



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**HbA1c SEVİYELERİNE GÖRE KONTROL ALTINDA
OLAN VE OLMAYAN DİYABET HASTALARINDA
KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI
GELİŞEN MORBİDİTE VE MORTALİTENİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümit ARSLAN

Antalya, 2010



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**HbA1c SEVİYELERİNE GÖRE KONTROL ALTINDA
OLAN VE OLMAYAN DİYABET HASTALARINDA
KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI
GELİŞEN MORBİDİTE VE MORTALİTENİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümit ARSLAN

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ozan ERBASAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri olan sayın hocalarım Prof. Dr. Ömer BAYEZİD, Prof. Dr. Atalay METE, Prof. Dr. Cengiz TÜRKAY ve Prof. Dr. İlhan GÖLBAŞI'na,

Bu tezin hazırlanmasında katkı ve yardımları için, hiç tükenmeyen sabrı, öğreticiliği ve tevazusu ile bizlerle meslektaşları ve arkadaşları olarak ilişki kuran, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ağabeyim Yrd. Doç. Dr. Ozan ERBASAN'a,

Göğüs Cerrahisi, Anestezi ve Kardiyoloji Anabilim Dallarındaki tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bu dönem süresince birlikte çalıştığım, birbirimize destek olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu tezin düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen, her sorumuzu sabırla yanıtlayan Personel Şube Şefi'miz Hakan Genç'e

Son olarak, yaşamım boyunca benden desteklerini esirgemeyen aileme, tükenmez sabrı ve anlayışı için sevgili eşime ve hayatıma renk katan biricik oğluma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Diyabetes Mellitus'ta Tanı Testleri	4
2.4. Diyabetin İzlenmesinde Kullanılan Testler	5
2.5. Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Sistem	8
2.6. Diyabetes Mellitusda Kardiyovasküler Değişikliklerin Noninvaziv Ölçütleri	20
2.7. Cerrahi Stres ve Diyabetes Mellitus	21
2.8. Diyabet ve Kardiyak Cerrahi	22
2.9. Kardiyovasküler Risk Belirteci Olarak Glike Hemoglobin	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Çalışma Grubu	30
3.2. İstatistiksel Analizler	30
4. BULGULAR	31
4.1. Preoperatif Bulgular	31
4.2. Perioperatif Bulgular	34
4.3. Postoperatif Bulgular	37
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	54
8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AGE	Glukozile edilmiş son ürünler
AKK	Aortik kros klemp
ARIC	Ateroskleroz Riskine ait Toplum Çalışması
CABG	Koroner arter bypas greft operasyonu
CABRI	Koroner Anjiyoplasti ve Bypass ile Revaskülarizasyonun Karşılaştırılması
CAC	Koroner arter kalsifikasyon
CAİ	Cerrahi alan infeksiyonları
CASS	Coronary Artery Surgery Study
cIMT	Karotis intima-media kalınlığı
C-rp	C-reaktif protein
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diyabetes Mellitus
DIGAMI	Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
DMKMP	Diyabetik kardiyomiyopati
DI	Desilitre
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Serbest yağ asitleri
GHb	Glukozile hemoglobin
GIK	Glukoz İnsülin Potasyum
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM-1	İnterselüler adhezyon molekülü
IFCC	Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği
İTA	İnternal torasik arter

İV	İntravenöz
KAH	Koroner arter hastalığı
KPB	Kardiyopulmoner bypass
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MCP-1	Monosit kemoaktif protein
Mg	Miligram
Mİ	Miyokard infarktüsü
MMP	Matriks metalloproteinaz
M.Ö.	Milattan önce
M.S.	Milattan sonra
NGSP	National Glycohemoglobin Standardisation Program
NO	Nitrik oksit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PAH	Periferik arter hastalığı
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PLT	Trombosit
PWV	Nabız dalga hızı
RASS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
TNF	Tümör nekrozis faktör
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetic Study
USAP	Kararsız anjina pectoris
VCAM	Vasküler hücre adhezyon molekülü
VWF	Von Willebrand faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hemoglobin glikasyonu	6
2.2. Diyabetes Mellitus'un kardivasküler sistem üzerindeki etkileri	17
4.1. Gruplara göre yaş ve cinsiyet	32
4.2. Periferik arter hastalığının gruplara göre dağılımı	33
4.3. Gruplara göre HbA1c değerlerinin dağılımı	33
4.4. Gruplara göre yoğun bakım kalış süreleri	38
4.5. DM süresiyle SVO gelişimi arasındaki ilişki	40
4.6. HbA1c seviyelerine göre postoperatif dönemde SVO gelişim oranları	40
5.1. HbA1c seviyelerinin Diyabetes Mellitus'un süresiyle ilişkisi	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Açlık ve tokluk durumlarında kapiller–venöz glisemi farkları	4
2.2. Diyabetes Mellitus'ta OGTT için tanı kriterleri	5
2.3. HbA1c ile ortalama plazma glukoz değerleri arasındaki ilişki	28
4.1. Hastaların demografik özellikleri ve preoperatif verileri	31
4.2. Grupların standart EuroSCORE ortalamaları ve istatistiksel değerleri	34
4.3. İntraoperatif bulgular	35
4.4. KPB ve AKK sürelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında elde edilen p değeri	36
4.5. Postoperatif erken dönem verileri	38
4.6. Hastaların morbidite ve mortalite verileri	39
4.7. Grupların ortalama kreatinin ve diyaliz gereksinim oranları ile karşılaştırılmış istatistiksel oranları	39
4.8. Enfeksiyon parametrelerinin gruplar arası istatistik oranları	41

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde Diyabetes Mellitus'un görülme sıklığı ve bu hastalığın kardiyovasküler sistem hastalıklarıyla yakın ilişkisi çok önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Diyabetes Mellitus (DM) ve Kardiyovasküler Sistem (KVS) hastalıklarının klinik bulguları ve görünümleri birbirinden farklı olmasına rağmen, ateroskleroz bulguları ve prognozları birbirine benzemektedir. Koroner arter hastası olup aynı zamanda diyabetik olan kişilerde ise fizyopatolojik mekanizma çok daha kompleks olmaktadır. Diyabetik hastalarda mortalitenin %70-80'inden kardiyovasküler komplikasyonlar sorumludur ve koroner arter hastalığı (KAH) görülme oranı diyabetik hastalarda normal popülasyona göre 2-5 kat artmıştır (1).

Koroner arter hastalığı, diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta, koroner lezyonlar daha kompleks ve daha yaygın olma eğilimi göstermektedir. Diyabetik hastalarda miyokard infarktüsü (MI) geçirme riski, nondiyabetik hastalara göre daha yüksektir (2).

DM'nin kalp üzerine KAH dışında etkileri de vardır. "Strong Heart Çalışması"nda (3) diyabetin kalp üzerine diğer faktörlerden bağımsız olarak olumsuz etkiler oluşturduğu, sol ventrikül kitle ve duvar kalınlığında artışa yol açarak, miyokard işlevlerini baskıladığı ve aritmi oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir.

Koroner arter bypass greftleme ameliyatı (CABG) yapılacak hastaların yaklaşık %20-30'u diyabetiktir. Postoperatif dönemde morbidite ve mortalite oranları diyabetik hastalarda 5-10 kat artmıştır (4). Bu durum, diyabetiklerde aterosklerozun daha yaygın seyretmesi, kollateral vasküler akımların azalması, endotel disfonksiyonu ve yara iyileşmesinin bozularak hastaların enfeksiyona daha yatkın olmaları şeklinde açıklanmaktadır (5,6,7).

Diyabetik hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişme ve ilerleme riski direkt olarak glisemik kontrol derecesi ile ilgilidir. Glisemik kontrolün takibinde glikozile hemoglobin (HbA1c) yaygın olarak kullanılmaktadır. HbA1c (normal değeri: %4-5,9), glukoz konsantrasyonlarının son üç aylık ortalama değerini yansıtır. HbA1c < %7 olan hastalarda komplikasyon riski düşük iken, > %7 olanlarda bu risk katlanarak artar. HbA1c

seviyelerinin CABG yapılacak hastaların morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,9). Amerikan Diabet Birliği (ADA), Diyabetes Mellitus'un kontrolünün sağlanması için HbA1c seviyelerinin %7 altında tutulması gerektiğini vurgulamıştır (10).

Biz, bu çalışmada kontrol altına alınmış ve kontrolü sağlanamamış Diyabetes Mellitus hastalarında, koroner arter bypass greft (CABG) operasyonlarından sonra görülen morbidite ve mortalite oranlarını diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırarak risklerin nlenebilirliğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus (DM), endojen insülinin eksikliği veya periferik etkisizliğine bağlı olarak kanda glukoz seviyesinin artması ve glukozüri ile karakterize bir metabolik bozukluktur. Bunun sonucu olarak hiperglisemi, yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması bozuklukları, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz oluşur. DM'nin yol açtığı kardiyovasküler sistem komplikasyonları son yıllarda artan önemli sağlık sorunudur. Dünyada 150 milyon insanda DM olduğu (erişkin nüfusun yaklaşık %4'ü) ve 2025 yılında bu rakamın 320 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (11). Ülkemizde yapılan "URDEP Çalışması"nda DM prevalansının (%7,2) dünya ortalamasının üzerinde, kadınlarda ve kentsel bölgelerde daha sık olduğu tespit edilmiştir (12). DM, kronik komplikasyonları nedeniyle izlemi ve tedavisi zor ve de maliyeti yüksek bir hastalıktır. Makrovasküler komplikasyonlar mortalitenin ana nedeni iken, mikrovasküler komplikasyonlar morbidite gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

2.2. Tarihçe

DM hakkındaki bilgiler milattan önceki yıllara kadar uzanmaktadır. M.Ö. 1500 yıllarında Mısır papirüslerinde aşırı idrarla seyreden bir hastalık olarak tanımlanmıştır. M.Ö. 5. Yüzyılda Hintli hekim Susruta, aşırı susama, ağır ağız kokusu, yorgunluk ve şekerli idrardan bahsetmiştir. Hastalığa ilk kez diyabet adını M.S. 130-200 yılları arasında yaşayan Kapadokyalı hekim 'Aretheaus' vermiştir. (diabetes= süzme, süzülme) M.S. 1000 yıllarında İbni Sina, diyabetiklerde ilk kez gangreni tanımlamıştır.

1674 yılında Willis, idrarın bal ve tatlı karışımı bir tadı olması nedeniyle Diyabetes Mellitus (mellitus=bal) terimini kullanmıştır. 1869 yılında Langerhans, pankreas adacıklarını tanımlamıştır. 19. Yüzyıl sonlarına doğru Opie, bu adacıkların hasarlanması sonucunda DM'nin oluştuğunu belirtmiştir.

1921 yılında insülinin keşfiyle DM'nin tedavi edilebilir olduğu gösterilmiştir. 1993 yılında yapılan "Diabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması (DCCT)"nın sonuçları, konvansiyonel yöntemlere göre yoğun insülin

tedavisinin diyabetik komplikasyonları önleme, geriletme ve tedavi etmede daha başarılı bir uygulama biçimi olduğunu ortaya koymuştur (8).

2.3. Diyabetes Mellitus'ta Tanı Testleri

2.3.1. İdrarda Glukoz Ölçümü

DM tanısında en sık kullanılan test idrarda glukoz tayinidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmasına rağmen uygulama kolaylığı nedeniyle ilk tercih edilen testtir. Normalde 24 saatte 40-70 mg glukoz idrarla atılır. Bu değerlerin aşılması ileri araştırmayı gerektirir. İdrarda glukoz, redüksiyon veya enzimatik yöntemler kullanılarak saptanır. Ancak bu testlerin yanlış pozitiflik değerleri ihmal edilmeyecek kadar fazladır.

2.3.2. Kanda Glukoz Ölçümü

Alınacak venöz kan örneğinde ölçüm yapmak daha doğru sonuçlar verir. Glukostick ile ölçülen kapiller kan glukoz değerleri, arter kanındaki glukoz değerlerine daha yakın olmasına rağmen, bu ölçümlerin tekrarlanan ölçümlerinde aynı değerlerin bulunma olasılığı daha düşüktür. Bu nedenle diyabetik hastaların, evde yaptıkları ölçümlerin venöz kan örnekleriyle karşılaştırılması gereklidir. Açlık ve tokluk durumlarında kapiller-venöz glisemi farkları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Açlık ve tokluk durumlarında kapiller-venöz glisemi farkları.

Zaman (dakika)	Kapiller-venöz glisemi farkı (mg/dl)
0. (açlık)	3,0±2 (açlık)
30.	22±4
60.	28±5
120.	28±5
180.	16±4
240.	5,0±3

(0.dakika= açlıktaki glisemik düzey)

2.3.3. Oral Glukoz Tolerans Testi

DM tanısında kullanılan en duyarlı testtir. Hasta en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmelidir. Akut veya kronik hastalıklar ve ilaç kullanımında yanlış pozitif olabileceği unutulmamalıdır. DM’de oral glukoz tolerans testi (OGTT) için tanı kriterleri Çizelge 2.2’ de verilmiştir.

Çizelge 2.2. DM’ de OGTT için tanı kriterleri.

	Venöz	Kapiller
Açlık değerleri	>140	>140
120. dk	>200	>220

(glukoz konsantrasyonu= mg/dl)

2.4. Diyabetin İzlenmesinde Kullanılan Testler

2.4.1. Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c=GHb)

Günümüzde, diyabetik hastalarda, glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

Glikozile hemoglobin, ("glycated" hemoglobin, HbA1c) “nonenzimatik” olarak glukoz kalıntısı ilave edilmiş hemoglobini tanımlamak üzere kullanılmıştır.

Normal yetişkin hemoglobini, %97 hemoglobin A (HbA₀), %2,5 HbA₂ ve %0,5 HbF’den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar. Hemoglobin A₀ molekülünün potansiyel glikasyon yerleri 4 polipeptid zincirinin (2 α ve 2 β) N-terminal amino asitin (valin) amino grubu ile zincirlerdeki lizin kalıntılarından tüm serbest ϵ -amino gruplarından oluşur. Ana glikasyon yeri, β -zincirlerinin N-terminal valin kalıntılarıdır ve glukoz bağlanmasının %60’ından sorumludur. Diğer glukoz molekülleri hemoglobin molekülündeki ϵ -amino gruplarının oluşturduğu 44 glikasyon yerinin bir veya daha fazlasına veya α -zincirlerinin N-terminal valinine bağlanabilirler (13).

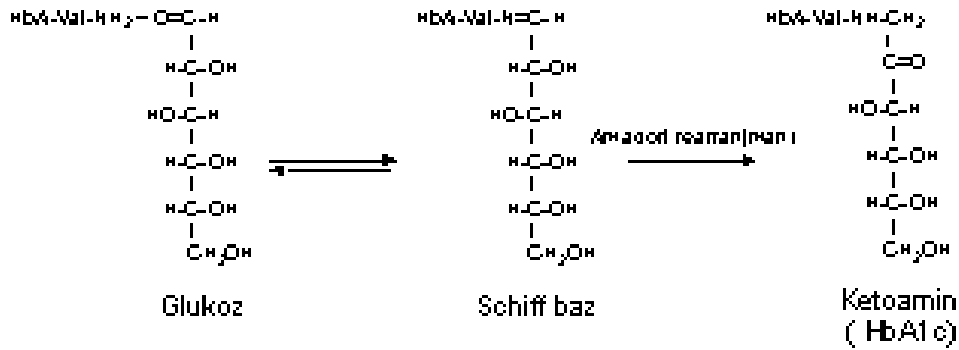
HbA₁, normal yetişkin hemoglobinin karbohidrat (sadece glukoz değil) bağlanmış şekilleridir ve HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c}’nin toplamından oluşur. HbA₁’in β -zincirinin N-terminal (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [-(1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik

Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır (14). HbA1c kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA1'in %80'ini oluşturur. HbA1a ve HbA1b ise, diğer şekerlerin (fosforillenmiş şekerler, örneğin fruktoz 1,6 difosfat) ve bilinmeyen karbohidratın Hb Ao'ya bağlanması ile az miktarda oluşan ürünlerdir (15).

Glikozile hemoglobinler ifadesi daha genel bir ifadedir; HbA1 ve diğer hemoglobin-glukoz yapılarını (örn; glukoz-lizin kalıntı ve glukoz-a zincir N-terminal valin kalıntıları) içerir. Total glikozile hemoglobin ise, affinite kromatografi ile ölçülen HbA1c ve glukozun hemoglobindeki diğer yerlere bağlanmasıyla oluşan ürünleri (ϵ -amino grup-glukoz, α -zincir N-terminal valin-glukoz) tanımlar.

2.4.1.1. Glikozile Hemoglobinin (GHb) Kimyası

Glikozile proteinler, glukoz ile proteinler üzerindeki amino asitler arasında yavaş gelişen enzimatik olmayan reaksiyon sonucu oluşurlar (14). Eritrositlerdeki glikozile hemoglobin ile serum glikozile proteinler benzer reaksiyonlarla oluşur. Hemoglobin glikasyonu 2 basamakta gerçekleşir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Hemoglobin glikasyonu. Bu reaksiyonlar kendiliğinden oluşur. Aldimin (dayanıksız Schiff bazı) reversibl (iki yönlü) olduğundan plazma düzeyleri, glukoz düzeylerine bağlı dalgalanma gösterir. Ketoamin ise, irreversibl oluşur ve laboratuvarında ölçülmesi gereken dayanıklı formdur.

Önce glukoz molekülü üzerindeki aldehit grubu, hemoglobin molekülü üzerindeki amin grubu ile Schiff baz (aldimin) oluşturur. Bu reaksiyon iki yönlüdür. İkinci basamakta, Schiff baz Amadori reaksiyonuna uğrayarak ketoamin oluşturur. Bu reaksiyon irreversibldir. HbA1c, 2 beta zincirinin her birindeki N-terminal valine bağlanmış glukoz kalıntısı taşıyan HbAo molekülünü tanımlar.

Hemoglobin açısından GHb sentez hızı, eritrositlerin maruz kaldığı glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Eritrosit zarı glukozu serbestçe geçirgen olduğundan HbA1c, geçmiş 120 günlük süredeki (ortalama eritrosit yaşam süresi) ortalama gliseminin klinik olarak yararlı bir indeksidir (10). GHb, en doğru şekilde geçmiş 2-3 aylık dönemdeki glisemik kontrolü yansıtır. Her ne kadar HbA1c, 120 günlük eritrosit yaşamı süresince oluşursa da, 120 gün içinde son zamanlardaki gliseminin daha fazla etkisi vardır. Gerçekten de teorik modeller ve klinik çalışmalar, glisemisi iyi kontrol edilebilen hastaların HbA1c'lerinin %50'sinin örnek alınmasından önceki ay içinde, %25'inin ondan önceki ay, kalan %25'inin ise, önceki 2-4 ay içinde oluştuğunu göstermiştir (16). Bu değişim, vücudun eritrositleri devamlı yıkarak yerine yenilerini yapmasından kaynaklanmaktadır. 1970'lerdeki ilk klinik çalışmalardan sonra, 1980'lerde Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması'nda, bir yıllık bir sürede laboratuvarlarda ölçülen kan glukoz profili ile multipl HbA1c ölçüm ortalaması arasında çok yüksek korelasyon saptanmıştır ($r=0.80$) (17).

Kan ve idrar glukoz, idrar keton testleri, diyabetin günlük kontrolü hatta kan glukozunda olduğu gibi, o andaki durum hakkında bilgi sağlarken, GHb geçmişteki uzunca bir zaman aralığında ortalama gliseminin güvenilir bir göstergesidir ve bu nedenle, günlük kontrol için kullanılan kan glukozunun tamamlayıcısıdır. Rutin olarak, tüm diyabetik hastalarda başlangıçta glisemik kontrol durumunun belirlenmesi, daha sonrada tedavinin izlenmesinin bir parçası olarak GHb testi yapılmalıdır (10).

