CSS) and the dimensions were the primary parameters assessed in the study. The coronary sinus strain had been evaluated only in hypertension where it was found to be lower compared to healthy subjects (129). Our study evaluated the CSS with echocardiography to investigate the effects of diabetes mellitus on cardiac venous system. Other echocardiographic parameters were also evaluated and compared to healthy control group subjects.

49 diabetic patients and 53 healthy control subjects had been enrolled in the study. There was no statistical difference on gender but on age among the two groups. The coronary sinus minimum values (CSMIN) were significantly different between diabetic patients and healthy controls ($p: 0,004$) while no significant difference was observed on coronary sinus maximal values

(CSMAX) . The coronary sinüs diastolic change (CSDC) computed from these measures and the coronary sinüs strain (CSS) values were significantly different between the patients and the healthy controls. ($p<0.001$ and $p<0.001$).

The results of this study support the hypothesis that diabetes mellitus may affect the cardiac venous system as well as the cardiac arterial system. Diabetic patients had significantly less strain on the coronary sinus compared to healthy control subjects on echocardiographic evaluation. These findings may suggest to perform the evaluation of cardiac venous system in all diabetic patients referred to outpatient clinics with echocardiography. Moreover, if the venous system impairments precedes the arterial system damages as in diabetic retinopathy, the evaluation of CSS may lead to more aggressive glycemia control in diabetic patients with impaired cardiac venous system that would delay the arterial complications of diabetes. Larger studies evaluating the duration of the diabetes mellitus disease of the patients are necessary to confirm our results.

IX. KAYNAKÇA

- 1- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5–14
- 2- Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. İ.Ü basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997
- 3- Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol.* 1988;62:1109-1112
- 4- Alonso C, Leclercq C, d'Allonnes FR, Pavin D, Victor F, Mabo P et al. Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: technical aspects. *Heart* 2001;86:405–10.
- 5- Gerber TC, Kantor B, Keelan PC, Hayes DL, Schwartz RS, Holmes DR. The coronary venous system: an alternate portal to the myocardium for diagnostic and therapeutic procedures in invasive cardiology. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000;2:27–37.
- 6- Grzybiak M. Morphology of the CS and contemporary cardiac electrophysiology. *Folia Morphol (Warsz)* 1996;55:272–3.
- 7- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–53.
- 8- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001;3:481–9.
- 9- Asirvatham S, Packer DL Evidence of electrical conduction within the CS musculature by non-contact mapping. *Circulation* 1999;100 (Abstract).
- 10- Abraham W, Leon A, Hannon C, Prather W, Fieberg A. Results of the InSync III Marquis clinical trial. *Heart Rhythm* 2005;2:S65 (Abstract).
- 11- D'Cruz IA, Shala MB, Johns C. Echocardiography of the CS in adults. *Clin Cardiol* 2000;23:149–54
- 12- Ortale JR, Gabriel EA, Iost C, Marquez CQ. The anatomy of the CS and its tributaries. *Surg Radiol Anat* 2001;23:15–21
- 13- Cendrowska-Pinkosz M, Urbanowicz Z. Analysis of the course and the ostium of the oblique vein of the left atrium. *Folia Morphol (Warsz)* 2000;59:163–6.
- 14- Asirvatham S. Anatomy of the CS. In: Cheuk-Man Y (ed). *Cardiac Resynchronization Therapy*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p. 211–38.
- 15- Moore K, Persaud T. *Before We are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2003.
- 16- von Ludinghausen M. Clinical anatomy of cardiac veins, Vv. cardiacae. *Surg Radiol Anat* 1987;9:159–68.