2.4.1.2. GHb Ölçüm Metotları

Günümüzde laboratuvarlarda 30'dan fazla GHb ölçümü kullanılmaktadır. Bunlar, araştırma amaçlı metotlar ve manuel minikolon sistemleri yanı sıra GHb ölçen otomasyon sistemlerini de kapsamaktadır. IFCC, HbA1c için referans materyal ve metot (mass spektrometri veya kapiller elektroforez) geliştirmiştir (14). Rutin amaçlı kullanılan metotların çoğu ölçüm prensiplerine göre 2 gruba ayrılır (18):

- 1.Grup: Glikozile ve glikozile olmayan hemoglobinler arasındaki yük farklarına göre GHb' yi ölçen metotlar: Örneğin, katyon-exchange kromatografi, agar jel elektroforez
- 2.Grup: Glikozile ve glikozile olmayan hemoglobinler arasındaki yapısal farklılığa dayalı komponentleri ayıran metotlar. Örneğin, boronat affinite kromatografi, immunoassay

Yük bazlı metotların çoğu ve immunoassay metodu HbA1c'yi ölçer. Diğer metotlar “total glikozile hemoglobin” ölçerler ki, bu HbA1c ve diğer hemoglobin-glukoz kalıntılarını kapsar. Çoğu metotta sonuçlar total hemoglobinin yüzdesi (%) olarak verilmektedir (19). Genellikle, farklı ölçüm prensiplerini kullanan metot sonuçları çok iyi korelasyon göstermekteyse de herhangi bir metot veya analitiğin diğerinden klinik olarak daha üstün olduğunu gösteren inandırıcı veri yoktur (10). Bununla birlikte aynı kan örneğinden verilen GHb sonuçları, ortak referansa göre standardize edilmedikçe oldukça farklı sonuçlar alınabilir (20).

2.5. Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Sistem

2.5.1. Diyabet ve Ateroskleroz

DM'li hastalar ateroskleroz ve koroner arter hastalığının (KAH) artmış prevalansına sahiptir. DM'li hastalar nondiyabetiklere göre akut koroner sendrom ve MI sonrası daha fazla mortalite ve morbiditeye maruz kalırlar. Tip 2 Diyabetes Mellitus'a eşlik eden obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ateroskleroz gelişimini kolaylaştırmaktadır. DM'de saptanan yüksek ateroskleroz riski klasik risk faktörleriyle açıklanabilen düzeyin çok üstündedir. Yapılan otopsi çalışmalarında KAH saptanmayan DM'lilerde ileri derecede ateroskleroz tespit edilmiştir (21).

Ayrıca DM, aterosklerozun bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu da aterosklerozun diyabete yüksek oranda eşlik etmesini ve ölüm nedenlerinin en önemli kaynağı olmasını açıklamaktadır.

KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik komplikasyonlar diyabet hastalarında en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabet hastalarında bu komplikasyonların riski, nondiyabetiklere göre 2-5 kat daha yüksektir (1). Aterosklerozda rol oynayan diyabete özgü diğer faktörler arasında fibrinojen düzeylerinde artış, trombosit agregasyonunda tetiklenme, tromboksan üretiminde artış, protein ve lipoprotein glikozilasyonu sayılabilir.

Diyabetiklerde aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları ile hipertansiyon birlikteliği yüksek oranda görülür. Bu oran diyabetin süresi, diyabetin kontrolündeki başarı düzeyi ve genetik faktörlerle değişmesine rağmen % 65'lere kadar yükselebilmektedir.

Tip 2 DM'li hastalarda sıkı glukoz kontrolü retinopati ve nefropatiden korunma için önemli olmasına rağmen kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkisi zayıftır. Diyabetiklerde glisemik kontrolün, ateroskleroz gelişimini önlemede yetersiz olması; aterosklerozun multifaktöryel doğası ve hipergliseminin bu faktörlerden sadece bir tanesi olmasıyla açıklanmaktadır. Eğer hipertansiyon veya hiperkolesterolemi gibi ek risk faktörleri varsa KAH riski diyabeti olmayanlara göre katlanarak artmaktadır (22). Glisemik kontrolün kardiyovasküler komplikasyonları azaltamamasının bir diğer nedeni ise aterosklerozun prediyabetik dönemde başlamış olmasıdır. Norhommar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner yoğun bakıma akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan ve önceden diyabet tanısı olmayan hastaların % 31'ine yeni tanı DM ve %35'ine bozulmuş glukoz tolerans tanısı konmuştur (23).

Sonuçta aterosklerotik süreç prediyabetik dönemden itibaren hızlanmaktadır. Daha da önemlisi sadece kötü takipli hiperglisemik seyreden diyabetiklerin değil, iyi takipli ve normoglisemik diyabetiklerin de makrovasküler komplikasyonlardan korunamadığı ortaya çıkmaktadır. Diyabetle ilişkili aterosklerozu tetikleyici mekanizmalar şu alt başlıklarda incelenebilir:

A- Endotel Disfonksiyonu

Diyabetik vasküler komplikasyonların gelişiminde endotel disfonksiyonu temel olaydır. Endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatör sentezi bozulur, prokoagülan ve vazokonstriktör madde salınımı artar. İnsülin, endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda NO salınımındaki azalma endotel fonksiyon bozukluğunun temel nedenini oluşturmaktadır (24, 25).

Endotelin biyolojik işlevleri

- 1- Damar tonusunu, trombosit işlevlerini ve koagülasyon dengesini düzenler,
- 2- Damar düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunu sağlar,
- 3- Doku plazminojen aktivatörü ve inhibitörü gibi pıhtılaşma faktörleri ve inhibitörlerini dengeler,
- 4- NO, prostoglandinler ve endotelin 1 gibi vazoaktif maddeleri serbestleştirir,
- 5- Heparin sülfat ve dönüştürücü büyüme faktörü B1 gibi büyüme inhibitörleri, fibroblast büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi faktörlerin kaynağıdır (10, 17).

NO, guanil siklazı aktive ederek vazodilatasyon sağlar. Ayrıca interlökin, intrasellüler adezyon molekülü 1(ICAM-1), monosit kemoaktif protein 1 (MCP1) gibi sitokinleri baskılayarak lökosit ve trombosit adezyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder (26, 27).

Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirini etkileyerek reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olur. Ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksiti peroksinitrit oluşturmak üzere yıkarak inhibe ederler. NO'nun işlevleri bozulduğunda intimaya monosit adezyonu, düz kas hücresi migrasyonu ve bunun sonucunda makrofaj köpük hücreleri oluşumu uyarılarak ateroskleroz süreci tetiklenmiş olur. Diyabette hiperglisemi, serbest yağ asit (FFA) salınımındaki artış ve insülin direnci; endotel üzerindeki olumsuz etkilerini NO'nun sentezini baskılayarak veya yıkımını arttırarak yapar (28). NO ayrıca trombosit adezyonunun ve trombositlerin damar duvarıyla olan ilişkilerini inhibe

eder ve prostasiklinin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini artırır. Bu nedenle, insülin direnci ile endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma şeklinde öngörülen endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki vardır (24). Metabolik sendrom komponentleri olarak bilinen hiperinsülinemi, obezite, yüksek trigiliserid ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL), hipertansiyon endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir (29).

Endotelin 1, endotelden insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Diyabetik vasküler hastalığın fizyopatolojisinde, inflamasyonu tetiklemesinde vasküler düz kas hücre kontraksiyonu ve büyümesine neden olması sebebiyle özellikle önemlidir. Sonuçta hiperinsülinemi, endotel hücresinde endotelin-1 sentezini arttırmakta, artan endotelin 1 düzeyi ile insülin direnci ağırlaşmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır (29).

B- İnflamasyon

Ateroskleroz, intimada yağlı çizgilenme şeklinde başlayarak yağlı fibröz plak formuna döner. Fibröz plak, yırtılarak trombüs oluşumuna, damar lümeninin daralması ya da tıkanmasına yol açarak dokularda iskemi ve nekroz gelişimine neden olur.

Diyabet, vasküler inflamasyonun başlamasını tetiklemektedir. DM' nin akut faz inflamatuvar reaktanlarının artışı ile karakterize inflamatuvar bir hastalık olduğu belirtilmektedir (24). Tümör nekroz faktör (TNF), interlökin 6 ve C-reaktif protein (C-rp) gibi inflamasyon belirteçleri insülin direnci ile ilişkilidir. Bunların ötesinde C-reaktif proteinin aterosklerotik süreçte sadece bir inflamasyon belirteci değildir. Adhezyon molekülleri ve doku faktörü yapımını uyarması, LDL' nin fagositler tarafından fagosit edilmesini kolaylaştırması ve monosit göçünü tetiklemesi bilinen diğer etkilerdir (30).

Ateroskleroz süreci birçok karmaşık humoral ve hücrel inflamatuvar maddelerin katılımıyla gerçekleşir. Kemoatraktanlar (MCP-1 ve makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi), sitokinler, monositlere bağlanan büyüme faktörü ve hücre yüzeyi adhezyon molekülleri inflamatuvar ateroskleroz sürecini başlatır. İntimada

monositler ve T lenfositleri, bu inflamatuvar yanıtı düzenleyip sonunda köpük hücrelerin oluşumu, intimal kalınlaşma ve plak formasyonuna neden olur. Daha sonraki evrelerde ise damar lümeninde daralma izlenir.

İnsülin direncinde makrofajların CD 36 proteini upregüle olur ve okside LDL alımları artar. Hiperglisemi, makrofajlarda matriks metalloproteinaz (MMP) üretimini arttırır. MMP'nin diyabetik ateroskleroz gelişiminde makrofajları tetikleyerek kilit rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda ortaya çıkan oksidatif stress nedeniyle adventisyada başlayan inflamasyon, aynı zamanda tunika mediyanın atrofik ve fibrotik olmasına neden olur. Artmış MMP aktivitesi sonucu internal elastik lamina bozulur ve bu da plak yırtılmasının bağımsız bir prediktörüdür. Diyabetik ateroskleroz, adventisyanın inflamasyonu ve vazovazorumlarda neovaskülarizasyon, plak içi kanama, makrofaj aktivasyonu ve lipid çekirdeğin genişlemesiyle karakterizedir. Bu durum yüksek riskli aterosklerotik lezyonların oluşumuna yol açar (28,31).

C- İleri Glikasyon Ürünleri

DM'de hücre içi glukoz düzeylerinin yüksek seyretmesi nedeniyle nonenzimatik olarak glikozillenme ürünleri (Advanced glycation end products; AGE) oluşur. Bu ürünler, kollojen ve ekstrasellüler matriks proteinleriyle çapraz reaksiyona girerek yapılarını bozar ve ateroskleroza hızlandırırlar. Endotel disfonksiyonu ile NO sentezini azaltırlar ve LDL modifikasyonu, birikimi ve oksidasyonuna yol açarlar. Vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) ve intrasellüler adhezyon molekülünün (ICAM-1) ekspresyonunu arttırarak aterom plağı oluşumunu tetiklerler (29,32).

Glikasyona uğramış kollajen, trombositlerin agregasyonunu daha fazla uyarır ve aterosklerotik sürecin ilerlemesini kolaylaştırır. Glikasyona uğramış lipoproteinler, hem LDL reseptörlerine bağlanarak LDL'nin katobolizma hızını hem de HDL'ye bağlanarak HDL'nin arteriyel hücrelerden kolesterol çıkısını kolaylaştırma yeteneğini azaltırlar.

Glikolize olmuş LDL, monositlerin endotele adhezyonunu uyarır, koloni uyarıcı faktör ekspresyonunu aktive eder, monosit kemotaksisini tetikler ve

sitotoksik etki gösterir. Bu nedenle LDL'nin glikozile formu, aterogenezin en erken dönemlerinde bile önemli bir rol oynamaktadır (32, 33).

D- Diyabet ve Trombozis

Diyabetiklerde trombosit (PLT) disfonksiyonu oluşmaktadır. Trombositlerin adhezyon ve agregasyon özellikleri artar, NO'ya yanıtları azalır. NO yapımının bozulmasıyla oksidan iyonların artması kalsiyum homeostazını bozarak trombositlerde agregasyona yola açar. Ayrıca aktive trombositlerden trombin ve Von Willebrand Faktör (VWF) salınımı artarak trombüs oluşumunu hızlandırır. Fibrinojen düzeyleri ile plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerinin de artmış olması fibrinolitik dengeyi olumsuz yönde etkiler. Uyarılmış makrofajlar, proteolitik enzimler (MMP gibi) salgılayarak aterom plağın fibröz kepini inceltir ve rüptür eğilimini artırır. Vasküler düz kas hücresi apoptozunun hızlanmasıyla plağın düz kas hücre içeriği azalır. Sonuçta plağın rüptürü kaçınılmaz olur (34).

Endotel hasarının onarılması kanın laminer akımı için kaçınılmazdır ve yeterli onarım koagülasyon kaskadının dengesiyle sağlanır. Fibrinoliz ile fibrin kümeleri eritilerek vasküler endotel düzeni sağlanmış olur. Normalde doku plazminojen aktivatörü (t-PA) endotelden lümene salgılanarak plazminojeni plazmine dönüştürür ve plazmin de fibrini küçük parçalara ayırır. Ortaya çıkan fibrin yıkım ürünleri, monosit-makrofaj sistemi tarafından fagosite edilerek temizlenir. Plazmin, plazmada bulunan alfa-2 plazmin inhibitörüne bağlanarak nötralize edilir ve damar endoteli t-PA'nın etkisini nötralize eden plazminojen aktivatör-1'i serbestleştirir (34). Fibrinolitik sistem, koroner arter içindeki fibrin tıkaçının rekanalize olması açısından koroner arter trombozunun prognoz tayininde önemli bir faktördür.

Diyabetiklerde tromboz eğilimi, trombositlerin disfonksiyonu ve reseptörlerinin disformasyonu haricinde protein C ve Protein S düzeylerinde anlamlı düşüşün olmasıyla da ilgilidir. Endotel disfonksiyonu gelişimi ile doğal antikoagulan olan bu proteinler, özellikle HbA1c seviyeleri yüksek olan diyabetiklerde belirgin aktivite eksikliği gösterirler (35, 36).

E- Diyabet ve Lipid Bozuklukları

Diyabetik hastalarda genellikle HDL düzeyi azalır, LDL değişmez yada artar, trigliserid düzeyleri ise artar. Diyabetiklerde LDL, glikozile edilmiş ileri ürün olarak oksidasyona daha duyarlı, daha aterojenik ve moleküler ağırlığı daha küçüktür. Diyabetik hastalarda serbest yağ asitlerinin (FFA) salınımı artar. Karaciğer ise FFA düzeyindeki artışa VLDL sentezini arttırarak yanıt verir. Bu olay diyabetiklerde hipertrigliseridemi nedenini açıklar. FFA'lar serbest oksijen radikallerini arttırarak protein kinaz C'yi aktif hale getirir ve dislipidemiye arttırır. Bunlar da endotel disfonksiyonuna yol açar. FFA infüzyonunun endotele bağlı vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir (37).

F- Genetik Faktörler

Diyabetiklerde endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişiminde vasküler fonksiyonları kontrol eden bazı genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin ecNOS 4a/b polimorfizminin NO sentezinde azalmaya yol açtığını bildiren çalışmalar vardır ancak bu konu net olarak aydınlatılabilmiş değildir (38).

2.5.2. Diyabet ve Kardiyovasküler Otonom Dengesizlik

Diyabet hastalarının %40-50'sinde otonom sinir sistemi etkilenir (39). DM'de parasempatik tonusta belirgin azalma ve sempatik tonusta rölatif artış görülür. Özellikle hiperglisemi ve hiperinsülinemi, santral sinir sisteminde otonomik kontrolü sağlayan merkezlerde insülin bağımlı glukoz salınımının artmasına yol açarak sempatik sistem regülasyonunun bozulmasına ve sonuçta sempatik tonusun artışına neden olur (40). Sağlıklı bireylerde postprandiyal dönemde sempatik aktivite artarak kalp hızı, kan basıncı ve renal fonksiyonlar yükselir. Diyabetiklerde hipergliseminin sürekliliği bu fizyolojik yanıtın devamlı olmasına neden olur. Diyabetiklerdeki devamlı sempatik tonus artışı hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak otonom nöropatiye yol açar. Kardiyak otonom nöropati gelişimi diyabetiklerde kötü prognostik bir gösterge olup, aritmi, sessiz infarktüs ve ani ölüme neden olur. Bu durumlar, diyabetiklerde mortaliteyi 3-5 kat arttırmaktadır. Otonom nöropati, miyokard infarktüsü veya açık kalp cerrahisi sonrasında miyokardın remodeling sürecini de bozar. DM'de

görülen nöropati diyabetik hastaların %20-30'unda sessiz iskemiye yol açar (39). "Coronary Artery Surgery Study (CASS)" kayıtlarına göre sessiz iskemisi olan diyabetik hastaların beş yıllık hayatta kalma oranı %59 olarak tespit edilmiştir. Diyabetik olmayan hastalarda ise bu oran %82 olarak rapor edilmiştir (41).

2.5.3. Diyabet ve Hipertansiyon

Diyabetiklerde olan sürekli sempatik tonus artışı hipertansiyonun oluşumunda temel rol oynamaktadır. Hipertansiyon diyabetik hastalarda daha kötü bir prognoza sahiptir ve kalp yetmezliği riskini 2-3 kat artırır. Hipertansiyon ve hiperinsülinemi sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Etkenin devam etmesi nedeniyle sol ventrikülde hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon gelişir ve bu tablo kalp yetmezliği ile sonuçlanır. "UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)" araştırmasına göre tip 2 diyabetiklerde sistolik kan basınç seviyelerinde 10 mmHg ve diyastolik kan basınç seviyelerinde 5 mmHg'lik azalma, strok gelişiminde %44, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının oluşumunda %37 ve diyabete bağlı ölüm oranında %32 azalma sağladığı tespit edilmiştir (42, 43).

DM'de Renin-Anjiyotensin–Aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu artmaktadır. Özellikle anjiyotensin-II'nin iskelet kasında glukoz alımını azalttığı, NO sentezini bozarak endotel hasarını ve renal disfonksiyonu arttırdığı bilinmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri, hipertansiyonu tedavi ettiği gibi diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişimini azalttığı kanıtlanmıştır (31). Bir meta analizde tip 2 DM'li hipertansif hastalarda ACE inhibitörü kullanımının alternatif ajanlara göre miyokard infarktüsü gelişimini %63, kardiyovasküler olay gelişimini %51 ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %62 azalttığı gösterilmiştir (44).

2.5.4. Diyabet ve Koroner Arter Hastalığı

Diyabetiklerde koroner arter hastalığı (KAH) ile ilgili bilgiler uzun süredir bilinse de madalyonun arka yüzünde, koroner arter hastalarında glukometabolik regülasyon ile ilgili veriler yeni yeni dikkat çekmeye başlamıştır. Örneğin

“Diyabet ve kalple ilgili Euro-Heart Survey” çalışmasında koroner arter hastalarının %20’sinde diyabet, %30’unda da glukoz tolerans testinin bozuk olduğu gösterilmiştir (45). “DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction)” çalışmasında ise akut miyokard infarktüsü geçiren hastalara glukoz tolerans testi uygulanmış, %30 hastada glukometabolik bozukluk tanısı konmuş ve daha önemlisi bu hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir (46).

Hipertansiyon, dislipidemi, trombozise eğilimin artması ve hiperglisemi koroner arter hastalığının patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Hiperglisemi doğrudan ve serbest yağ asidi yükünü artırarak dolaylı olarak serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu da birçok olumsuz metabolik yolu tetikleyen, vasküler permeabiliteyi artıran, fibrinolitik aktiviteyi azaltan ve inflamasyonu tetikleyen bir sürecin başlatıcısı olarak bilinir. Diğer taraftan diyabetik hastalarda renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivitesinin arttığını gösteren kanıtlar da bulunmaktadır (31,44).

Diyabetin kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri aslında çok daha karmaşıktır. Şekil 2.2’de DM’nin kardiyovasküler sistem üzerine olan olumsuz etkileri gösterilmiştir. İzlendiği gibi hiperglisemi ve RAAS aktivasyonu yanında birçok olumsuz etken, diyabetik hastalardaki yaygın ateroskleroz gelişimini tetiklemektedir. Yeni araştırmalar diyabet, inflamasyon, ateroskleroz ve aterotrombozun patogenetik ilişkileri üzerine yoğunlaşmıştır.

Diyabetik koroner arter hastalarında çok damar hastalığı, sol ana koroner arter hastalığı, aynı damarda birçok segment tutulumu, distal lezyon sıklığı ve kollateral dolaşımda yetersizlik oldukça sıktır (47). Bu durum geniş otopsi serilerinde de kanıtlanmıştır (21). Ayrıca diyabetik aterosklerotik lezyonlar kollajen biyokimyasında bozulma, matriks metalloproteinaz aktivitesinde ve sitokinlerde artış nedeniyle kararsız plak özellikleri gösterir. Koroner arterler, plak oluşumuna karşın lümenin daralmasını engellemek için eksternal yönde genişler. Ancak diyabetik hastalarda eksternal remodeling sağlanamaz ve aterom plağın büyümesi lümene doğru olmaktadır (48).



Şekil 2.2. Diyabetes Mellitus'un kardivasküler sistem üzerindeki etkileri.

2.5.5. Diyabetik Kardiyomiyopati

Yaygın ateroskleroz ve sessiz iskemi varlığı diyabetik hastaların normal popülasyona göre semptom vermeyen miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği ile başvurmalarıyla sonuçlanır (49). Diyabetik erkeklerde kalp yetmezliği oranı 2,4 kat, kadınlarda ise 5,1 kat artar ve en önemli mortalite nedenidir (50). İlk olarak Rubler ve ark. tarafından 1972 yılında tanımlanan diyabetik kardiyomiyopati (DMKMP); koroner damarların makrovasküler hastalığı, hipertansiyon, miyokardın mikrovasküler hastalığı ile metabolik değişikliklerin oluşması ve ventrikülün süregelen sempatik uyarılar altında yeniden şekillenme adaptasyonu sonucu oluşmaktadır (51, 52). Özellikle kadınlarda oluşan DMP, miyokard hipertrofisi, fibrozis, interstisyel bağ doku artışı ve mikroanevrizmaların eşlik ettiği mikroanjyopati ile karakterizedir (50). DMP, özellikle diyastolik disfonksiyona yol açarak yaşam kalitesini düşürür ve süresini kısaltmaktadır (53).

Diyabetik hastaların çoğunda istirahatte sol ventrikül sistolik fonksiyonları normalken, egzersizle veya dobutamin stress testiyle sistolik fonksiyonlarda bozulma meydana gelir. Bu durum, diyabetik hastalarda sol ventrikül sistolik rezervin bozulduğunu gösterir. Vered ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner veya diğer kardiyovasküler hastalığın olmadığı istirahatte sol ventrikül fonksiyonu

normal olan 30 hastanın beşinde egzersiz sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalmış, sekizinde değişmemiş, geriye kalan 17'sinde ise arttığı gözlenmiştir (54). Özdemir ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada normotansif olan diyabetik hastaların %40'ında diyastolik disfonksiyon tespit etmişlerdir. Bu durumun diyabet süresi ve yaşla korelasyon gösterdiğini belirtmelerine rağmen HbA1c seviyeleriyle ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (55).

2.5.5.1. Metabolik Bozukluklar

Diyabetiklerdeki metabolik değişiklikler direk olarak hiperglisemi tarafından tetiklenir. Diyabetik kalpte primer defekt glukolizis ve glukoz oksidasyonun uyarılmasıyla ilgilidir. Diyabetik kardiyomiyositlerde glukoz destek ve dağılımı azalmıştır.

Artmış FFA düzeyleri, diyabet patogenezinde katkıda bulunan major etkenlerden biridir. FFA artışı periferik insülin direncini artırır ve hücre ölümünü tetikler. FFA, glukoz oksidasyonunu inhibe ederek glukozun hücre içine girişini sınırlar. Yüksek FFA düzeylerinin metabolizması için yüksek oksijen ihtiyacı gerekir ki, bu durum toksik ara ürünlerinin hücre içi birikimine yol açar. Sonuçta miyokardiyal performansı bozulur ve ciddi morfolojik değişikliklere yol açar (56). Toksik moleküller ve oksidatif stres, subselüler remodeling ve kalsiyum homeostazında kritik rol oynayarak DMKMP oluşumuna katkıda bulunurlar. Sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz ve sodyum-kalsiyum değişim fonksiyonu ile ilgili bozukluklar, serbest radikaller ve anormal membran lipid içeriği, düzenleyici proteinlerin kalsiyum duyarlılığında değişikliğe yol açar ve troponin I'nın fosforilasyon reaksiyonunu bozarak kardiyak aktin-miyozinin regülasyonunu etkiler. Tüm bunlar bozulmuş sol ventrikül fonksiyonlarına katkıda bulunur (57).

2.5.5.2. Miyokardiyal Fibrozis

Miyokardiyal fibrozis ve miyosit hipertrofisi, DMKMP'deki kardiyak yapısal değişiklikleri açıklamakta en sık kullanılan mekanizmalardır. Miyosit ölümü, apoptozis veya nekrozis ya da her ikisiyle birlikte meydana gelebilir. Hem apoptozis hem de nekroz DMKMP'de tanımlanmıştır. Miyosit nekrozu, diyabetik hipertansiflerde 1.4 kat daha fazla görülür (58). Bu iki farklı olay farklı

sonuçlara yol açar; nekrozis skar veya önemli intersitisyel kollajen birikimine neden olurken, apoptozis olmaz. Hem ekstrasellüler kompartmanda kollajen birikimi ve fibrozis hem de bağ doku hücre proliferasyonu gözlenir.

Hiperglisemi, ayrıca reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerine neden olur. Oksidatif stress artar ve anormal gen ekspresyonu, sinyal iletiminde değişiklikler meydana getirerek miyokardiyal apoptozisi aktive eder.

Sistolik disfonksiyon, miyosit kaybı ve miyosit hasarı derecesine bağlıdır. Miyosit hasarı ve ölümü miyokardiyumun kasılabilme özelliğini bozar. Bu durum azalmış kontraktile, azalmış pompa fonksiyonu ve ejeksiyon fraksiyonunu da açıklar.

Diyastolik disfonksiyon, kollajen birikimi ve miyosit hasarının sonucudur. Glukozile son ürünler (AGE) miyokardiyal fibrozis gelişimi öncesi sert miyokardiyuma neden olabilir. Diyabet süresi ilerledikçe kollajen birikimi belirginleşir ve diyastolik disfonksiyonu geri dönüşümsüz bir hal alır. DM’de diastolik disfonksiyon daha belirgin olmaktadır.

2.5.5.3. Mikroanjiyopati

Diyabetik miyokardiyumda görülen mikroanjiyopati arteriyol, kapiller ve venülleri tutan panmikroanjiyopatiyle karakterizedir. Arteriyoller membran kalınlaşması, kapiller mikroanevrizmaları ve azalmış kapiller geçirgenlik miyokardiyal hücre hasarı ve interstisyel fibrozise yol açar (59).

Koroner arterlerin makrovasküler hastalığının gelişmesi sonucunda miyokardın iskemi eşiği düşer ve diyabetiklerdeki mikroanjiyopati bu süreci ağırlaştırır. Sonuçta tekrarlayan miyokardiyal iskemi, kalp yetmezliğinin oluşumunu hızlandırmaktadır. Gelişen fokal hücre kaybına nekroz eşlik eder ve miyokardta cevap olarak da reaktif hipertrofi ve fokal fibrozis gelişir.

2.5.5.4. Hipertansiyonun Rolü

Hipertansiyon, diyabetik hastaların %20-60’ını etkiler. Diyabetik hastalarda sistolik hipertansiyon, diyastolik disfonksiyon gelişiminde bağımsız bir faktör olarak kabul edilmiştir (60). Ayrıca hipertansif hastalar normotansiflere göre diyabet gelişimine 2,5 kat daha yatkındır (61). Diyabetik hipertansiflerde

interstisyel bağ doku birikimi daha fazladır. Ayrıca miyosit ve endotel hücrelerinde nekrotik hücre ölümüne yatkınlık artar. Diyabetik kalpte anjiyotensin 2 reseptör upregülasyonu ve oksidatif stres maruziyeti de artar. Sonuçta hem diyabeti hem de hipertansiyonu olan hastalar daha yüksek KAH insidansına sahiptir. Kardiyak yapısal ve fonksiyonel anormallikler, bu grupta tek başına diyabet veya hipertansiyon olmasına göre daha fazla gelişmektedir (62).

2.6. Diyabetes Mellitusda Kardiyovasküler Değişikliklerin Noninvaziv Ölçütleri

2.6.1. Karotis intima-media kalınlığı

Subklinik aterosklerozun yerleşmiş bir ölçütü olan karotis intima-media kalınlığı (cIMT), karotis arterlerinin B-mod ultrasonografisi yardımıyla ölçülmektedir. cIMT'nin artmış kalınlığı, diyabetin süresi ve GHb düzeylerinden etkilendiği gibi koroner arter hastalığı ve arteriyel elastikiyet açısından önemli bir risk belirteci sayılmaktadır.

Brohall ve arkadaşları, tip 2 Diyabetes Mellituslu (n=4019) ve bozulmuş glukoz toleransı (n=1110) olan vakalardaki cIMT değerlerini, diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırdıkları metaanalizde, kontrollere kıyasla tip 2 diyabet vakalarında cIMT'de ortalama 0.13 mm'lik bir artış olduğunu ve bu hastaların kardiyovasküler hastalık olayları açısından daha yüksek bir rölatif risk taşıdıklarını tespit etmişlerdir (63).

2.6.2. Nabız dalga hızı (pulse wave velocity=PWV)

Willum-Hansen ve ark., “Kardiyovasküler Hastalıkta Eğilimlerin ve Belirleyicilerin İzlenmesi” çalışmasında, geleneksel kardiyovasküler hastalıklarının (KVH) risk faktörlerinden başka aortik PWV'nin prognostik değerini incelemişlerdir. 1678 hastanın ortalama 9,4 yıllık takiplerinde, PWV'de her 1 standart sapma (3,4 m/s) artışının KVH olay riskini %16-20 arttırdığını bulmuşlardır. Bu bulgular, geleneksel KVH risk faktörleri açısından ayarlama yapıldıktan sonra PWV'nin ölçümünün, bu grupta prognostik kullanımı olduğunu göstermektedir (64). Değiştirilebilir risk faktörlerinin tedavi edilmesi (örneğin kilo verme), hiperglisemi ve lipid profil kontrolü ile HbA1c düzeylerinin

düşürülmesi, PWV'nin yanı sıra insülin direnci ve inflamatuvar belirteçlerde anlamlı azalma sağlamaktadır (105).

2.6.3. Koroner arter kalsifikasyonu

CAC, aterosklerotik plak gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olan aktif bir süreçtir. Bilgisayarlı tomografi veya multidedektör bilgisayarlı tomografi ile ölçülen CAC skoru, diyabet hastalarındaki çalışmalarda umut veren bir gösterge gibi görünmektedir. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, CAC ile çeşitli konvansiyonel ve mevcut KVH risk faktörleri arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. “Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması-Diyabet Girişimleri ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi” çalışmasından elde edilen sonuçlar, glisemik kontrol ve CAC arasında güçlü bir korelasyon olduğunu belgelemiştir (66). cIMT'nin yüksek olması, HbA1c düzeylerinin %7 ve üzerinde seyretmesi, LDL yüksekliği ve özellikle sigara içimi CAC skorunu arttırır. CAC değerlendirilmesi için özellikle koroner manyetik rezonans, son zamanlarda sıklıkla kullanılan tanı yöntemlerindendir.

2.7. Cerrahi Stres ve Diyabetes Mellitus

Diyabetik hastalarda, hayatlarının bir döneminde diyabetin komplikasyonları veya diyabet dışı nedenlerle cerrahi girişim gerekir. Cerrahi girişim, diyabet kontrolünü ciddi bir şekilde bozabileceğinden tedavi dikkatli ve akılcıca planlanmalıdır. Cerrahi planlanan DM'li olgularda kan glukoz seviyesinin kontrolü ve son organ hasarlarının araştırılması preoperatif dönemde en önemli hedefi oluşturur (67). Cerrahi stresin neden olduğu hiperglisemi oluşumunda; insülinin sentezinin bir defekti ile bütün karşıt düzenleyici hormonların (glikojen, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) eş zamanlı artışı sorumludur (68). Epinefrin, glikojen salınımını uyarır ve beta hücrelerin aktivitesini inhibe ederek insülin sentezinde azalmaya yol açar. Glikojen, hipoinsülinizmin sebep olduğu ve kortizol tarafından devam ettirilmiş ve arttırılmış hiperglisemiye güçlendirir. Postoperatif periyot süresince hipergliseminin devamlılığı ve dirençliliği; insüline karşı bir duyarsızlığı veya yanıt vermede bir eksikliği gösterir ve bu durum tip 2 DM' de daha önemlidir (69). İnsülin rezistansı bütün dokuları ve metabolik

sistemleri yakından ilgilendirir. Bununla birlikte insüline olan duyarlılık farklı dokularda değişiklik gösterir. Örneğin karaciğerde insülin duyarlılığı bir miktar azalırken periferik dokularda bu duyarlılık neredeyse hiç yoktur (68). İnsüline olan duyarsızlığın mekanizması, glukoz taşınmasının defektine bağlıdır. Cerrahiden sonra, kaslarda insülin uyarımlı glukoz taşınması yarı yarıya azalmaktadır (70).

Cerrahi sonrası, glukoz metabolizması aynı zamanda lipidlerin ve proteinlerin metabolizmaları ile de düzenlenir. Trigliseritlerin lipolizi, plazmadaki gliserolün ve serbest yağ asitlerinin serbest kalmasına sebep olarak artar. Gliserol, hepatik fosforilasyondan sonra neoglukogenez döngüsüne katılır. İnsülin lipolizi inhibe eder ve lipogenezi uyarır. Nitrojen dengesi; cerrahinin önemi, komplikasyonları ve aynı zamanda preoperatif beslenme durumu, yaş ve cinsiyet ile ilişkili olarak, enerji ve protein artışına rağmen negatif kalır. Protein katabolizması yara iyileşmesi ve immün sistem üzerinde önemli sonuçlara sahiptir. Artmış enerji üretimi ve protein katabolizması hormonal stres yanıtına bağlıdır. DM'li olgularda, metabolik bozulmalar artar ve bunların hepsi postoperatif morbiditeden sorumludur (68).

2.8. Diyabet ve Kardiyak Cerrahi

Cerrahi girişim planlanan hastalarda Diyabetes Mellitusun yol açtığı sistemik komplikasyonlar, morbidite ve mortalite açısından önem taşır. Preoperatif değerlendirme, cerrahi öncesi diyabetik hastaların idaresindeki en önemli basamaktır. Diyabetik komplikasyonların araştırılması hedef organlara yönelik olmalıdır (68).

Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon, ventriküler fonksiyon bozukluğu, kardiyak disotonomi, aritmiye duyarlılık, başta kardiyak cerrahi olmak üzere tüm cerrahi işlemlerde riski arttırmaktadır (71). Kardiyovasküler sistemin etkilenmesi diğer sistemleri de etkiler.

Koroner aterosklerozun yaygın olması, koroner arterlerin distal kesimlerini etkilemesi ve miyokard beslenmesini sağlayacak kollateral dolaşımın bozulmasıyla oluşan miyokard iskemisi cerrahi stresin etkisiyle şiddetlenir. Diyabetik kardiyomiyopati gelişmiş hastalarda risk daha da artar. Diyabetin klinik

tablosuna eklenen hipertansiyon, hastaların iskemi hatta infarktüs riskini artırır. Gelişebilecek hemodinamik değişikliklere baroreseptörlerdeki refleks yanıtın bozulması nedeniyle diyabetik hastalar adaptasyon gösteremez (71).

Diyabetik hastalarda solunum sisteminin etkilenmesi, hastalardaki glisemik kontrolün en önemli klinik belirleyicilerinden sayılmaktadır. Yüksek glikozile hemoglobin düzeyi olan diyabetik hastalarda hipoksi ve hiperkapniye olan tepki azalmakla birlikte öksürük reaktivitesi düşer (72). Solunum fonksiyon testlerinde azalmış tidal volüm ve zorlu ekspiratuvar ventilasyon (FEV), karbondioksit diffüzyonunun bozulması, akciğer elastisitesinin kaybı ve taşıma kapasitelerinin değişimleri gözlenir (73).

Diyabetik hastada, intrinsek renal hastalık, glomeruloskleroz ve renal papiller nekrozu gözlenir ve perioperatif periyotta akut renal yetmezlik riski artar (68). Renal bozukluğa katkıda bulunan major faktörler; hemodinamik bozukluklar (DMKMP, Hipertansiyon), azalmış böbrek perfüzyonu, ürosepsis ve idrar stazıdır. Üriner infeksiyon en yaygın postoperatif komplikasyon iken renal yetmezlik %7 insidans ile en ağır olan major komplikasyondur (74). İnfeksiyon oranlarının artması ve metabolik durumun bozulması nedeniyle kardiyopulmoner bypass uygulanacak hastalarda renal tutulum, mortalite ve morbiditeyi 2-3 kat artırır. Renal tutulumun en önemli göstergesi mikroalbuminüri varlığıdır. Mikroalbuminüri, diyabetik olmayan hastalarda bile vasküler patolojinin gelişiminde önemli bir faktördür ve koroner arter hastalığının riskini 6 kat, periferik arter hastalığını 8 kat arttırdığı tespit edilmiştir (75).

Diyabetik hastalarda infeksiyon eğilimi normale göre daha fazladır. Major hiperglisemi, kısa bir periyotta bile mikroorganizmaların (bakteri ve mantar) üremesini kolaylaştırır. Diyabetik dengesizlik bağışıklık sistemini de baskılar. Diyabetik hastalarda polinükleer lökosit (PNL)'lerin kemotaksisi ve lökosit fonksiyonunda değişimler sıklıkla ve muhtemelen multifaktoriyeldir. Nötrofil bakterisit fonksiyonunun bozulması ile kan şekeri kontrolü arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (76). Buna karşın, insülin infüzyonunun, kardiyak cerrahi planlanan diyabetik hastada nötrofil fonksiyonunu iyileştirdiği gözlenmiştir (77).

2.8.1. Perioperatif sorunlar

Koroner arter bypas (CABG) yapılacak hastaların %20-30'u diyabetiktir (4). Thourani ve ark.'nın çalışmasında diyabetik hastalar, olmayanlar ile kıyaslandığında daha yaşlı, daha fazla kadın cinsiyet, daha sık hipertansiyon, geçirilmiş miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği insidansına ve daha ileri sınıf anjinaya sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca diyabetik grupta üç damar ve sol ana koroner arter hastalığı ve düşük ejeksiyon fraksiyon sıklığı daha fazla görülmüştür (5). Szabo ve arkadaşlarının çalışmasında CABG yapılan 2779 hastanın %19.4'ünü diyabetik grup oluşturmuş ve bu grup daha genç, daha çok kadın cinsiyet, daha sık hipertansiyon, üç damar hastalığı ve stabil olmayan angina içermiştir. Ayrıca bu hastalarda aortik kros-klemp (AKK) ve kardiyopulmoner bypass (KPB) zamanı uzamış olarak tespit edilmiştir (78).