- 17- Ludinghausen M, Ohmachi N, Boot C. Myocardial coverage of the CS and related veins. *Clin Anat* 1992;5:1–15.
- 18- Sun Y, Arruda M, Otomo K, Beckman K, Nakagawa H, Calame J et al. CS-ventricular accessory connections producing posteroseptal and left posterior accessory pathways: incidence and electrophysiological identification. *Circulation* 2002;106:1362–7.
- 19- Dobosz PM, Kolesnik A, Aleksandrowicz R, Ciszek B. Anatomy of the valve of the coronary (Thebesian valve). *Clin Anat* 1995;8:438–9.
- 20- Duda B, Grzybiak M. Variability of valve configuration in the lumen of the CS in the adult human hearts. *Folia Morphol (Warsz)* 2000;59:207–9
- 21- Gami A, Edwards W, Lachman N, Friedman P, Talreja D, Munger T et al. Electrophysiological anatomy of typical atrial flutter: the posterior boundary and causes for difficulty with ablation. *J Cardiac Electrophysiol* 2009; Epub ahead of print.
- 22- Aronson RS, Cranefield PF, Wit AL. The effects of caffeine and ryanodine on the electrical activity of the canine CS. *J Physiol* 1985;368:593–610.
- 23- Olgin JE, Jayachandran JV, Engesstein E, Groh W, Zipes DP. Atrial macroreentry involving the myocardium of the CS: a unique mechanism for atypical flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1094–9.
- 24- Takatsuki S, Mitamura H, Ieda M, Ogawa S. Accessory pathway associated with an anomalous coronary vein in a patient with Wolff–Parkinson–White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1080–2.
- 25- Giudici M, Winston S, Kappler J, Shinn T, Singer I, Scheiner A et al. Mapping the CS and great cardiac vein. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:414–9
- 26- Volkmer M, Antz M, Hebe J, Kuck KH. Focal atrial tachycardia originating from the musculature of the CS. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:68–71.
- 27- Hill AJ, Ahlberg SE, Wilkoff BL, Iuzzo PA. Dynamic obstruction to CS access: the Thebesian valve. *Heart Rhythm* 2006;3:1240–1.
- 28- Anh DJ, Eversull CS, Chen HA, Mofrad P, Mourlas NJ, Mead RH et al. Characterization of human CS valves by direct visualization during biventricular pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:78–82.
- 29- Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter CT, Chen PS. Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:1503–5.
- 30- Kim DT, Lai AC, Hwang C, Fan LT, Karagueuzian HS, Chen PS et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1324–7.
- 31- Duda B, Grzybiak M. Main tributaries of the CS in the adult human heart. *Folia Morphol (Warsz)* 1998;57:363–9.
- 32- Gilard M, Mansourati J, Etienne Y, Larlet JM, Truong B, Bosch J et al. Angiographic anatomy of the CS and its tributaries. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21: 2280–4

- 33- Jongbloed MR, Lamb HJ, Bax JJ, Schuijf JD, de Roos A, van der Wall EE et al. Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:749–53.
- 34- Schaffler GJ, Groell R, Peichel KH, Rienmuller R. Imaging the coronary venous drainage system using electron-beam CT. *Surg Radiol Anat* 2000;22:35–9.
- 35- Ruengsakulrach P, Buxton BF. Anatomic and hemodynamic considerations influencing the efficiency of retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2001;71: 1389–95.
- 36- Sethna DH, Moffitt EA. An appreciation of the coronary circulation. *Anesth Analg* 1986;65:294–305.
- 37- von Ludinghausen M, Ohmachi N, Besch S, Mettenleiter A. Atrial veins of the human heart. *Clin Anat* 1995;8:169–89.
- 38- Williams G, Pickup JC. Diyabet El Kitabı Karşıdağ K (çeviri editörü). Üçüncü baskı Sigma Publishing Yayıncılık İstanbul 2004; 6-13.
- 39- Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B.J. Goldstein, D. Müller-Wieland *J Clin Invest* 1999; 104: 33-39
- 40- Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Ellenberg and Rifkins Diabetes Mellitus. Mc Graw Hill 2003; pp: 277-300
- 41- King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes 1995–2025.
- 42- Satman İ, et al. Epidemiology Study. Population-based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. Results of the Turkish Diabetes Care 2002; 25: 1551–1556
- 43- Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Eng J Med* 2000; 342: 301-7.
- 44- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* January 2011; 34: 62-9.
- 45- Becker DJ. Pediatric Endocrinology. 4th Ed., New York: Marcel Decker inc, 2005; 27685.
- 46- Hatemi H: Diabetes mellitus tarihçesi. *Aktüel Tıp dergisi* 1996;7:497–9,
- 47- Makita Z, Wassara H, Rayfield E. Hemoglobin AGE: a circulation marker of advanced glycosylation. *Science* 1992; 258(5082): 651-3.
- 48- Khalil I, d'Auriol L; Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I, Park MS, Degos L, Galibert F, Hors J. A Combination of HLA-DQ beta Asp 57-negative and HLA-DQ alpha ARG 52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85(4): 1315-9.
- 49- Kyvik KO, Green A, Beck-niesan H. Concordance rates insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 1995; 311(7010): 913-7.
- 50- Warram JH, Rich SS, Krolewski AS. Epidemiology and Genetics of Diabetes Mellitus. 13th Ed., Baltimore, 1994: 201-15.
- 51- Bilginturan N. Tıp I Diabet etyopatogenezi. 3. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye, 1998; 24-32.