Diyabetik hastalarda, koroner arter hastalığına ek olarak disotonomi, azalmış ventrikül kompliyansı ve diyastolik disfonksiyonu, KPB ile AKK sürelerinin uzamasına yol açar ve KPB'nin sonlandırılmasında da inotrop gereksinimini artırır. Diyabetik hastaların endotel disfonksiyonları nedeniyle prokoagülasyon ve trombozis eğilimleri KPB esnasında gelişebilecek mikroemboli oranını artırır. Ayrıca diyabetik hastaların protamine olan duyarlılığı normale göre daha fazla olduğundan anafilaksi riski de artar (79).

Ekstrakorporeal sirkülasyon boyunca artan hiperglisemi, insulin rezistansını arttırarak daha yüksek dozda insulin kullanmayı gerektirir. Glisemik dengenin bozulması beynin fonksiyonlarını etkileyeceğinden operasyon boyunca glukoz takibi yapılmalıdır. 300 mg/dl ve üzerinde seyreden kan glukoz değerlerinde nörolojik hasar insidansı artar. Carvalho ve ark.'nın yaptığı çalışmada cerrahi stres altında ister diyabetik olsun ister nondiyabetik olsun her hastada hipergliseminin kontrolünün gerekliliği vurgulanmıştır (80).

Koroner arter cerrahisinde, aortaya kros-klemp uygulanmasıyla rahat çalışma ortamı elde edilmesine rağmen miyokard iskemisi meydana gelir. Bazı hastalarda kros klemp kaldırılmasından sonra miyokard iskemisi devam eder ve postiskemik reperfüzyon hasarı oluşur. Diyabetik hastalarda bu durum daha agresif seyreder ve mevcut insülin rezistansı temel neden sayılmaktadır. Bu hasarın en önemli göstergelerinden biri koroner sinüs laktat seviyelerindeki

yükselmedir (81). Postiskemik reperfüzyon hasarı döneminde görülebilen kontraktıl disfonksiyonu ve disritmilerin önlenmesi veya sıklığının azaltılması amacıyla Glukoz İnsülin Potasyum (GIK) infüzyonu yaygın olarak kullanılmaktadır (82). Ayrıca yüksek doz insülin uygulaması; miyokardiyal metabolizmayı yağ asidi kullanımı yönünden, glukogenez ve glukoliz yönüne kaydırarak miyokardiyal glikojen depolarından glukoz kullanımını kolaylaştırmaktadır. Böylece kros klemp esnasında miyokardın enerji kaynaklarını çabuk tüketmesi engellenir ve kros klemp kaldırıldıktan sonra miyokardın kendini çabuk toplaması sağlanmış olur. Ayrıca kros klemp esnasında artan koroner sinüs laktat seviyesi de azalır (83).

İnsülinin postiskemik miyokarda yararı, anaerobik metabolizma ve reperfüzyonu uyaran pirüvat dehidrogenaz (PDH) aktivitesini uyarması yoluyla olmaktadır. Dışarıdan verilen insülin, KPB sırasındaki insülin rezistansını geri çevirmeye yardım eder. Bu rezistans, FFA'ların artan konsantrasyonu ve miyokardın azalmış glukoz alımına bağlıdır. Koroner arter baypas greft operasyonlarından sonra intravenöz (IV) insülin infüzyonunun FFA seviyelerini azaltıp miyokard glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir. Antegrad ve retrograd kan kardioplejisine eklenen insülinin, reperfüzyon sırasında aerobik metabolizmayı uyardığı, laktat salınımını önlediği ve sol ventrikül atım indeksini düzelttiği gösterilmiştir (84, 85). Diyabetiklerde endotelial disfonksiyon sonucu prostasiklin ve nitrik oksit üretimi azalıp, endotelin-1 düzeyi yükseldiğinden koroner damarlar vazokonstrüksiyona meyillidir. İnsülin, arginin-nitrik oksit yolunu regüle ederek vasküler rezistansı düşürür, reperfüzyonda miyokardiyal perfüzyonu ve kardiyak performansı artırır. Ayrıca insülin, diyabetik hastalarda bozulmuş olan trombosit fonksiyonları ve trombolitik kaskat üzerine pozitif yönde etki etmektedir (86).

2.8.2. Postoperatif sorunlar

Diyabetin postoperatif morbidite ve mortaliteye etkisi hakkındaki literatür bilgileri çelişkilidir. DM'nin erken ve uzun dönem sonuçları etkilemediği (87, 88) veya olumsuz etkilediği bildirilmiştir (89). Ancak genel olarak kabul edilen CABG sonrası diyabetik hastalarda morbidite ve mortalite daha fazla olduğudur.

Fish ve arkadaşları, CABG uygulanan 200 hastada yaptıkları çalışmada postoperatif kan şekeri düzeyinin oluşabilecek komplikasyonlar üzerinde belirleyici olduğunu ve 250 mg/dl üzerinin riski 10 kat arttırdığını göstermişlerdir (7). McAlister ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise postoperatif dönemde 140 mg/dl üzerindeki kan şekeri seviyelerinde, her 18 mg/dl'lik yükselmenin strok, miyokard infarktüsü ve infeksiyon gelişiminde %17'lik bir artışa yol açtığını tespit etmişlerdir (90).

CABG yapılan hastalarda mortalite, literatürde %1,8-9 arasında değişmektedir (91). Diyabetik olan ve olmayan hastaların incelendiği “CABRI (Koroner Anjiyoplasti ve Bypass İle Revaskülarizasyonun Karşılaştırılması)” çalışmasında diyabetik grubun mortalitesi iki kat daha fazla bulunmuştur. Diyabetik mortalitenin aterosklerotik hastalığın hızlı gelişimine ve revaskülarizasyon sonrası yeniden gelişen hastalığa bağlı olduğu düşünülmektedir (92). Diyabetik hastalarda ölüm nedenleri arasında nörolojik, solunumsal ve infeksiyona bağlı sebepler sık olsa da kalp hastalığı en sık ölüm sebebidir. Diyabete bağlı metabolik anormallikler, artmış morbidite ve mortaliteden sorumludur. Kontrolsüz hiperglisemiye bağlı dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarının katkısı da önemlidir. Cerrahi işlem sonrası serbest yağ asit düzeylerinin artması, kalp fonksiyonlarını baskılar, miyokard oksijen ihtiyacını artırır ve aritmojenik etki yapmaktadır (93).

Diyabetin koroner revaskülarizasyonda kullanılan greftlerin patensi üzerine etkileri araştırılmıştır ancak çelişkili veriler elde edilmiştir. Biyolojik özellikleri nedeniyle normalde arteriyel greftlerin açık olma oranları venöz greftlere göre daha yüksektir (94). İnternal torasik arter (İTA) ve radyal arter greftleri üzerinde yapılan histopatolojik çalışmalarda, diyabetiklerde anlamlı derecede aterosklerotik değişiklikler tespit edilmiştir (95). Diğer bir çalışmada ise diyabetik hastalarda kullanılan arteriyel greftlerde vazokonstriksiyonun daha kolay oluşabileceği ve buna bağlı olarak greftte fonksiyonel yetersizlik oluşabildiği ileri sürülmüştür (96). Bununla birlikte, başka bir çalışmada ise İTA lümen çapının ve erken postoperatif dönemde greft açıklık oranları açısından diyabetik olan ve olmayanların arasında fark olmadığı bildirilmiştir (97).

Diyabetik hastalarda sternal komplikasyonların yüksek olduğu, özellikle bilateral İTA çıkarılan diyabetiklerde bu oranın %10'a kadar artabileceği belirtilmektedir (98, 99). Buna rağmen İTA, venöz greftlere göre açık kalma oranı yüksek olduğu için diyabetik hastalarda tercih edilmelidir. Hirotani ve arkadaşları, CABG yapılan 74 diyabetik hastada bilateral, 155 hastada ise tek taraflı İTA grefti kullanmışlar ve bu hastaları diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırmışlardır. Buna göre; minor yara infeksiyon oranı diyabetik grupta önemli oranda yüksek iken, major infeksiyon oranlarında fark tespit etmediklerini bildirmişlerdir (100).

Bir diğer konu diyabetli hastaların postoperatif hospitalizasyon zamanlarının uzamasıdır. Bunun nedeni KPB'ye giren diyabetik hastalarda renal komplikasyonların 5 kat, nörolojik komplikasyonların 3,5 kat artması, yoğun bakımda kalış süresinin ise 2 kat fazla ve hastaların inotrop ve intraaortik balon ihtiyacının artmış olmasıdır (101). Estrada ve arkadaşlarına göre kan glukozunun her 50 mg/dl artışı, hastanede kalış süresini 0,76 gün arttırmaktadır (102).

2.9. Kardiyovasküler Risk Belirteci Olarak Glike Hemoglobin (GHb)

GHb, DM'li hastaların klinik tedavi yaklaşımında ve diyabetik komplikasyon oluşumunun gözlenmesinde en önemli parametredir. UKPDS'ye göre HbA1c'de ki %0,9'luk düşüş diyabetik ölümlerde, kalp yetersizliğinde ve Mi' de %10-15 düzeyinde bir azalma sağlar (103). Sıkı diyabet kontrolü ile HbA1c'deki düzelmenin yararlı etkisi, mikrovasküler hastalıkta daha belirgin düzeyde ortaya çıkar. "American Diabetes Association"(ADA)'ın son dönemde yayınlanan raporunda HbA1c'nin düşürülmesinin nöropatik ve mikrovasküler komplikasyonları azalttığı vurgulanmıştır. Aynı zamanda, HbA1c ile makrovasküler komplikasyon arasındaki ilişkinin daha iyi değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Tedavi hedefi olarak ADA, HbA1c'nin %7'nin altında tutulmasını, %8 ve üzerinde ısrar eden konsantrasyonlarda, tedavi rejiminin gözden geçirilmesini önermektedir (10). Ancak, bu değerler DCCT göre kalibre edilmiş metotlar (yani referans aralığın %4-6 olduğu durumlar) için geçerlidir (8). GHb'de her %1 değişim ortalama plazma glukoz değeri olarak 35 mg/dl'ye karşılık gelmektedir. HbA1c test sonuçları ile ortalama plazma glukoz değerleri arasındaki ilişki Çizelge 2.3'de verilmiştir (20).

Çizelge 2.3. HbA1c ile ortalama plazma glukoz değerleri arasındaki ilişki.

HbA1c(%)	6	7	8	9	10	11	12
Plazma glukoz (mg/dl)	135	170	205	240	275	310	345

Diyabetiklerde ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık başlama sınırının hangi glisemi düzeyinde gerçekleştiği yıllardan beri açıklanmaya çalışılmaktadır. Çeşitli çalışmalar postprandiyal gliseminin kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (40). Diğer taraftan açlık kan şekeri değerlerinin yükselmesiyle kardiyovasküler olay riskinin arttığını gösteren kanıtlar da vardır. Eldeki kanıtların ışığında bu günkü görüş, etkin glisemik kontrolün hem tip I hem de tip II diyabetiklerde kardiyovasküler olayları önlemede yararlı olduğu şeklindedir. Mortalite riskinde azalma, iyi glisemik kontrolle kritik hastalarda ani ortaya çıkan akut hipergliseminin yaptığı toksik etkilerin ortadan kalkması ve kritik hastalarda insülin tedavisinin doğrudan yararlı etkilerine bağlanmıştır.

Diyabetlilerde HbA1c'nin kardiyovasküler riski önceden haber verdiği ile ilgili yeterli miktarda kanıt vardır. Selvin ve ark. Diyabetes Mellituslu hastalarda yürütülmüş glikohemoglobin ve kardiyovasküler hastalığa ait 13 prospektif kohort çalışmayı kapsayan sistematik bir derleme yayınlamışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre HbA1c'nin seviyesinde her %1'lik artış kardiyovasküler hastalık riskinde %18 oranında artışa yol açmaktadır (104, 105, 106).

Bu derlemeye ilave olarak “Ateroskleroz Riskine Ait Toplum Çalışması”ndaki Araştırmacılar (ARIC)”, HbA1c'nin diyabetli hastalarda hem koroner kalp hastalığı, hem de inme riskini önceden haber verdiğini bildirmişler, PAH ile ilgili 10 yıllık izlemde de GHb değerlerinin %7,5 üzerinde olduğu hastalarda PAH'ın daha semptomatik olduğunu göstermişlerdir (105).

HbA1c, klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile kıyaslanabilir bir prediktördür. Kardiyovasküler hastalık riski fazla olan bireylerde HbA1c ölçümü yararlı bir gösterge sayılmaktadır. Bu hastalar, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü ve kan basıncı gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin

azaltılmasından en fazla yararlanabilecek olası kişilerdir. HbA1c'nin, kardiyovasküler risk tahmini şemalarına ilave edilip edilemeyeceği ve geleneksel faktörlere kıyasla risk tahmininde ne derece üstün katkı sağlayacağı, prospektif çalışmalardan elde edilecek olan daha fazla kanıt gerektirmektedir (107).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Retrospektif çalışmamız Üniversitemiz "Akademik Araştırma ve Etik Kurulu" tarafından uygun görüldü.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, Ocak 2007 - Aralık 2009 tarihleri arasında CABG yapılan 180 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı tanısı konularak elektif şartlarda CABG yapılmış ve preoperatif dönemde glikoz ile hemoglobin (HbA1c) değerlerinin çalışılmış olmasıydı. Operasyon öncesi üç hafta içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, acil operasyon, kardiyojenik şok, reoperasyon, sol ventrikül anevrizma onarımı, çalışan kalpte CABG, kapak onarımı ya da replasmanı, atriyal fibrilasyon, kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz programında olanlar, hemoglobin değerleri erkeklerde 13 mg/dl, kadınlarda 12 mg/dl'nin altında ve tiroid fonksiyon testleri bozuk olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Cerrahi karar alınarak yatırılan hastaların verileri ayrıntılı bir preoperatif anamnez ve fizik muayene bulguları, yoğun bakım gözlemleri, postoperatif servis ve poliklinik takip formlarını içeren kliniğimiz özel dosyasından elde edildi. Çalışmaya alınan hastalar; nondiyabetik ve HbA1c seviyeleri %6'nın altında olan 60 hasta (Kontrol Grubu veya Grup 0), diyabetik ve HbA1c seviyeleri %6-6,9 arasında olan 60 hasta (Grup I), diyabetik ve HbA1c seviyeleri $\geq$ %7 olan 60 hasta (Grup II) olarak gruplandırıldı. Preoperatif, perioperatif ve postoperatif veriler karşılaştırıldı. İlk 30 gün içindeki ölümler mortalite ve tüm komplikasyonlar morbidite olarak değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analizler

Her üç gruba ait verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare ve T-testi kullanıldı. Grupların birbiriyle karşılaştırılması Kruskal-Wallis testiyle, bağımsız değişkenlere ait verilerin karşılaştırılması ise Mann-Whitney testi ve Wilcoxon W testi ile yapıldı. İstatistiksel analiz için SPSS v.18 for Windows programı kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Preoperatif Bulgular

Preoperatif dönemde hastaların ayrıntılı anamnezleri ve fizik muayene bulguları incelendi. Yapılmış tetkiklerden açlık kan şekeri, hemoglobin, kreatinin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve HbA1c seviyeleri tarandı, ejeksiyon fraksiyonları not edildi ve her hastanın standart EuroSCORE sistemi kullanılarak risk skorlaması belirlendi. Vücut kütle indeksi ağırlık/boy^2 ($\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) formülü ile hesaplandı. Diyabetik hastalar HbA1c seviyelerine göre Grup I: % 6-6,9 ve Grup II: $\geq$ % 7 olarak iki grupta toplandı. Grup 0, Kontrol grubu olup, bu gruptaki 60 hastanın diyabet öyküsü yoktu ve HbA1c seviyeleri %6'nın altında idi. Her üç grubun demografik özellikleri ve preoperatif veriler Çizelge 4.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve preoperatif verileri.

	Grup I (n=60)	Grup II (n=60)	Grup 0 (n=60)	P değeri ≠
Yaş (yıl)	62,80±7,90	61,50±7,40	62,90±7,50	0,61
Kadın	15(%25)	24(%40)	16(%26,7)	0,15
VKİ (kg/m ²)	28,40±4,30	28,50±3,40	29,10±3,70	0,38
Sigara	31(%51,7)	31(%51,7)	35(%58)	0,23
Hipertansiyon	31(%51,7)	42 (%70)	28(%46,7)	0,01
USAP	14(%23,3)	22(%36,7)	6(%10)	0,02
Mİ	16(%26,7)	21(%35)	16(%26,7)	0,31
PAH	10(%16,7)	14(%23,3)	1(%1,7)	0,01
SVO	3(%5)	6(%10)	4(%6,7)	0,48
EF (%)	56,40±8,30	56,90±7,90	59,00±6,70	0,15
AKŞ (mg/dl)	143,00±39,70	213,20±67,40	92,10±14,00	<0,01
Hb (gr/dl)	13,50±1,40	13,10±1,03	13,60±1,10	0,23
Kreatinin (mg/dl)	0,87±0,20	0,93±0,27	0,88±0,10	0,37
LDL	113,0±35,0	129,1±45,2	112,4±29,6	0,02
HbA1c	6,40±0,27	9,30±1,63	5,50±0,26	<0,01
İnotrop ihtiyacı*	0(%0)	2(%3,3)	0(%0)	0,08
EuroSCORE	3,28±2,52	4,06±2,46	2,70±1,70	0,01
Diyabet süresi (yıl)	8,18±5,60	12,70±7,23	0	<0,01

*preoperatif dönemde yoğun bakımda takip edilen ve pozitif inotrop ihtiyacı olan hastalar

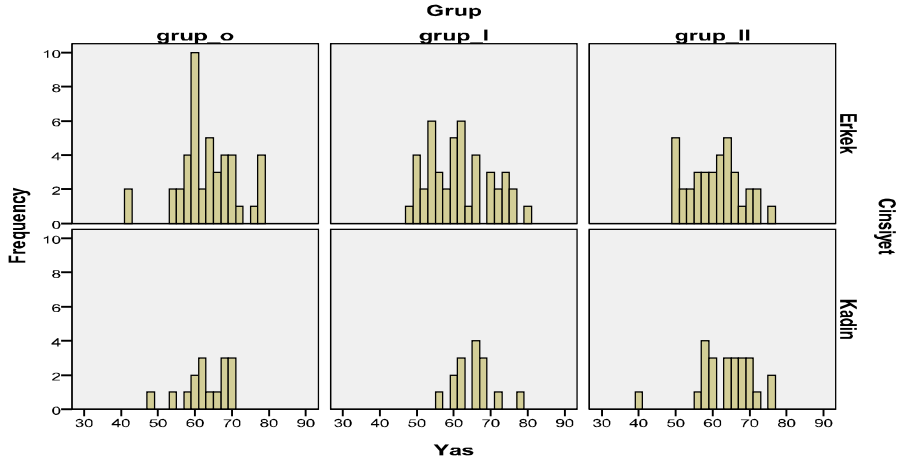
≠p değeri= her üç grubun karşılaştırılmasında saptanan p değeridir.

(VKİ=vücut kütle indeksi; USAP=kararsız anjina pectoris; Mİ=miyokard infarktüsü;

PAH= periferik arter hastalığı; SVO=serebrovasküler olay; EF=ejeksiyon fraksiyonu;

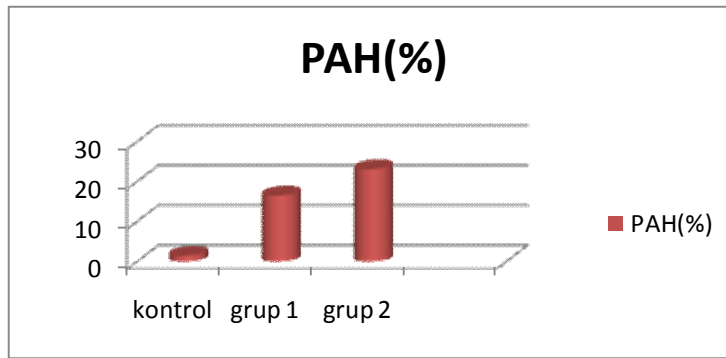
AKŞ=açlık kan şekeri; Hb=hemoglobin; LDL=düşük dansiteli lipoprotein)

Kontrol grubunda 16 kadın ve yaş ortalaması $62,9 \pm 7,5$; Grup I’de 15 kadın ve yaş ortalaması $62,8 \pm 7,9$; Grup II’de, 24 kadın ve yaş ortalaması $61,5 \pm 7,4$ idi. Cinsiyet ($p=0,15$) ve yaş ortalaması ($p=0,61$) açısından istatistiksel olarak fark yoktu (Şekil 4.1).



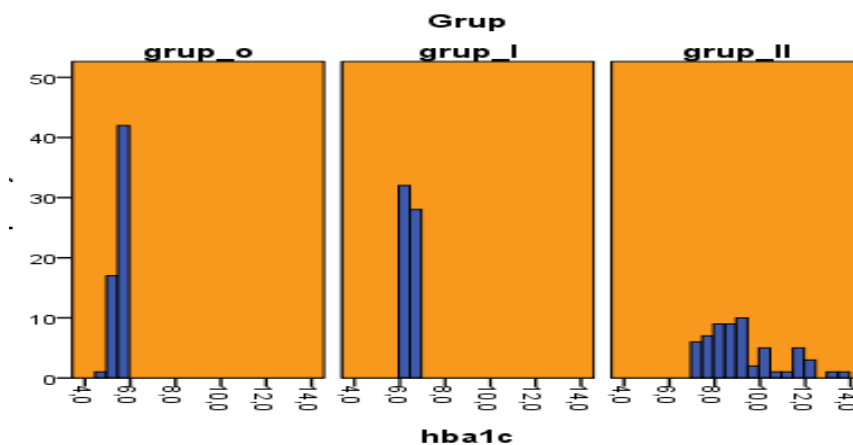
Şekil 4.1. Gruplara göre yaş ve cinsiyet.

Çalışmaya alınan 180 hastanın 18 inde morbid obezite vardı. Bunların 6’sı Grup I’de, 8’i de Grup II’deydi. VKİ açısından her üç grupta anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,38$). Hastaların yarısından fazlası sigara kullanmaktaydı. 101 hastada hipertansiyon, 53 hastada geçirilmiş miyokard infarktüsü, 25 hastada periferik arter hastalığı ve 13 hastada geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü vardı. Her üç grup karşılaştırıldığında hipertansiyon ($p=0,01$) ve periferik arter hastalığı ($p=0,01$) öyküsü açısından anlamlı fark bulundu. Grup I ve Grup II arasında ise PAH öyküsü açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,23$) {Şekil - 4.2}. 42 hastada preoperatif dönemde nitrat kullanımını gerektirecek kararsız anjina pectoris (USAP) mevcuttu ve Grup I ile Grup II arasında anlamlı fark yokken ($p=0,35$), diyabetik hastalarla nondiyabetik hastalar karşılaştırıldığında USAP oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$). Hastaların yapılmış ekokardiyografilerine bakıldığında Kontrol grubunda 7, Grup I’de 11 ve Grup II’de 12 hastanın ejeksiyon fraksiyonları % 45’in altında idi ve her üç grupta anlamlı fark saptanmadı ($p=0,15$). Grup II’de ejeksiyon fraksiyonu düşük iki hastanın preoperatif dönemde yoğun bakım takibi ve inotrop ihtiyacı olduğu görüldü.



Şekil 4.2. Periferik arter hastalığının gruplara göre dağılımı.

Her hastanın laboratuvar olarak açlık kan şekeri, kreatinin, hemoglobin, LDL ve HbA1c değerleri incelendi. Açlık kan şekeri Grup I'de $143,0 \pm 39,7$ mg/dl iken Grup II'de ortalama $213,2 \pm 67,4$ mg/dl idi ve her iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,01$). Hastaların hiç birinde kompanse ve dekompanse böbrek yetmezliği olmadığı gibi, gruplar arasında kreatinin değerleri açısından fark yoktu ($p = 0,37$). LDL seviyeleri açısından Grup I ile Grup II arasında ($p = 0,02$) ve Grup II ile Kontrol grubu arasında anlamlı fark varken ($p = 0,04$), Grup I ile Kontrol grubu arasında fark tespit edilmedi ($p = 0,86$). Hemoglobin değerleri düşük olan hastalarda HbA1c seviyeleri etkilendiğinden anemik ($Hb < 12$ gr/dl) olan hastalar çalışmaya alınmadı ve 180 hastanın ortalama Hb değeri $13,4 \pm 1,2$ gr/dl idi. HbA1c değerleri Grup I'de ortalama $\%6,40 \pm 0,27$ iken Grup II'de ortalama $\%9,30 \pm 1,63$ idi ve her iki grup arasında p değeri $< 0,01$ olarak tespit edildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Gruplara göre HbA1c değerlerinin dağılımı.

Preoperatif veriler değerlendirilerek her hastanın standart EuroSCORE sistemi ile risk skorlaması yapıldı. Üç grubun analizi, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çizelge 4.2’de grupların EuroSCORE ortalamaları ve gruplar arasında yapılan karşılaştırmada elde edilen p değerleri gösterilmektedir.

Diyabetik 120 hastanın diyabet sürelerine bakıldığında HbA1c <7 olan hastalarda $8,18 \pm 5,60$ yıl iken >7 olan hastalarda $12,70 \pm 7,23$ yıl idi. Diyabet süreleri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Çizelge 4.2. Grupların standart EuroSCORE ortalamaları ve istatistiksel değerleri

Gruplar	EuroSCORE	p değeri (<0,05 anlamlı)	
Grup 0	$2,70 \pm 1,70$	Grup 0-I	0,29
Grup I	$3,28 \pm 2,52$	Grup 0-II	0,02
Grup II	$4,06 \pm 2,46$	Grup I-II	0,96

4.2. Perioperatif Bulgular

Preoperatif hazırlıkları tamamlanan hastalar elektif olarak operasyona alındı. Tüm hastalara ameliyattan önceki gece 5 mg diazepam peroral ve operasyondan bir saat önce 0,15 mg/kg diazepam intramuskuler olarak uygulandı. Ameliyathaneye alınan hastalara damar yolu açıldı. Radyal arter kanülü ve sağ internal juguler venden 8,5 F introdüser yerleştirilerek hastalar monitörize edildi. Anestezi indüksiyonunda 2,5 mg/kg propofol, 0,1 mg/kg vecuronyum ve 25-35 µg/kg fentanyl uygulandı. En az 3 dakika maske ile ventilasyonu takiben endotrakeal genel anestezi sağlandı. Anestezi idamesinde hava inhalasyonu olarak %0,7-1 sevoflurane verildi ve tüm hastalara remifentanil 0.2-1 µg/kg/dak. intravenöz infüzyon olarak başlandı. Genel anestezi uygulandıktan sonra mediyan sternotomi yapıldı. Aortik ve two-stage sağ atriyal kanülasyon ardından ACT (activated clotting time) değeri 400-500 sn üzerinde olacak miktarda intravenöz heparin verildi. Ekstrakorporeal dolaşım için membran oksijenatör (EVO®, Dideco, Italy) ve nonpulsatil roller pompa (Sanrs 9000®, 3M Health Care, USA) kullanıldı. Orta derecede hipotermi (rektal ısı 28°-30°) uygulandı. Ekstrakorporeal

dolaşım sırasında 1,8-2,4 lt/dk/m² akım sağlandı ve arteriyel ortalama kan basıncı 60-80 mmHg aralığında tutuldu. Antegrad olarak kan ve kristalloid kardiyoplejisi (Plegisol®, 4° C, 10 cc/kg) ile kardiyak arrest sağlandı ve her 20 dakikada bir 200 cc daha kan kardiyoplejisi verildi. Kardiyopulmoner bypass (KBP) ve aortik kros-klemp (AKK) süreleri değerlendirildi. Distal anastomozlar kros klemp altında 8.0 prolene dikiş, proksimal anastomozlar ise 6.0 prolene dikiş kullanılarak side klemp altında yapıldı.

Tüm olgularda sol ön inen arterin revaskülarizasyonu için sol internal torasik arter, diğer koroner damarların revaskülarizasyonu için radyal arter ve/veya safen ven greftleri tercih edildi. Radyal arter kullanılan olgularda preoperatif dönemde Allen testi yapıldı. Ameliyathanede elin kollateral dolaşımı pulse oksimetre ile değerlendirildi ve 10 saniyede oksimetrik olarak dolaşımı normale dönen hastalarda radial arter çıkarıldı. Allen testi pozitif veya parmak ucu oksimetre ile yapılan değerlendirmede kapiller dolaşım iyi olmayan hastalarda radyal arter çıkarılmadı. Her üç grubun perioperatif bulguları Çizelge 4.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. İntraoperatif bulgular.

Değişkenler	Grup I (n=60)	Grup II (n=60)	Grup 0 (n=60)	P değeri ≠
Distal anastomoz	3,01±0,62	2,95±0,56	2,88±0,61	0,47
İMA	60(%100)	59(%98,3)	60(%100)	0,98
Safen ven	59(%98,3)	56(%93,3)	53(%88,3)	0,73
Radyal arter	31(%51,7)	25(%41,7)	29(%48,3)	0,55
KPB süresi (dakika)	123,9±22,7	130,5±29,6	111,9±17,7	0,32
AKK süresi (dakika)	64,75±13,38	69,21±17,38	58,50±11,54	0,26
İABP	5(%8,3)	8(%15)	1(%1,7)	0,01
Pozitif İnotrop ihtiyacı	18(%28,8)	21(%35)	5(%8,3)	0,01

İMA= internal mammaryal arter; KPB=kardiyopulmoner bypass; AKK=aortik kros klemp;
İABP=intraaortik balon pompası
≠P değeri: her üç grubun karşılaştırılmasından elde edildi

Sol internal torasik arter (LİMA), kalbin sol ön inen arteri (LAD) için tercih edildi ve 179 hastada kullanıldı. Sadece bir hastada disseke olması nedeniyle kullanılamadı. Hastalarımızın hiç birinde sağ internal torasik arter (RİMA) kullanılmadı. Allen testi uygun olan 65 yaş ve altındaki hastaların onamları alındıktan sonra radyal arter kullanıldı. Radyal arterin uygun olmadığı hastalarda safen ven grefti tercih edildi. Yapılan distal anastomoz ve kullanılan greft sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,47$).

Hastaların KPB ve AKK süreleri dakika cinsinden değerlendirildi. Grup I ile Grup II arasında anlamlı fark yokken Kontrol grubu ile Grup I ve Kontrol grubu ile Grup II arasında anlamlı fark bulundu. KPB ve AKK sürelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında elde edilen p değerleri Çizelge 4.4’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. KPB ve AKK sürelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında elde edilen p değeri.

	p değeri (<0,05 anlamlı)	
	KPB	AKK
Grup 0-I	0,03	0,04
Grup 0-II	0,01	0,01
Grup I-II	0,33	0,26

(KPB=kardiyopulmoner bypass; AKK= aort kross klemp)

180 hastanın 14’ünde yetersiz kardiyak performans nedeniyle tekrar kardiyopulmoner bypas uygulanması gereksinimi olmuş ve bu hastalarda intraaortik balon pompası kullanılmıştır. 14 hastanın beşi Grup I’de, sekizi Grup II’de ve bir tanesi de Kontrol grubundaydı. Her üç grubun karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

Kardiyopulmoner bypass sonlandırıldıktan sonra hemodinamik bozukluğu olan hastalara pozitif inotropik destek olarak noradrenalin 0,5 µg/kg/dakika, dobutamin 10 µg/kg/dakika ve dopamin 5 µg/kg/dakika dozunda intravenöz infüzyon olarak başlandı. Ortalama arter basıncı 60 mmhg altında seyreden hastalara adrenalin 0,1µg/kg/dakika eklendi. Kontrol grubunda 5 (%8,3), Grup I

de 18 (%28,8) ve Grup II de 21 (%35) hastanın pozitif inotropik destek ihtiyacı oldu. Kontrol grubu ile Grup I arasında ($p=0,03$) ve Kontrol grubu ile Grup II arasında ($p<0,01$) anlamlı fark varken Grup I ile Grup II arasında ($p=0,56$) anlamlı fark tespit edilmedi.

4.3. Postoperatif Bulgular

İlk 30 gün içinde olan ölümler mortalite olarak kabul edildi. Kümülatif mortalite oranımız %3,3 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda mortalite izlenmezken, Grup I'de bir hasta ile %1,7 ve Grup II'de 5 hasta ile % 8,3 mortalite görüldü. Grup II'de iki hasta gastrointestinal sistem kanaması, bir hasta yetersiz kardiyak performans, bir hasta pulmoner emboli ve bir hasta sepsis nedeniyle; Grup I'de de bir hasta yetersiz kardiyak performans ve sepsis nedeniyle kaybedilmiş idi. Eksitus olan hastaların üçünde postoperatif SVO gelişmiş ve hepsinde diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği gelişmiş idi. Ekstrakorporeal dolaşımdan çıkamamış 4 hasta ise çalışmaya dahil edilmedi. Mortalite oranları her üç grubun karşılaştırılmasında anlamlı bulundu ($p=0,01$) Kontrol grubu ile Grup I arasında ($p=0,31$) ve Grup I ile Grup II arasında ($p=0,09$) anlamlı fark yokken Kontrol grubu ile Grup II arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,02$).

Postoperatif dönemde hastaların mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri (saat=h), drenaj miktarları (cc), yoğun bakımda kalış süreleri (gün), postoperatif hospitalizasyon süreleri (gün) değerlendirildi. Morbidite parametreleri olarak; revüzyon ihtiyacı, atriyal fibrilasyon, hemodiyaliz gerekliliği, serebrovasküler olay, infeksiyon (yara yeri, mediastenit, idrar yolu infeksiyonu ve pnömoni), ponksiyon gerektiren plevral mayi ve sternum onarımı gerektiren sternal dehissence değerlendirildi. Hastaların postoperatif erken dönem verileri Çizelge 4.5'de, morbidite ve mortalite verileri ise Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Postoperatif erken dönem verileri.

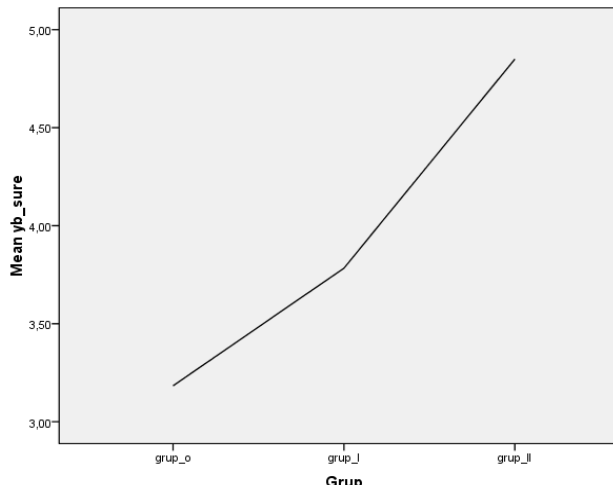
Değişken	Grup I (n=60)	Grup II (n=60)	Grup 0 (n=60)	p değeri [≠]
MVS (h)	13,9±10,5	19,5±21,6	11,7±7,24	0,06
Drenaj (cc)	903,3±506,7	1024,5±582,4	873,2±346,8	0,59
YBKS (gün)	3,78±2,39	4,85±3,42	3,18±2,48	<0,01
HKS (gün)	8,20±3,02	9,91±5,35	7,46±3,88	<0,01

MV=mekanik ventilatör süresi; YBKS=yoğun bakımda kalış süresi; HKS=hastanede kalış süresi

≠p değeri: her üç grubun karşılaştırılmasında elde edilen değerdir

Diyabetik hastaların mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri daha uzun olmasına rağmen sadece Kontrol grubu ile Grup II arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,02$). Postoperatif dönemde hastaların kanama miktarları (=drenaj) cc olarak ölçüldü. Drenaj miktarı Grup II’de fazla olmasına rağmen her üç grupta anlamlı fark bulunmadı ($p=0,59$).

Kontrol grubunda 1, Grup I’de 3 ve Grup II’de 9 hastanın yoğun bakımda kalış süresi 7 günden fazla idi. Yoğun bakım ve postoperatif hastanede kalış süreleri diyabetik olmayan hastalarda diyabetik olanlara göre daha kısa idi (Grup 0-I için $p=0,05$; Grup 0-II için $p<0,01$). Diyabetik hastalarda yoğun bakımda kalış süreleri anlamlı iken ($p=0,02$), postoperatif hospitalizasyon süreleri açısından fark yoktu ($p=0,09$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Gruplara göre yoğun bakım kalış süreleri.

180 hastanın 15'i kanama nedeniyle erken dönemde revüzyona alındı. Bu 15 hastanın ortalama drenaj oranı 100 cc/h'den fazla idi. Grup I'deki 7 hastanın 4'ünde ve Grup II'deki 6 hastanın 4'ünde tamponad bulguları mevcuttu. Revüzyon oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0,18$).

Çizelge 4.6. Hastaların morbidite ve mortalite verileri.

Değişken	Grup I (n=60)	Grup II (n=60)	Grup 0 (n=60)	p değeri [#]
Revüzyon	7(%11,7)	6(%10)	2(%3,3)	0,18
Diyaliz	6(%10)	15(%25)	0	<0,01
AF	14(%23,3)	20(%33,3)	8(%13,3)	0,01
SVO	2(%3,3)	10(%16,7)	2(%3,3)	0,01
Yara infeksiyonu	10(%16,7)	32(%53,2)	9(%15)	<0,01
Mediastenit	5(%8,3)	7(%11,7)	0	0,01
Üriner infeksiyon	4(%6,7)	6(%10)	0	0,01
Pnömoni	6(%10)	6(%6)	2(%3,3)	0,17
Plevral mayi	13(%21,7)	15(%25)	8(%13,3)	0,11
Sternum revüzyonu	6(%10)	5(%8,3)	3(%5)	0,49
Mortalite	1(%1,7)	5(%8,3)	0	0,01

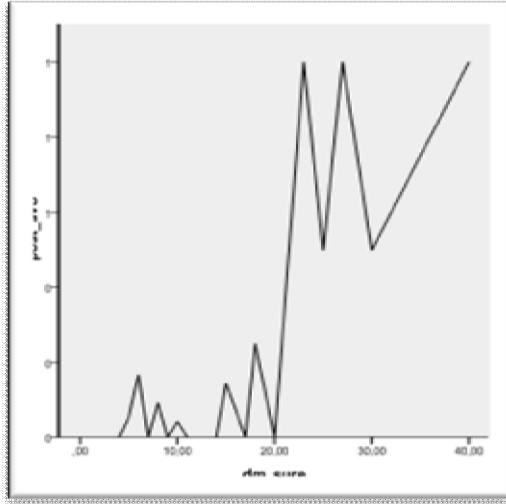
[#]p değeri: her üç grubun karşılaştırılmasında elde edilen değerdir
(AF= atriyal fibrilasyon; SVO= serebrovasküler olay)

Postoperatif dönemde hastaların ölçülmüş kreatinin değerleri ve diyaliz uygulamaları değerlendirildi. Ortalama kreatinin değerleri diyabetik hastalarda daha yüksekti ve bu hastaların 21'inde diyaliz gereksinimi olmuş idi. Diyabetik olmayan hastaların kreatinin değerleri normal sınırlarda tespit edildi ve hiç birinde diyaliz ihtiyacı olmadı. Çizelge 4.7'de grupların ortalama kreatinin ve diyaliz gereksinim oranları ile karşılaştırılmış istatistiksel oranları gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Grupların ortalama kreatinin ve diyaliz gereksinim oranları ile karşılaştırılmış istatistiksel oranları.