- 52- Teziç T. Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve adölesan çağı diyabet grubu. Çocukluk ve adolesan çağı tip I diyabet mellit, 1997; 1-89.
- 53- Tun RY, Peakman M, Alviggi L, Lo SS, Shattock M, Pyke DA, Johnson C, Hearton D, Botazzo GF, Vergani D, Leslie D. Importance of persistent cellular and humoral immune changes before diabetes develops: prospective study of identical twins. *BMJ* 1994; 308(6936): 1063-8.
- 54- Dahlquist G. Etiological aspects of insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemiological perspective. *Autoimmunity* 1993; 15(1): 61-5.
- 55- Karjalainen JK. Islet cell antibody as predictive markers for IDDM in children with high background incidence of disease. *Diabetes* 1990; 39(9): 1144-50.
- 56- Palmer JP, Mc Cullah DK. Prediction and prevention of IDDM-1991. *Diabetes* 1991; 40(8): 943-7.
- 57- Castano L, Ziegler A, Ziegler R, Shoelsen S, Eisenbarth GS. Characterization of insulin autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes. *Diabetes* 1993; 42(8): 1202-9.
- 58- Borg H, Marcus C, Sjoblad S, Frenlund P and Sunkvist G. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Pediatr* 2000; 89(1): 46-51.
- 59- Daw K, Powers AC. Two distinct glutamic acid decarboxylase autoantibody specificities in IDDM target different episode. *Diabetes* 1995; 44(2): 216-20.
- 60- Ujihara N, DawK, Gianani R, Boel E, Yu L, Powers AC. Identifications of glutamic acid decarboxylase autoantibody heterogeneity and epitope regions in type 1 diabetes. *Diabetes* 1994; 43(8): 968-75.
- 61- Limbert C, Schwingshandl J, Haas J, Roth R, Borkenstein M. Severe hypoglycemia in young with IDDM: Frequency and associative factors. *J Diabetes Complications* 1993; 7(4):216-20.
- 62- Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994; 331(21): 1428-36.
- 63- Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: New perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358(9277): 221-9.
- 64- Pak CY, Eun HM, Mc Arthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988; 2(8601): 1-4.
- 65- Kjaere K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbance in an unselected group of women with IDDM compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(2): 524-9.
- 66- Saterno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De Filippo G, Tenore A. Pubertal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care* 1997; 20(5): 721-4.
- 67- Greenfield M, Kolterman O, Olefsky J, Reaven GM. Mechanism of hypertriglyceridemia in diabetic patients with fasting hyperglycemia. *Diabetologia* 1980; 18(6): 441-6.