Değişken	Grup 0 (n=60)	Grup I (n=60)	Grup II (n=60)	P değeri ($p<0,05$ anlamlı)		
				0-I	0-II	I-II
Kreatinin (mg/dl)	0,93±0,18	1,21±0,60	1,51±0,096	0,03	<0,01	0,86
Diyaliz	0	6(%10)	15(%25)	0,01	<0,01	0,03

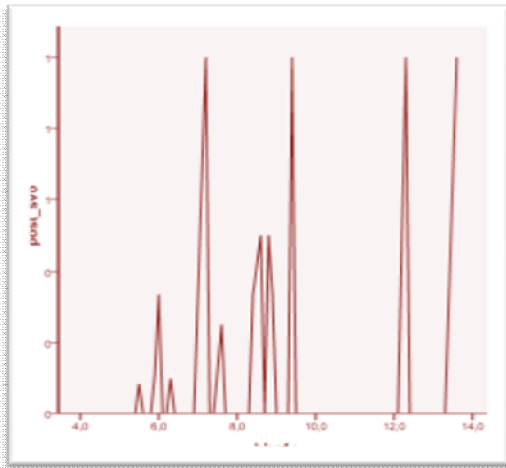
Grup I ve Grup II’de 12, Kontrol hasta grubunda ise 2 hastada serebrovasküler olay (SVO) gelişmiş idi. SVO gelişmiş hastaların 10’u kadındı ($p=0,02$), 4’ü 70 yaşı üzerinde idi. Grup I’de bir hastanın, Grup II’de ise 8 hastanın diyabet süreleri 10 yılın üzerinde idi {Şekil – 3.5}. Bir hasta morbid obezdi. Hastaların 2’sinde SVO, 4’ünde hipertansiyon ve 5’inde PAH öyküsü vardı. Postoperatif dönemde gelişen SVO oranları $HbA1c \geq \%7$ olan hastalarda Kontrol grubu ($p=0,01$) ve Grup I ($p=0,01$)’e göre daha anlamlı bulundu {Şekil – 4.6}.



Şekil 4.5. DM süresiyle SVO gelişimi arasındaki ilişki ($p<0,01$)

(DM = Diyabetes Mellitus;

SVO = Serebrovasküler olay)



Şekil 4.6. HbA1c seviyelerine göre postoperatif dönemde SVO gelişim oranları ($p=0,03$)

Kontrol grubunda 8, Grup I’de 14 ve Grup II’de 20 hastada antiaritmik ilaç tedavisi gerektiren atriyal fibrilasyon (AF) gelişmiş idi. Antiaritmik olarak amiodorone 1200 mg/gün infüzyonu uygulandı. Bu hastaların 31’i kadındı ve 15’inde geçirilmiş miyokard infarktüs öyküsü vardı. Sinüs ritmine dönmeyen 12 hastanın 7’si Grup II’de idi. AF gelişimi açısından sadece Kontrol grubu ile Grup II arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,01$).

Postoperatif dönemde izlenen infeksiyon parametreleri, yara yeri infeksiyonu, mediastenit, üriner infeksiyon ve pnömoni olarak kabul edildi. Mediastenit ve üriner infeksiyon Kontrol grubunda izlenmezken, Grup II’de yüksek oranda yara yeri infeksiyonuna rastlandı. İnfeksiyon parametrelerinin görülme oranı Çizelge 4.6’da, gruplar arası istatistik oranları ise Çizelge 4.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. İnfeksiyon parametrelerinin gruplar arası istatistik oranları.

Değişken	P değeri (<0,05 anlamlı)		
	0-I	0-II	I-II
Yara yeri infeksiyonu	0,80	<0,01	<0,01
Mediastenit	0,02	<0,01	0,54
Üriner infeksiyon	0,04	0,01	0,51
Pnömoni	0,14	0,14	1,00

Çalışmaya alınan hastaların 36’sında ponksiyon işlemi gerektiren plevral mayi tespit edildi. Bu hastalardan 13’ü Grup I’de, 15’i Grup II’de idi. 14 hastada sternum onarımı gerektiren sternal dehissens mevcuttu. Bu hastaların 11’i diyabetikti. Plevral mayi ($p=0,11$) ve sternum revüzyonu ($p=0,49$) açısından her üç grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Ek olarak; çalışmaya alınan üç hastada postoperatif dönemde akut derin ven trombozu (Kontrol grubunda bir ve Grup II’de iki hasta); iki hastada gastrointestinal kanama (Grup II); bir hastada pulmoner tromboemboli (Grup II); bir hastada akalazya (Grup I); iki hastada paralitik ileus (Grup II) ve bir hastada

hemoliz ve belirgin trombositopeni (Grup II) gelişmiş idi. Ayrıca 3 hastada kalıcı pace-maker ihtiyacı (Grup II) olduğu görüldü.

Özet olarak; $HbA1c \geq \%7$ olan Grup II'de İABP uygulanması (%15 $p=0,01$), pozitif inotrop gereksinimi (%35 $p=0,01$), diyaliz ihtiyacı (%25 $p < 0,01$), atriyal fibrilasyon (%33 $p=0,01$), kanama nedeniyle revüzyon (%10 $p=0,18$), serbrovasküler olay (%16,7 $p=0,01$), mekanik ventilatör süreleri ($19,5 \pm 21,6$ $p=0,06$) ve hastanede kalış sürelerinin (ortalama $9,91 \pm 5,35$ gün $p=0,01$) daha yüksek olduğu bulundu. Yara yeri infeksiyonu (%53 $p < 0,01$), mediastenit (%11 $p=0,01$) ve üriner sistem infeksiyonu (%10 $p=0,01$) görülme oranları daha yüksek tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus (DM), sebep olduğu komplikasyonlar yüzünden hayat kalitesini ve yaşam süresini ciddi bir şekilde etkileyen en yaygın kronik hastalıklardandır. Diyabetik hastalarda, kardiyovasküler sistem, böbrek, göz ve nörolojik komplikasyon bulguları diyabetik olmayanlara göre oldukça fazladır ve bu komplikasyonlar yaşla beraber artmaktadır.

Makrovasküler komplikasyonlardan serebrovasküler hastalıklar (SVH), beynin kan akımını sağlayan vasküler yapıların ateroskleroza ile ilgilidir. Yaş faktörü bu durumu kolaylaştırır (108). DM’de SVH riski 2-6 kat artar ve diyabetik hastaların %25’inin ölüm nedenidir (108, 109). Çalışmamızda 180 hastanın 13’ünde (%7,2) geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) öyküsü vardı. Bu hastaların ikisi 60 yaşın altındaydı ve her iki hastada da periferik arter hastalığı mevcuttu. 13 hastanın 11’i erkek, 2’si kadındı. Hastaların 4’ü Kontrol grubunda, 3’ü Grup I’de ve 6’sı da Grup II’deydi. Her üç grup karşılaştırıldığında geçirilmiş SVO öyküsü açısından fark bulunmadı ($p=0,48$)

DM aynı zamanda, koroner bypass ameliyatlarından sonra nörolojik komplikasyon oluşumunu kolaylaştıran bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (110). “UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)” araştırmasında, strok riskinin, kadınlarda, hipertansiyon ve periferik vasküler hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (111). Fietsam ve arkadaşları, (112) yaptıkları çalışmada ise diyabetik hastalarda CABG sonrasında nörolojik komplikasyonlarda artma olmadığını savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda 2, Grup I’de 2, ve Grup II’de 10 hastada SVO gelişti. SVO gelişen hastaların 4’ünde HT ve 5’inde PAH öyküsü vardı. Grup II’deki 8 hastanın DM süreleri 10 yıldan fazlaydı ($p=0,04$). $HbA1c \geq 7$ olan hastalarda postoperatif dönemde gelişen SVO oranları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,01$). Ek olarak; Grup I’de bir hastada akalazya; Grup II’de bir hastada postoperatif dönemde polinöroptati kliniğinde şiddetlenme ve 2 hastada paralitik ileus gelişti. Bu durumlar, diyabetin periferik nöron tutulumunun majör cerrahi stres ile alevlenmesi şeklinde açıklanabilir.

Diyabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminde bağımsız ve önemli bir risk faktörüdür. DM tanısının ilk konduğu anda hastaların %10'unda kardiyovasküler hastalık tespit edilebilir (113). Diyabetiklerde KVH riski, diğer risk faktörlerin düzeltilmesinden sonra bile yüksek kalır. KVH riski, diyabetin süresi ve şiddeti ile korelasyon gösterir. Diyabet tanısı almış orta yaş grubundaki erkek hastalarda KVH sıklığı 2-5 kat daha yüksektir (114). Bu hastaların %20-30'unda da koroner revaskülarizasyon gerekmektedir (4). Thorani ve arkadaşları (5), "CABG uygulanan diyabetik hastaların erken ve geç dönem komplikasyonları" çalışmasında diyabetik hastaların daha yaşlı ve daha fazla kadın cinsiyet oranlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir. "Ateroskleroz ve DM – Milan" çalışmasında (115) ve Gökcel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (116) ise diyabetik erkeklerde KAH oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda Kontrol grubunda 16 kadın ve yaş ortalaması $62,9 \pm 7,5$; Grup I'de 15 kadın ve yaş ortalaması $62,8 \pm 7,9$; Grup II'de 24 kadın ve yaş ortalaması $61,5 \pm 7,4$ olarak tespit edildi. Her üç grupta cinsiyet ($p=0,15$) ve yaş ortalaması ($p=0,61$) açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ancak erkek ve kadın hasta sayısı açısından anlamlı fark tespit edildi ($p=0,01$).

Diyabetiklerde koroner arter hastalığının prognozu, normal popülasyona göre daha kötüdür. Prognozu belirleyen asıl etken diyabetik ateroskleroz olmasına rağmen obezite, LDL yüksekliği, sigara kullanılması, hipertansiyon, düşük ejeksiyon fraksiyonu, geçirilmiş miyokard infarktüsü ve anstabil anjina pectoris diğer önemli faktörlerdir (91). DeLuca ve arkadaşları, (117) risk faktörlerinin sayısı arttıkça miyokard iskemisi ve infarktüsü riskinin %8,3'ten %33,3'e kadar arttığını göstermişlerdir. Bu faktörlerle artan yüzde (%) oran postoperatif morbidite ve mortalite oranlarını da arttırmaktadır.

Obezite, "Framingham" çalışmasında KAH gelişimini arttıran ve insülin rezistansını değiştiren bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (118). Obezite ve sigara kullanımı diyabetin komplikasyonlarının gelişimi açısından predispozan faktörler olmakla beraber CABG sonrası morbiditeyi de arttırırlar (119). Urberg ve arkadaşları (120) yaptıkları çalışmada, sigara kullanan hastalarda HbA1c seviyelerinin %1,2-2 daha yüksek ölçüldüğünü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda 18 hasta morbid obezdi ve bu hastaların sadece 4'ü Kontrol

grubundaydı. Vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,38$). Diyabetik hastaların %51,7'si, nondiyabetik hastaların da %58'i sigara kullanıcısıydı ($p > 0,05$).

Diyabetik hastalarda koroner arter tutulumu agresif seyirlidir. Aterosklerozun daha yaygın olması ve koronerlerin distal kesimlerini tutması, mortalite oranlarında belirgin artışa yol açar. Koroner arter hastalığının en sık semptomu olan göğüs ağrısı, vasküler tutulumun agresif olması sebebiyle daha uzun süreli olmaktadır. Ayrıca diyabetiklerde, miyokard infarktüs geçirme riski normal poulasyona göre daha yüksektir. Çalışmamızda, kararsız anjina pektorisin (USAP) diyabetiklerde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,02$). HbA1c ≥ 7 olanlarda USAP sıklığı, Kontrol grubu ve Grup I'e göre anlamlı bulundu ($p<0,01$). Diyabetik hasta grubunda geçirilmiş miyokard infarktüs oranı fazla görünse de nondiyabetiklerle kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,31$).

Diyabetik hastalarda koronerlerin yaygın tutulumu, revaskülarizasyon yapılacak distal anastomoz sayısını arttırmaktadır. Yapılacak anastomoz sayısının artması, kötü vasküler yapı ve diyabetik hastalardaki sol ventrikül remodeling değişimleri hem kardiyopulmoner bypass (KBP) ve aortik kros klemp (AKK) sürelerini uzatır, hem de ekstrakorporeal dolaşımın sonlandırılması esnasında inotrop kullanımını arttırır (121). Nishio ve arkadaşları (122), yaptıkları araştırmada diyabetik deney hayvanlarının kalp kası hücrelerinde beta-adrenerjik reseptörlerin yarı yarıya azaldığını göstermişlerdir. Bu durum diyabetik ve hipertansif hastalarda AKK kaldırıldıktan sonra kalbin neden yavaş toparladığını ve pozitif inotropik destek gerektiğinde bu ilaçlara duyarlılığın neden daha az olduğunu açıklar (123). Cihan ve arkadaşları (124)., diyabetik hastalarda distal anastomoz sayısını daha fazla, KPB ve AKK sürelerini daha uzun bulmuşlardır. Kiriş ve arkadaşları (88) ise yapılan distal anastomoz sayısını ve AKK süresini daha yüksek saptamalarına rağmen anlamlı bulmamışlardır. Yaptığımız çalışmada, her üç grup için distal anastomoz sayısı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,47$). Ancak diyabetik hastalarda KPB ve AKK süreleri daha uzundu. Nondiyabetik hastalarla kıyaslandığında KPB ve AKK süreleri anlamlı bulundu (Çizelge 4.4). Bu durum, diyabetik hastalardaki vasküler yapıların daha ince olması, işlem süresinin uzaması ve miyokardiyal korumanın gerekli oranda

sağlanamaması şeklinde açıklanabilir. Diyabetik hastaların %32,5'inde düşük kardiyak debi nedeniyle pozitif inotropik destek ihtiyacı olmuştur. Bu oran Kontrol grubunda %8,3 idi. Ayrıca, diyabetik hastaların %10,8'inde yetersiz kardiyak performans nedeniyle tekrar kalp-akciğer pompa desteği verilmiş ve bu hastalara intraaortik balon pompa (İABP) uygulanmıştır. Kontrol grubunda ise bir hastaya İABP gereksinimi olmuştur. Ek olarak, diyabetik olan üç hastaya da kalıcı pace-maker uygulanmıştır.

Diyabetes Mellitus, atriyal fibrilasyon (AF) gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Dublin ve arkadaşları (125), AF gelişme oranını diyabetiklerde %40 daha yüksek bulmuşlar ve AF gelişim riskinin HbA1c seviyeleriyle ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda postoperatif dönemde AF gelişen hasta sayısı, Kontrol grubunda 8, Grup I'de 14 ve Grup II'de 20 idi. Bu hastaların 31'i kadındı. Sinüs ritmine dönmeyen 12 hastanın 7'si Grup II' de idi. Yüksek HbA1c düzeylerinde AF gelişme oranının artışı istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p=0,01$). Bu durum Dublin'in çalışmasındaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

DM'nin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde en önemli etken hipertansiyon (HT) varlığıdır. HT, endotel hasarına yol açarak diyabetik makroanjyopatiji tetikler. HT sıklığı, diyabet hastalarında, 1,5-2 kat daha yüksektir (126). Bununla beraber hipertansiyonu olan hastalarda DM gelişme riski de 2,5 kat artmaktadır (111, 127). Erbasan ve arkadaşlarının (128) verilerine göre diyabetik hastalarda HT sıklığı %10-50 arasında değişmektedir. Çalışmamızda HT oranı, diyabetiklerde daha yüksekti. HbA1c seviyelerinin artmasıyla HT varlığı arasında anlamlı koreleasyon tespit ettik ($p=0,01$).

Dislipidemi, HT ve DM ile birliktelik gösterir (129). LDL kolesterol, aterosklerotik komplikasyonların oluşumunda bilinen risk faktörlerindendir (130). LDL, oksidasyona uğrayarak vasküler inflamasyonu hızlandırır (131). Drexel ve arkadaşlarının (132) yaptıkları çalışmada ve ülkemizde yapılmış TEKHARF çalışmasında (133) dislipideminin, özellikle LDL kolesterolün kardiyovasküler sistem hastalıklarıyla ilgili önemi vurgulanmıştır. Beşirli ve arkadaşları (134), cerrahi karar alınmış 100 hastanın LDL düzeylerinde anlamlı yükseklikler elde etmişlerdir. Laakso ve arkadaşları (135), LDL düzeylerinin iyi glisemik kontrol ile

normal sınırlara çekilebileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda LDL seviyeleri Grup II'de daha yüksek olup, Kontrol grubu ($p=0,04$) ve Grup I ($p=0,02$) ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur.

Diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı (PAH), KAH gibi daha erken yaşlarda başlar. Özellikle alt ekstremitenin küçük ve orta çaplı arterlerini tutarak daha agresif seyreder. Nontravmatik ekstremit amputasyonlarının %50'sinin nedeni diyabetik ayaktır (136). PAH öyküsü olan hastalarda koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitus mutlaka araştırılmalıdır. PAH varlığı, CABG sonrası morbidite ve mortaliteyi artırır (137). Çalışmamızda Kontrol grubunda bir, Grup I'de 10 ve Grup II'de 14 hastanın PAH öyküsü vardı. PAH öyküsü açısından Kontrol grubu ile Grup I arasında ($p=0,05$) ve Kontrol grubu ile Grup II arasında ($p=0,01$) anlamlı fark vardı. PAH öyküsü olan 5 hastada postoperatif dönemde SVO gelişti.

Diyabetes Mellitus'ta gelişen akciğer patolojisi ile ilgili fazla çalışma olmamasına rağmen diyabetik pnömopati gelişiminde, alveoler ve plevral arteriyoller tutulumu ile ilgili görüş birliği vardır (138). Schnack ve arkadaşları (139), pnömopatinin HbA1c seviyeleriyle korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Pnömopati, toraks boşluğunu ilgilendiren operasyonlardan sonra pnömoni, plörezi, uzamış mekanik ventilasyon ve solunum yetmezliğine yol açarak morbidite ve mortaliteyi artırır. Bizim çalışmamızda diyabetik olmayan hastaların mekanik ventilatör (MV) süreleri daha kısa idi. HbA1c seviyelerinin artmasıyla MV süresinin uzadığını tespit ettik (Çizelge 4.5). Postoperatif dönemde diyabetik hastaların %10'unda pnömoni (Kontrol grubunda %3,3) ve %23'ünde de ponksiyon gerektiren plevral mayi (Kontrol grubunda %13,3) gelişti ancak bu oranları anlamlı bulmadık (pnömoni için $p=0,17$; plevral mayi için $p=0,11$).

Diyabetin CABG sonrasında morbidite ve mortaliteyi belirgin derecede etkileyen en önemli mikrovasküler komplikasyonu nefropatidir. Diyabetiklerde HT ve KVH, nefropati geliştikten çok sonra oluşur (140). Kardiyopulmoner bypass esnasında azalmış perfüzyon, soğuk iskemi, hipovolemi, diüretik kullanımı, metabolik değişiklikler ve serbest hemoglobin gibi komplekslerin birikmesi mevcut olan renal bozukluğu alevlendirir. Morricone ve arkadaşlarına (141) göre CABG uygulanan diyabetik hastalarda renal yetmezlik gelişme riski

nondiyabetiklere göre 5 kat fazladır. Hamulu ve arkadaşları (142) ile Özberrak ve arkadaşları (137) ise CABG sonrasında diyaliz gerektiren renal yetmezlik oranını %1,5-1,6 olarak bildirmişlerdir. Estafanous ve arkadaşlarının (143) çalışmasında kronik hemodiyaliz uygulanan hastalarda açık kalp cerrahisi sonrası morbidite ve mortalitede artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya aldığımız hastaların hiç birinde akut, kompanse ve dekompanse kronik böbrek yetmezliği yoktu. Preoperatif dönemdeki kreatinin seviyeleri her üç grup için anlamlı değildi ($p=0,37$). Ancak postoperatif dönemde diyabetik hastalarımızın 21'inde diyaliz ihtiyacı gerektiren böbrek yetmezliği gelişti. Postoperatif kreatinin seviyelerinde Grup I ve Grup II arasında istatistiksel fark yokken diyaliz uygulaması açısından fark anlamlı bulundu (Çizelge 4.7).

Diyabetik hastalarda üriner sistemi etkileyen diğer bir faktör idrar yolu enfeksiyonudur. Özellikle aseptik olmayan koşullarda üriner sonda uygulaması, diyabetiklerde asemptomatik bakteriüriden ciddi fungal enfeksiyonlara kadar görülebilen idrar yolu enfeksiyonuna yol açar. Diyabetik hastalarda gelişen üriner enfeksiyon, postoperatif dönemdeki ateşin en sık nedenlerindendir (144, 145). Çalışmamızda Kontrol grubunda üriner enfeksiyon gelişmedi. Grup II'de %10 hastada gelişen idrar yolu enfeksiyonu, Kontrol grubu ve Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

Diyabetes Mellitusun hematolojik etkileri kardiyovasküler sistem hastalıkları ve ilgili operasyonların morbiditesinde önemli rol oynar (146). Anemi oluşum nedenleri diyabetik hastalarda multifaktöriyeldir (147). Parfrey ve arkadaşlarına (148) göre iskemi ve kalp yetmezliği riski, anemik olan koroner arter hastalarında daha yüksektir. İşkesen ve arkadaşları (149), aneminin kardiyopulmoner bypassın nörokognitif etkilerini negatif yönde etkilediğini belirtmişlerdir. Carmargo ve arkadaşlarına (150) göre anemi, yanlış düşük HbA1c düzeylerine neden olur. Bu durum, hipergliseminin iyi tedavi edilmemesine yol açarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunur. Biz, çalışmamızda Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği anemi sınırlarını baz alarak, hemoglobin değerinin alt sınırını erkeklerde 13 gr/dl ve kadınlarda 12 gr/dl olarak kabul ettik.

Diyabetik hastalarda trombosit disfonksiyonu, doğal antikoagulan olan Protein C ve kofaktörü olan Protein S aktivitelerinde azalma görülür. Bu durum diyabetik hastalardaki artmış koagulasyon potansiyelini ve cerrahi işlemler sonrası gelişen kanama nedenini açıklar. Diyabetiklerde mortalitenin en önemli nedeni olan trombotik olaylar; özellikle kardiyak, serebral, arteriyel komplikasyonları arttırmakta, derin ven trombozu gelişimini kolaylaştırmaktadır (146, 151). Çalışmamızda CABG sonrası yaptığımız drenaj (cc) değerlendirmesinde her üç grup arasında anlamlı fark bulmadık ($p=0,59$). Ancak HbA1c seviyeleri ve diyabet süresi arttıkça kanama miktarlarının da daha fazla olduğunu tespit ettik. Postoperatif dönemde diyabetik hastaların ikisinde akut derin ven trombozu, birinde pulmoner tromboemboli, ikisinde gastrointestinal sistem kanaması ve birinde de hemoliz ve trombositopeni gelişti. Bu hastaların tamamının HbA1c seviyeleri %7'den yüksekti.

Diyabetin tek başına cerrahi alan infeksiyonu (CAİ) oluşturma riski tartışmalı bir konudur (152, 153). Koroner arter bypass ameliyatı geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda HbA1c düzeyinin yüksekliği ile infeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. CABG sonrası gelişen infeksiyonlar, çıkarılan greft yataklarında, sternum ve mediastende görülür. Selülit ve flebit, yüzeysel yara yeri infeksiyonu kategorisinde sayılmaktadır (154). Latham ve arkadaşları (155) kardiyotorasik cerrahi uygulanmış 1000 hastayı değerlendirdikleri prospektif çalışmada postoperatif ilk 48 saatteki yüksek kan glukoz seviyelerinin (>200 mg/dl) CAİ riskini %102 kat arttırdığını tespit etmişlerdir. İngiltere Ulusal Araştırma Komitesi'ne göre kardiyovasküler operasyonlar CAİ oluşumunda en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (156). CABG sonrasında yüzeysel yara yeri infeksiyonları (safen ven yatağı için %1-45) çok sık görülür. Mediastenit daha nadirdir (%0,4-5) ancak daha mortal seyreder. Softah ve arkadaşlarına (157) göre bu oran %20-40'tır. DeLaria ve arkadaşları (158), yaptıkları retrospektif çalışmada, safen ven greft yara yeri komplikasyon insidansını %1 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda yüzeysel yara yeri infeksiyon oranları Kontrol grubunda %15, Grup I'de %16,7 ve Grup II'de %53,2 idi ve bu oranları anlamlı bulduk ($p<0,01$). Mediastenit oranı ise

Grup I’de %8,3 iken Grup II’de %11,7 idi. Kontrol grubunda mediastenit gelişmedi.

Diyabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizması etkilenir. Diyabetik osteopeni oluşumunda osteoblastik disfonksiyonu önemli rol oynar. Hiperglisemi, osteoblastların proliferasyonunu engeller ve hormonlara yanıtlarını baskılar. Bu nedenle diyabetik hastalarda kemik iyileşmesi oldukça yavaştır (159, 160). Çalışmamızda Kontrol grubunda 3, Grup I’de 6 ve Grup II’de 5 hastaya sternum dehissence nedeniyle revüzyon uygulandı ($p=0,49$)

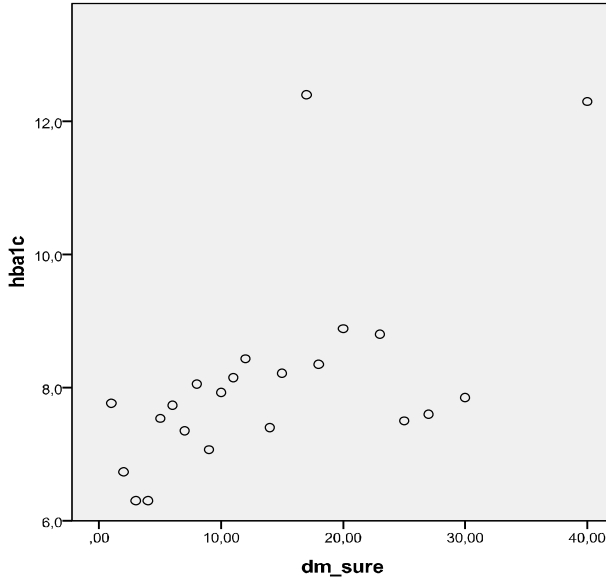
Diyabetes Mellitus’un komplikasyonları ile artan morbidite oranları açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda yoğun bakım ve postoperatif hospitalizasyon sürelerinin uzamasına yol açar. Çalışmamızda diyabetik hastaların yoğun bakım ve hastane kalış süreleri Kontrol gruba göre daha uzundu (Şekil 4.4).

Diyabetin postoperatif mortaliteye etkisi hakkındaki literatür bilgileri çelişkilidir (87, 89, 93). Adler ve arkadaşlarına (161) göre Diyabetes Mellitus mortalite hızını 1.6 kat arttırmaktadır. Cohen ve arkadaşları (121), postoperatif mortaliteyi diyabetik grupta %5, diyabetik olmayan grupta %2,5; Calafiore ve arkadaşları (4), diyabetiklerde %3,3, nondiyabetiklerde %1,9; Kiriş ve arkadaşları (88) ise diyabetiklerde %3,7, diyabetik olmayanlarda %4,7 oranlarında açıklamışlardır.

Bizim çalışmamızda mortalite oranı %3,3 ($n=180$) olarak bulundu. Mortalite oranımız diyabetik olmayanlarda % 0 iken, Grup I’de % 1.7, Grup II’de %8,3 idi. (120 diyabetik hastada toplam mortalite oranımız %5) Grup II’deki hasta mortalitesini diğer gruplara göre daha anlamlı bulduk ($p=0,02$).

Gerek “The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT)” gerekse “UK Prospective Diabetic Study (UKPDS) Group” çalışma sonuçları, iyi glisemik kontrolün, makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde, mikrovasküler komplikasyonlar kadar belirgin olmasa da etkin olduğunu göstermiştir (8, 9). Glikozile hemoglobin (HbA1c), diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrolün belirleyicisi olmakla beraber, DM tanı taramalarında önemli bir rol oynamaktadır ancak American Diabetes Association (ADA)’a göre tanı kriteri değildir. HbA1c seviyelerinin yüksek seyretmesi diyabetin süresinden çok kontrolünün sağlanmasıyla ilgilidir (162).

Bizim çalışmamızda Grup II'deki hastaların açlık kan şekeri ortalaması $213,20 \pm 67,40$, HbA1c seviyeleri ortalama $\%9,30 \pm 1,63$ ve ortalama diyabet süreleri $12,70 \pm 7,23$ yıl idi. DM süresi ve HbA1c seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$). Bu durum, hastalarda iyi glisemik kontrolün yapılmadığını göstermekle beraber yüksek HbA1c seviyelerinin diyabetin süresiyle de ilgisi olduğunu göstermektedir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. HbA1c seviyelerinin DM'nin süresiyle ilişkisi.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmaya göre DM, CABG uygulanacak hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Risk faktörü taşıyan hastaların preoperatif dönemde taranması ve mevcut risklerin agresif tedavi edilmesi, postoperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonların azaltılması açısından kaçınılmazdır. Operasyon planlanarak yatırılan hastaların ayrıntılı anamnezleri alınıp ayrıntılı fizik muayeneleri yapılması, kan şekeri ve HbA1c seviyelerine bakılmasıyla belirlenecek EuroSCORE risk skoru diyabetiklerde sadece koroner bypassın değil tüm açık kalp cerrahisi operasyonlarının güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlar.

Yaptığımız bu çalışmanın sonucu olarak elektif CABG uygulanacak diyabetik hastalarda, preoperatif ve postoperatif dönemde iyi glisemik kontrolün sağlanarak HbA1c seviyelerinin $\%7$ hatta $\%6$ 'nın altına indirilmesi, morbidite ve mortalite oranlarında belirgin azalma sağlayacağını düşünmekteyiz. Ama yine de daha geniş prospektif çalışmaların yapılması gerektiği aşikardır.

6. SONUÇLAR

Diyabetes Mellitus, sebep olduğu komplikasyonlar yüzünden hayat kalitesini ve yaşam süresini ciddi bir şekilde etkileyen en yaygın kronik hastalıklardandır. Komplikasyonlarının önlenmesinde en önemli etken hasta eğitimi yanı sıra Diyabetes Mellitus'un iyi takip edilmesi ve tedavisinin sağlanmasıdır. HbA1c, diyabetin takibinde en sık kullanılan parametredir. HbA1c'nin < 7 olması diyabetin kontrol altında tutulduğunu, > 7 olması da kontrol altına alınamadığını göstermektedir.

Kontrol altına alınamayan Diyabetes Mellitus, koroner arter hastalığı olanlarda morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Koroner arter hastalığı nedeniyle koroner arter cerrahisi gereken hastalarda bu oranlar belirgin olarak artar. Bu çalışmada, kliniğimizde HbA1c seviyelerine göre kontrol altında olan ve olmayan diyabetik hastalarda, koroner arter cerrahisi sonrası gelişen morbidite ve mortalite oranlarını retrospektif olarak değerlendirdik. HbA1c düzeyi < 7 olan 60 diyabetik hasta (grup I) ve > 7 olan 60 diyabetik hastanın (grup II) preoperatif, perioperatif ve postoperatif verileri diyabetik olmayan 60 hastalık kontrol grubunun (grup 0) verileriyle karşılaştırıldı.

A. Preoperatif verilere bakıldığında;

- a) Her üç grupta cinsiyet ($p=0,15$) ve yaş ($p=0,61$) açısından anlamlı fark bulunmadı ancak erkek ve kadın hasta sayısı açısından anlamlı fark vardı ($p=0,01$).
- b) Diyabetik hastalarda kararsız anjina pektoris ($p=0,02$), hipertansiyon ($p=0,01$) ve periferik arter hastalığı ($p=0,01$) öyküsü anlamlı iken, miyokard infarktüsü ($p=0,31$) ve geçirilmiş serebrovasküler olay ($p=0,48$) açısından fark yoktu.
- c) Açlık kan şekeri düzeyleri HbA1c > 7 olan hastalarda, < 7 olan hastalara göre belirgin yüksekti ($p<0,01$). Bu durum, yüksek HbA1c seviyelerinin açlık kan şekerinin yüksek düzeyleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

- d) Preoperatif verilerle hesaplanan EuroSCORE risk ortalaması HbA1c >7 olan hastalarda daha yüksek bulundu (p=0,01). Bu durum, açık kalp cerrahisi uygulanacak hastalarda operasyon riskinin arttığını göstermektedir.

B. Perioperatif veriler;

- I) Diyabetik hastalarda kardiyopulmoner bypass ve aort kros klemp sürelerinin daha uzun olduğu görüldü ve kontrol grubunun süreleriyle kıyaslandığında anlamlı fark tespit edildi.
- II) Kardiyopulmoner bypass sonlandırıldığında intraaortik balon pompa ve pozitif inotropik destek ihtiyacı diyabetik hastalarda nondiyabetiklere göre daha anlamlı idi (İABP için p=0,01; İnotropik destek için p=0,01).

C. Postoperatif veriler;

- a) Kontrol grubunda mortalite izlenmezken, grup I' de bir hasta ile % 1,7 ve grup II' de 5 hasta ile % 8,3 mortalite görüldü. HbA1c > 7 olan gruptaki mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,02)
- b) HbA1c $\geq$ 7 olan hastalarda postoperatif dönemde, diyaliz ihtiyacı (%25 p <0,01), atriyal fibrilasyon (%33 p=0,01), kanama nedeniyle revüzyon (%10 p=0,18), serbrovasküler olay (%16,7 p=0,01), mekanik ventilatör süreleri (19,5 $\pm$ 21,6 p=0,06) ve hastanede kalış sürelerinin (ortalama 9,91 $\pm$ 5,35 gün p=0,01) daha yüksek olduğu bulundu. Yara yeri enfeksiyonu (%53 p <0,01), mediastenit (%11 p=0,01) ve üriner sistem enfeksiyonu (%10 p=0,01) görülme oranları daha yüksek tespit edildi.

Yaptığımız bu çalışmanın sonucu olarak, elektif CABG uygulanacak diyabetik hastalarda, preoperatif ve postoperatif dönemde iyi glisemik kontrolün sağlanarak HbA1c seviyelerinin %7 hatta %6'nın altına indirilmesi, morbidite ve mortalite oranlarında belirgin azalma sağlayacağını düşünmekteyiz

7. ÖZET

Diyabetes Mellitus, sebep olduğu makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar yüzünden hayat kalitesini ve yaşam süresini ciddi bir şekilde etkiler. Koroner Arter Hastalıkları en önemli makrovasküler komplikasyondur ve diyabetik hastalardaki mortalitenin en sık nedenidir. Koroner arter cerrahisi (CABG) uygulanan hastalarda morbidite ve mortalite oranları, diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksektir. Biz, bu çalışmada kontrol altına alınmış ($HbA1c < 7$) ve kontrolü sağlanamamış ($HbA1c \geq 7$) Diyabetes Mellitus hastalarında, koroner arter bypass greft operasyonlarından sonra görülen morbidite ve mortalite oranlarını diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırarak risklerin önlenebilirliğini göstermeyi amaçladık.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, Ocak 2007 - Aralık 2009 tarihleri arasında CABG yapılan 180 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar; nondiyabetik ve $HbA1c$ seviyeleri ≤ 6 'nın altında olan 60 hasta (kontrol grubu veya Grup 0), diyabetik ve $HbA1c$ seviyeleri $6-6,9$ arasında olan 60 hasta (Grup I), diyabetik ve $HbA1c$ seviyeleri ≥ 7 olan 60 hasta (Grup II) olarak gruplandırıldı. Preoperatif, perioperatif ve postoperatif veriler karşılaştırıldı. İlk 30 gün içindeki ölümler mortalite ve tüm komplikasyonlar morbidite olarak değerlendirildi.

Kontrol grubunda mortalite izlenmezken, grup I'de bir hasta ile $1,7\%$ ve grup II'de 5 hasta ile $8,3\%$ mortalite görüldü. $HbA1c > 7$ olan gruptaki mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$).

$HbA1c \geq 7$ olan hastalarda, diyaliz ihtiyacı (25% $p < 0,01$), atriyal fibrilasyon (33% $p=0,01$), kanama nedeniyle revüzyon (10% $p=0,18$), serbrovasküler olay ($16,7\%$ $p=0,01$), mekanik ventilatör süreleri ($19,5 \pm 21,6$ $p=0,06$) ve hastanede kalış sürelerinin (ortalama $9,91 \pm 5,35$ gün $p=0,01$) daha yüksek olduğu bulundu. Yara yeri enfeksiyonu (53% $p < 0,01$), mediastenit (11% $p=0,01$) ve üriner sistem enfeksiyonu (10% $p=0,01$) görülme oranları daha yüksek tespit edildi.

Yaptığımız bu çalışmanın sonucu olarak, elektif CABG uygulanacak diyabetik hastalarda, preoperatif ve postoperatif dönemde iyi glisemik kontrolün sağlanarak HbA1c seviyelerinin %7 hatta %6'nın altına indirilmesi, morbidite ve mortalite oranlarında belirgin azalma sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Diyabetes Mellitus, HbA1c, Koroner Arter Bypass Greft Operasyonu, Morbidite, Mortalite

8. ABSTRACT

The Retrospective Evaluation of The Morbidity and Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Controlled and Uncontrolled Diabetes According to HbA1c Levels

Diabetes Mellitus impacts the quality and period of life seriously as a consequence of the macro and micro vascular complications caused. Coronary Artery Disease is the most important macro vascular complication caused and the most frequent reason of mortality among the diabetes patients. The ratio of morbidity and mortality of the patients who were performed coronary artery bypass graft is much higher than the ones without diabetes disease.

It is targeted to present the preventability of the risks by comparing the morbidity and mortality ratios determined following to coronary artery bypass graft operations between the patients whose HbA1c level has ($\text{HbA1c} < 7$) or has not ($\text{HbA1c} \geq 7$) been kept under control and the patients who do not have any Diabetes Mellitus disease.

180 patients, who were performed a CABG, have been included in our survey from January 2007 till December 2009 at the University of Akdeniz, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery.

The patients included in the survey were grouped according to the HbA1c levels; such as group 0, that is composed of 60 patients without diabetes whose HbA1c level is under 6% (the control group), group I, that is composed of 60 patients with diabetes whose HbA1c level is between 6 to 6,9% and group II, that is composed of 60 patients with diabetes whose HbA1c level is ≥ 7 . Preoperative, perioperative and postoperative data were compared. The deaths occurred during the first 30 days were considered as mortality, all complications occurred during the same period were considered as morbidity.

In control group no mortality has been detected, however in group I, with one patient the mortality ratio has been determined as 1, 7% and in group II with 5

patients the ratio has been 8,3%. The mortality ratio for the group with HbA1c ≥ 7 was statistically considered as significant. (p=0,02)

It has been determined that the patients with HbA1c ≥ 7 had: dialysis need (25% p <0,01), atrial fibrillation (33% p=0,01), reoperation caused by bleeding (10% p=0,18), cerebrovascular incident (16,7% p=0,01), mechanical ventilator periods (19,5 $\pm$ 21,6 p=0,06) and the period of stay at the hospital (average 9,91 $\pm$ 5,35 day p=0,01) higher than the other groups. It has also been detected that the ratio of experiencing wounded tissue infection (53% p <0,01), mediastinitis (11% p=0,01) and urinary system infections (10% p=0,01) were as well higher.

As a conclusion of our study, we consider that by obtaining good glycemic control during preoperative and postoperative periods thus, keeping the HbA1c levels under 7% even 6%, on patients who would be performed elective CABG, the morbidity and mortality ratios can considerably be decreased.