- 68- Zanone MM, Favaro E, Quadri R, Miceli I, Giaretta F, Romagnoli R, David E, Perin PC, Salizzoni M, Camussi G. Association of cytomegalovirus infections with recurrence of humoral and cellular autoimmunity to islet autoantigens and of type 1 diabetes in a pancreas transplanted patient. *Transpl Int* 2010; 23(3):333-7.
- 69- Srikanta S, Ganda OP, Jackson RA, Gleason RE, Kaldany A, Garovoy MR. Type 1 diabetes mellitus in monozygotic twins: chronic progressive beta cell dysfunction. *Ann Intern Med* 1983; 99(3): 320-6.
- 70- Roe TF, Costin G, Kaufman FR, Carlson ME. Blood glucose control and albuminuria in type-1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 1991; 119(2): 178-82.
- 71- Kostraba JN. What can epidemiology tell USA about the role of infant diet in the etiology of IDDM? *Diabetes Care* 1994; 17(1): 87-91
- 72- Paronen J, Vaarala O, Savilahti E, Saukkonen T, Akerblom HK. Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatr Res* 1996; 40(2): 276-9.
- 73- Moordian AD, Morley JE. Micronutrient status in diabetes mellitus *Am. J Clin Nutr* 1987; 45(5): 887-995.
- 74- Helmke K, Otten A, Williams W. Islet cell antibodies in children with mumps infection. *Lancet* 1980; 2(8187):211-2.
- 75- The Canadian-European Randomized Control Trial Group: Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. *Diabetes* 37:1574–1582,1988
- 76- Rossini AA, Appel MC, Williams RM, Like AA. Genetic influence of the streptozotocin induced insulinitis and hyperglycemia. *Diabetes* 1977; 26(10): 916-20.
- 77- Karann C, Levitt P, Young C, Nowlain RE, Frankel BJ, Fujiya H, Freedman ZR, Grodsky GM. Insulinopenic diabetes after rodenticide (vaccor) ingestion: a unique model of acquired diabetes in man. *Diabetes*, 1986; 35(9): 1027-33.
- 78- Powers AC. Diabetes Mellitus. Braunwald E(Ed), Fauci AS(Ed), Kasper DL(Ed), Hauser SL(Ed), Longo DL(Ed), Jameson JL(Ed). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. (M. Araz, Çev.). Nobel Tıp Kitabevi, 2004, İstanbul, 15.baskı. s.2109-2113.
- 79- Keen H, Barnes DJ. The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: *Textbook of Diabetes* . Volume 1. Second Edition Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Blackwell Science LTD., 2001, 1997.
- 80- DeFronzo Ra. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann.Intern Med*.131:281-303,1999.
- 81- Polonsky KS: Lilly Lecture 1994. The β cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes*. 44:705-717,1995.
- 82- Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 343:9195,1994
- 83- Müller-Wieland D, Kotzka J, Goldstein BJ. Pathogenesis of type 2 diabetes, *Textbook of type 2 diabetes*, B.J. Goldstein (Ed), D. Müller-Wieland (Ed), 2003, London, p.13-20.
- 84- Flier JS. Syndrome of insulin resistance: from patient to gene and back again. *Diabetes*, 1992, 41:1207-19

- 85- Taylor SI, Moller DE; Mutations of the insulin receptor gene in insulin resistance, 1993: 83-111.
- 86- Robbins SL, Kumar V, Cotran SL. Robbins and cotran pathologic basis of disease. 8th Edition. Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. Philadelphia, 2010, p:1136-37
- 87- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM; A balanced overview. Diabetes Care.15(3):318-368,1997.
- 88- Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi. In: Endokrinoloji. 1.baskı. Koloğlu S. (ed.), Medikal Network, 395-408,1996.
- 89- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance. Diabetes 1979; 28:1039-57.
- 90- World Health Organization: Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, (Tech.Rep.Ser.,no.727) 1985
- 91- Salman S, Salman F, Gedik S, ve ark. Diyabet ve bozulmuş glukoz metabolizması tanısında Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan diyabet birliği tanı kriterlerinin karşılaştırılması. Türkiye Klinik Tıp Bilimleri, 2001, 21, s.63-68.
- 92- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-97.
- 93- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 5.Baskı, 2011, Ankara.
- 94- American Diabetes Association. Diabetes care. 1998;21:310-314.
- 95- Siddle K. The insulin receptor. Insulin: Molecular biology to pathology, FM Ashcroft, SJH Ashcroft, chapter 6, sayfa 191-234, Oxford University Press, Oxford, 1992.
- 96- Araz M. İnsülin duyarsızlığı, tanım ve sınıflaması. Türk Diabet yaylığı. Türk Diabet Vakfı ve Türk Diabet Cemiyeti, 2000-2001, İstanbul:25-28.
- 97- Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human diseases. Diabetes 1988;37:1595-1607.
- 98- Bell PM. Clinical significance of insulin resistance. Diabetic Med 1996; 13: 504-509.
- 99- Kahn R. Insulin resistance insensitivity and insulin Unresponsiveness. A necessary distinction. Metabolism 1987; 27 (suppl 2):1893-1902.
- 100- Seino S, Seino M, Nishi S, et al. : structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. Proc Natl Acad Sci USA 86;114:1989.
- 101- O' Rahilly S, Moller DE. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. Clin. Endocrinology 36;121:1992.
- 102- Kusari J, Verma US, Buse JB, et al. Analysis of the gene sequences of the insulin receptor and the insulin-sensitive glucose transporter (GLUT-4) in patient with common-type noninsulin-dependent diabetes mellitus. J. Clin. Invest 88:1323,1991.

- 103- Waltson J, Silver K, Bogardus C, et al. : Time of onset non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3 adrenergic-receptor gene. N. Eng. J. Med 333: 343, 1995.
- 104- Widen E, Lehto M, Kanninen T et al. : Association of a polymorphism in the beta 3 adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. N. Eng. J. Med. 333: 348, 1995.
- 105- Bağrıaçık N. İnsülin Direnci ve Tedavisi. Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları, Bağrıaçık N. Türk Diyabet ve Obezite Vakfı yayınları; 1999, İstanbul: 133-143.
- 106- Stern MP. The insulin resistance syndrome. In: International Textbook of Diabetes Mellitus, Second Edition. Edited by: KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd, 1997, 255-283.
- 107- Braimon JC, Moller DE. Hereditary and acquired syndromes of severe insulin resistance. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. Blackwell Science Ltd. Osney Mead, Oxford, UK, 1997;26:1-13.
- 108- Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Her yönü ile diabetes mellitus. Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi; 2001, İstanbul;839-853.
- 109- Uysal KT, Wiesbrock SM and Hotamisligil GS. Functional Analysis of Tumor Necrosis factor (TNF) receptors in TNF- α -mediated Insulin Resistance in Genetic Obesity. Endocrinology 1999; 139(12):4832-4837.
- 110- Friedman JM, Halas JL. Leptin and regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395: 763-769.
- 111- Lee GH, et al.: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature 1996; 379:632-635.
- 112- Ayvaz G. İnsülin direnci sahasına yeni girenler. Türk diabet yılığı 1999-2000, Türk Diabet vakfı ve Türk Diabet Cemiyeti, 2000, İstanbul:75-80.
- 113- Pellme F, Smith U, Funahashi T,: Circulating adiponectin Levels are Reduced in Nonobese Nut Insulin Resistant first-degree Relatives of type 2 diabetic patients. Diabetes 2003;52:1182-1186.
- 114- Krotkiewski M, Siedel JB, Bjorntop P, Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese woman: Role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. J Intern. Med. 1990;228:385-392.
- 115- Olefsky JM. Insulin resistance and action. An in vitro and in vivo perspective. Diabetes 1981;30:990-995.
- 116- Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenberg GR, Olefsky JM. Insulin Receptor Autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and type 2 DM subjects. Diabetes 1990;39:250-258.
- 117- Friedenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin diabetes mellitus. Effect of weight loss. J. Clin. Invest. 1988;82:1398-1406.
- 118- DeFronzo RA, Bonadonna D, Ferrannini E. Pathogenesis of type II DM In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds.). International

- Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons Ltd. 1997;31:635-689.
- 119- Madak N. İnsülin direncinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2007, Manisa, s20-22.
 - 120- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130:963-973.
 - 121- Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetyl choline-induced coronary artery response. *Eur Heart J* 2000;21:895-900.
 - 122- Ferranini GM, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N. England J. Med.* 1987;317:350-357.
 - 123- Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic features of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990;39:167-174.
 - 124- Groop LC, Kankuri M, Schalin-Jantti C, et al.: Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J. Med.* 328:10;1993.
 - 125- Satman, İ., Yılmaz, M.T., Kabalak, T., Konukoğlu D., Tuncel, E., Diabetes mellitus 2009 multidisipliner yaklaşımlarla tanı tedavi ve izlem, deomed yayıncılık, 3. Baskı s11-68, s93110,s395-403, İstanbul-2009
 - 126- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen HD, Scherer M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia.* 2010;53(7):1331-40.
 - 127- Persic V, Ruzic A, Miletic B, et al: Left ventricle diastolic dysfunction in obese patients with newly diagnosed arterial hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:423– 427.
 - 128- Kohner EM & Dollery CT (1975): Diabetic retinopathy. In: Keen, H & Jarrett, J (eds.) *Complications of Diabetes.* Arnold Publisher, London: 29–32
 - 129- Akçay, Salaheddin, Turker Yasin, Kobat Mehmet Ali, Cetin Nurullah , Bilge Ali Riza ,Tezcan Ugur Kemal ; Evaluation of coronary sinus strain in patients with dipper and non-dipper hypertension .Blood pressure monitoring December 2014- volume 19 – Issue 6- p320- 326
 - 130- Brygida Wandzel-Loch, Małgorzata Mazur, Klaudia Walocha, Marcin Kuniewicz, Monika Konarska, Tomasz Bereza, Aleksandra Kucharska. Morphometric parameters of human coronary sinus — based on study of 80 human hearts. *Folia Medica Cracoviensia* Vol. LV, 3, 2015: 5–13 PL ISSN 0015-5616
 - 131- Abdullah Nabi Aslan, Hüseyin Ayhan, Ömer Faruk Çiçek, Murat Akçay, Tahir Durmaz, Telat Kele, Bekir Çakır and Engin Bozkurt Relationship between Aortic Stiffness and the Left Ventricular Function in Patients with Prediabetes *Intern Med* 53: 1477-1484, 2014
 - 132- Murat Akçay , Abdullah N. Aslan , Hacı A. Kasapkara , Hüseyin Ayhan , Tahir Durmaz , Telat Keleş , Engin Bozkurt Assessment of the left ventricular function in normotensive

- prediabetics: a tissue Doppler echocardiography study Arch. Endocrinol. Metab., ahead of print Epub Feb 16, 2016
- 133- Mami Enomoto, Tomoko Ishizu, Yoshihiro Seo, Yuri Kameda, Hiroaki Suzuki, Hiroshi Shimano Myocardial dysfunction identified by three-dimensional speckle tracking echocardiography in type 2 diabetes patients relates to complications of microangiopathy Journal of Cardiology doi:10.1016/j.jjcc.2016.03.007
- 134- Seitetsu L. Lee, Masao Daimon, Tomoko Nakao, Daniel E. Singer, Tomohiro Shinozaki, Takayuki Kawata, Koichi Kimura, Megumi Hirokawa, Tomoko S. Kato, Factors influencing left atrial volume in a population with preserved ejection fraction: Left ventricular diastolic dysfunction or clinical factors Journal of Cardiology doi:10.1016/j.jjcc.2016.02.003
- 135- Mohammad M. Al-Daydamony, M.D., and Mohammad El-Tahlawi, M.D. What Is the Effect of Metabolic Syndrome without Hypertension on Left Ventricular Hypertrophy? Echocardiography. 2016 Apr 24. doi: 10.1111/echo.13247.
- 136- Lei Tan, Baochang Qi, Tiecheng Yu & Chengxue Wang Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a meta-analysis. Int Wound J. 2016 Mar 2. doi: 10.1111/iwj.12533.