Key words: Diabetes, Mellitus, HbA1c, Coronary Artery Bypass Grafting, Morbidity and Mortality

9. KAYNAKLAR

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes,1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 2004; 21: 1414 -31.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorolaa K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
3. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M. Impact of diabetes on cardiac structure and function. *Circulation* 2000; 101: 2271-6.
4. Calafiore AM, Mauro M, Giammarco G, Contini A, Laco AL. Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary baypas surgery in multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 144-54.
5. Thorani VH, Stein B, Craver JM, Weintraub WS, Gebhart SSP, Guyton RA. Influence of DM on Early and Late Outcome After Coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1045-52.Ivanov J, Weisel RD, David TE,
6. Naylor CD. Fifteen yeras trends in risk severity and operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998; 97: 673-80.
7. Fish LH, Weaver TW, Moore AL, Steel LG. Value of postoperative blood glucose in predicting complications and length of stay after Coronary artery bypass grafting. *Am J Card* 2003; 92: 74-6.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
9. UK Prospective Diabetic Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
10. American Diabetes Association : Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 106-8.
11. Green A, Hirsch HC. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res* 2003; 19: 5-7.
12. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey : results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551–6.
13. Miedema K. Monitoring of diabetes mellitus. *EJIFC* 2002; vol 13(5).
<http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no5/13052002.htm>

14. Jeppsson JO, Kobold U, Duelffer T, Finke A, Hoelzel W, Miedema K. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 78-89.
15. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of protein : relevance of diabetes. *Am J Med* 1981; 70: 331-8.
16. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 1995; 18: 440-7.
17. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose (Consensus statement). *Diabetes Care* 1998; 10: 95-9.
18. Golstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, McKenzie EM. Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications. *Clin Chem* 1986; 32: 664-70.
19. US Food and Drug Administration: FDA clears home glycated hemoglobin for test for diabetes FDA Talk papers (T02-55) 2002; December 17 supp 1.
20. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England DJ, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275-8.
21. Goroya TY, Leibson CL, Palumbo PJ. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 946-53.
22. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
23. Norhommar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-4.
24. Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26: 1619 -23.
25. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obesity Research Review* 2003; 11: 1278-89.
26. Makita Z, Vlassara H, Cerami A, Bucala R. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. *J Biol Chem* 1992; 267: 5133-8.
27. Caballero AE, Arora S, Saouaf R. Micro and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1856-62.
28. King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in causing vascular dysfunction in diabetes. *Ann Med Review* 1996; 28: 427-32.
29. King GL, Kunisaki M, Nishio Y, Xia P. Biochemical and molecular mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Diabetes* 1996; 45: 105-8.
30. Bloomgarden ZT. Consequences of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1825-31.
31. Low Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004; 53: 2735-40.

32. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, Cybulsky M. Advanced glycation end products promote adhesion molecule expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med* 1995; 1: 447-56.
33. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
34. Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Amaraki T. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1998; 5: 29-35.
35. Akarsu E, Kaya H, Çapoğlu Ü, Akçay G. Tip 2 Diabetes Mellitusta Protein-C, Protein-S ve AT-III Aktiviteleri. *Endokrinolojide Yönelişler* 2001; 10(2): 69-71.
36. Tunçbilek N, Orçun A, Kolcu N, Sargın M, Küçükercan İ, Baloğlu G. Tip 2 Diyabetiklerde Protein C ve Serbest Protein S Düzeyleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(1): 23-5.
37. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
38. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with HT. *Hypertension* 1998; 32: 3-8.
39. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 339-43.
40. Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 1985; 9: 63-8.
41. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Lints TJ. Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Am J Cardiol* 1991; 68: 729-34.
42. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 28-32.
43. American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 565-7.
44. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-92.
45. Małgorzata B, Lars R, Roberto F, Klas M, Kalevi P, Maarten S, Eberhard S, Jordi S, John O. On behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *European Heart J* 2004; 25: 1880-90.
46. Malmberg K. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1994; 314:1512-5.x

47. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Alderman EL, Corley SD. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818–25.x
48. Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, Hong KM, Pichard AD. Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass insulin treated diabetic patients. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1298–304.x
49. Zorlu M, Helvacı A, Kıskaç M, Yolbaş S, Ardiç C. Silent myocardial ischemia and related risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus *Dicle Tıp Dergisi* 2010; 37(2): 140–4.
50. Crawford MH, Dimarco J, Falk E, Lip G, Waters D, Kato H et al. “Cardiology” M.H Crawford & J.P. Dimarco textbook. *Sistemik Hastalıklar ve Kalp : Endokrinoloji ve Kalp*. 1th ed. USA, Elsevier Science Ltd 2004; 3: 8.4.1.
51. Rubler S, Dlugash J, Yucheogly YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595–602.
52. Sakamoto K, Yamasaki Y, Nanto S. Mechanism of impaired left ventricular wall motion in the diabetic heart without coronary artery disease. *Diabetes Care* 1998; 21: 2123-8.
53. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or complication of coronary arter disease? *Diabetes Care* 1995; 18: 708-14.
54. Vered A, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1984; 54: 633–7.
55. Özdemir T, Sandıkçı S, Akpınar E, Saatçi E. Kardiyovasküler Perspektiften Tip 2 Diyabetes Mellitus *Türk Aile Hek Derg* 2007; 11(1):19–23.
56. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 53–7.
57. Malhotra A, Sanghi V. Regulation of contractil proteins in diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 34-40.
58. Frustaci A, Kajtsura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Anversa P. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 1123–32.
59. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, Asakura T, Saito F, Maruyama Y et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with and without hypertension. *Heart Vessels* 1997; 12: 267-74.
60. American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27(1): 565–7.
61. Sabuncu T. “Diyabette Hipertansiyon ve Tedavisi”, *Diabetes Mellitus’un Modern Tedavisi*, ed. Yılmaz M, Bahçeci MA. Türkiye Diyabet Vakfı, İstanbul, 2003; 2.baskı S:55-73.

62. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 304-10.
63. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med* 2006; 23: 609-16.
64. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-70.
65. Barinas-Mitchell E, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Hegazi R, Harper P, Mancino J et al. Effect of weight loss and nutritional intervention on arterial stiffness in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2218-22.
66. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2006; 55(12): 3556-65.
67. Scherpereel P. Endocrine problems in anaesthetic practice. *Curr Opin Anaesthesiol* 1990; 3: 439-43.
68. Scherpereel P, Tavernier B. Perioperative care of diabetic patients. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 277-94.
69. Heise T, Heinemann L, Starke AA. Simulated post-aggression metabolism in healthy subjects: metabolic changes and insulin resistance. *Metabolism* 1998; 47: 1263-8.x
70. Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, Hayashi T, Nair KS, Horton ES et al. Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. *Am J Physiol* 1999; 276: 754-61.
71. Burgos LG, Ebert TJ, Assidao C. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70: 591-7.
72. Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, Arauz C, Butt I, Strowig SM et al. Relationship between diabetes control and pulmonary in insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991; 91: 371-6.
73. Sandler M, Bunn E, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 223-9.
74. Hjortrup A, Sorensen C, Dyremose E, Hjortso NC, Kehlet H. Influence of diabetes mellitus on operative risk. *Br J Surg* 1985; 72: 783-5.
75. John SY, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988; 2: 530-3.
76. Gallagher SJ, Thomson C, Frazer D, Fisher BM, Gemmel CG, MacCuish AC. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus.: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995; 12: 916-20.

77. Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetes cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999; 88: 1011–6.
78. Szabo Z, Hakanson E, Svedjeholm R. Early Postoperative Outcome and Medium-Term Survival in 540 Diabetic and 2239 Nondiabetic Patients Undergoing CABG. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 712.9.
79. Takenoshita M, Sugiyama M, Okuno Y, Inagaki Y, Yoshiya I, Shimazaki Y. Anaphylactoid reaction to protamine confirmed by plasma tryptase in a diabetic patient during open heart surgery. *Anesthesiology* 1996; 84: 233–5.
80. Carvalho G, Moore A, Qisilbash B, Lachapelle K. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 319–24.
81. Rumelin A, Nietgen G, Pirlich M, Thum P, Schafers HJ, von zur Muhlen A, et al. Postoperative pattern of various hormonal and metabolic variables. A pilot study in patients without complications following cardiac surgery. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 339–48.
82. Girard C, Quentin P, Bouvier H, Blanc P, Bastien O, Lehott JJ et al. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 259–63.
83. Haider W, Benzer H, Schütz W, Wolner E. Improvement of cardiac preservation by preoperative high insulin supply. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 294–300.
84. Reves JG, Buttner E, Karp RB, Oparil S, McDaniel HG, Smith LR. Elevated catecholamines during cardiac surgery: consequences of reperfusion of the postarrested heart. *Am J Cardiol* 1984; 53: 722–8.
85. Lazar HL. The insulin cardioplegia Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 842–4.
86. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769–74.
87. Clement R, Rousou JA, Engelman RM, Breyer RH. Perioperative morbidity in diabetics requiring coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 321–3.
88. Kiriş İ, Gülmen Ş, Tekin İ, Okutan H. Diabetes mellitusun koroner arter bypass cerrahisinde erken dönem morbidite ve mortaliteye etkisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg* 2006; 13(1): 16–21.
89. Yüksel M, İslamoğlu F, Atay Y, Yağdı Y, Büket S, Bilkay Ö. Koroner bypass reoperasyonları sonuçlarımız ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2000; 8: 668–73.
90. McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1518–24.

91. Ulus T, Tütün U, Budak B, Kutsal A, Çobanoğlu A. Koroner arter Bypass ameliyatı olan yaşlı diyabetik hastalarda ameliyat mortalitesi ve koroner ateroskleroz dağılımı. *Türk Geriatri Dergisi* 2004; 7 (1): 15-20.
92. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilsley CD, Sigwart U, Rickards AF. (on behalf of the CABRI Investigators). Difference in the Mortality of the CABRI Diabetic and Nondiabetic Populations and its Relation to CAD and the Revascularization Mode. *Am J Cardiol* 2001; 87: 947-50.
93. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 418-23.
94. Cooper G, Underwood M, Deverall P. Arterial and venous conduits for coronary artery bypass. A current review. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 129-40.
95. Kaufer E, Factor SM, Frame R, Broadman RF. Pathology of the radial artery and internal thoracic arteries used as coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1118-22.
96. Göbel H, Ihling C, Dentz J, Schaefer HE, Zeiher AM, Fraedrich G. Increased tissue endothelin-1-like immunoreactivity in the internal mammary artery of patients with diabetes or hypercholesterinemia modulates the graft flow in the per-operative period. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 367-72.
97. Markwirth T, Hennen B, Scheller B, Schaefers HJ, Wendler O. Complete arterial revascularization using T-graft technique in diabetics with coronary three-vessel disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 269-73.
98. The Parisian Mediastinitis Study Group. Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1200-7.
99. Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, Crooke GA, Galloway AC, Colvin SB, et al. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 342-7.
100. Hirotani T, Kameda T, Kumamoto T, Shiota S, Yamono M Effects of coronary artery bypass grafting using internal mammary arteries for diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 532-8.
101. Morricone L, Ranucci M, Denti S, Cazzaniga A, Isgro G, Enrini R, Caviezel F. Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population. *Acta Diabetol* 1999; 36: 77-84.
102. Estrada CA, Young JA, Nifong W, Chitwood WR. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1392-9.
103. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study. *BMJ* 1998; 316(7134): 823-8.

104. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati F, Powe NR, et al. Metaanalysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421–31.
105. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Sharar E, Zhang L, Steffes M, et al. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 821-6.
106. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancatti FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1910–6.
107. Khaw KT, Wareham N. Kardiyovasküler risk belirteci olarak glike hemoglobin. *Current Opinion in Lipidology. Tükçe Baskı* 2007; 2(1): 22-8.
108. Biberoglu K, İliçin G , Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. Diabetin komplikasyonları. Editör Çorakçı A. *Temel İç Hastalıkları Güneş Kitapevi*, Ankara 2003; 2321–3.
109. Brownlee M. Glycation products and pathogenesis of Diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 25: 1835–43.
110. Bucerius J, Gummert LF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51 :11–6.
111. Sowers JR. Diabetes and hypertension: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999; 6: 245–50.
112. Fietsam R Jr, Bassett J, Glover JL. Complications of coronary artery surgery in diabetic patients. *Am Surg* 1991; 57: 551–7.
113. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Bryd-Holt DD. Prevalance of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diab Care* 1998; 21: 518–24.
114. Bayraktar M. Kardiyovaskuler risk faktoru olarak hiperglisemi. 26.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, 1-5 Ekim 2003, Adana, sayfa: 33-35.
115. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD Group) Prevalence of unrecognised silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 79: 134–9.
116. Gökcel A, Aydın M, Yalçın F, Yapar AF, Ertörer ME, Özşahin AK, Müderrisoğlu H, Aktaş A, Güvener N, Akbaba M. Silent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003; 40: 176–80.
117. DeLuca AJ, Saulle LN, Aronow WS, Ravipati G, Weiss MB. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose intolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2005; 95(12): 1472-4.

118. Hubert H.B, Feinleib M, McNamara P.M, Castelli W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow up of participants in the Framingham Heart study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
119. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989; 79(1): 3-12.
120. Urberg M, Shammass R, Rajdev K. The effects of cigarette smoking on glycosylated hemoglobin in nondiabetic individuals. *J Fam Pract* 1989; 28(5): 529-31.
121. Cohen Y, Raz I, Merin G, Mozes B. Comparison of factors associated with 30 – day mortality after coronary artery bypass grafting in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7-11.
122. Nishio Y, Kashiwagi A, Kida Y, Kodama M, Abe N, Saeki Y, et al. Deficiency of cardiac β adrenergic receptor in streptozocin induced diabetic rats. *Diabetes* 1988; 37: 1181-7.
123. Paç M, Akçevin A, Aka S, Büket S, Sarioğlu T. Kalp ve Damar Cerrahisi: Klinik Kardiyolojinin Biyolojik Temelleri. N&M İstanbul Medikal&Nobel Tıp Kitap Sarayı 2003; 1. Baskı s:33-41.
124. Cihan HB, Erdil N, Nisanoğlu V, Çolak C, Erdil F, Ege E ve ark. Koroner bypass cerrahisinde tip 2 diabetes mellitus mortalite ve morbiditeyi artırır mı? *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2005; 13: 93-8.
125. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010; 25(8): 853-7.
126. Pick Up J, Williams G. Hypertension and diabetes mellitus. In: Pick Up J, Williams G, editors. *Textbook of diabetes*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 1997; 56.1-56.19.
127. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-12.
128. Erbasan F, Mahsereci E, Öztürk F, Çakır M, Altunbaş H, Uykaç A ve ark. Diabet polikliniğimizde izlenen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. XXXVI. Ulusal Diabet Kongresi Özet Kitapçığı; 14-19 Mayıs 2000; Gaziantep, Türkiye. Türk Diabet Cemiyeti ve Türkiye Tedavi ve Eğitim Vakfı; s. 84.
129. Tuğrul A. Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 19(1): 44-54.
130. Tyroler HA. Review of lipid-lowering clinical trials in relation to observational epidemiologic studies. *Circulation* 1987; 76: 515-22.
131. Boynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405-12.

132. Drexel H, Steurer J, Muntwyler J, Meinenberg S, Schmid HR, Shneider E, Gröchenig E, Amann FW: Predictors of the presence and extent of peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1996; 94(II): 199-205.
133. Tokgözoğlu L. Türklerde kolesterol ve trigliseridler. TEKHARF: Türk erişkinlerinde kalp sağlığının dünü ve bugünü. Ed. Onat A, Avcı GŞ, Soydan İ, Koylan N, Sansoy V, Tokgözoğlu L. İstanbul, 1996; 45-62.
134. Beşirli K, Köksal C, Arslan C, Kazımoğlu K, Şirin G, Bozkurt AK, Kaynak K, Tüzün H. Evaluation of lipid and lipoprotein levels in patients with atherosclerotic vascular disease. *Cerrahpaşa J Med* 2002; 33: 160-2.
135. Laakso M. Dyslipidemia, morbidity and mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non insulin dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 137-41.
136. Tüzün, M. Diabetik Ayak ve Tedavisi, Asya Tıp Yayınevi, İzmir 1998, s.2-6, 12-24.
137. Özberrak H, Şırlak M, Eryılmaz S, Taşöz R, Çorapçıoğlu T, Akalın H. Koroner Byass Cerrahisi Sonrasında Gelişen Mortalitenin Oluşumunu Etkileyen Risk Faktörleri. *T Klin Kalp-Damar Cerrahisi* 2000; 1: 19-25.
138. Aktürk M, Olcay I, Karaahmetoğlu S, Berk F. Diabetes Mellitus ve Akciğer. *Toraks Dergisi* 2002; 3(2): 217-9.
139. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier A, Harber P, Schernthaner G. Pulmonary dysfunction in type1 diabetes in relation to metabolic long term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* 1996; 74: 395-400.
140. Parving HH, Ostorby R, Anderson PW, Hsuoh WA. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM (ed). *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1996; 1864-92.
141. Morricone L, Ranucci M, Denti S, Cazzaniga A, Isgro G, Enrini R, Caviezel F. Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population. *Acta Diabetol* 1999; 36: 77-84.
142. Hamulu A, Özbaran M, Atay Y, Posacıoğlu H, Aras İ, Büket S, Alayunt A, Bilkay Ö, Telli A, Durmaz İ. Koroner Bypass Ameliyatında Mortalite ve Morbiditeye Etki Eden Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi. *GKD Cer Derg* 1995; 3: 245-52.
143. Estafanous FG, Higgins G, Loop F. A severity score for preoperative risk factors as related to morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing myocardial revascularization surgery. *Current Opinion in Cardiology* 1992; 7: 950-8.
144. Bonadio M. Urinary Tract Infection in Diabetic Patients. *Urologia Internationalis* 1999; 63: 215-9.
145. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 735-50.
146. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable State. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 44-54.

147. McGill JB, Bell SH. Diyabette anemi ve eritropoerin rolü. *Journal of Diabetes and Its Complications* Türkçe baskı 2006; Cilt 2, Sayı 4.
148. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1996; 11: 1277– 85.
149. İşkesen İ, Yıldırım F, Şirin H. Koroner arter bypass cerrahisinde kardiyopulmoner bypass'ın nörokognitif fonksiyonlara etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2007; 15(4): 275-80.
150. Carmargo JL, Gross JL. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. *Journal of Clinical Pathology* 2004; 57: 346–9.
151. Vukovich TC, Schernthaner G. Decreased Protein C levels in patients with insulin-dependent type 1 diabetes melitus. *Diabetes* 1986; 35: 617-9.
152. Cruse PJ, Ford R. A five-year prospective study of 23.649 surgical wounds. *Arch Surg* 1973; 107: 206-10.
153. Bryan AJ, Lamarra M, Angelini GD, West RR, Breckenridge IM. Median sternotomy wound dehiscence: a retrospective case control study of risk factors and outcome. *J R Coll Surg Edinburg* 1992; 37: 305-8.
154. Ekim H, Kutay V, Hazar A, Karadağ M, Başel H, Tuncer M. Kardiyovasküler Cerrahi Sonrası Yara İnfeksiyonu Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler *Van Tıp Dergisi* 2005; 12 (1): 12-5.
155. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS. The association of diabetes and glucose control with surgical site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 2: 607-12.
156. Terzi C. Cerrahi Alan İnfeksiyonları. *ANKEM Derg* 2006; 20(3): 187-93.
157. Softah A, Bedard A, Hendry P. Wound infection in cardiac surgery. *Ann Saudi Med* 2002; 22: 105-7.
158. DeLaria GA, Hunter JA, Goldin MD, Serry C, Javid H, Najafi H. Leg wound complications associated with coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 424-9.
159. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1196-200.
160. Biberoğlu S. Sekonder Osteoporoz. Gökce Kutsal Y, editör. *Osteoporoz. 1.baskı* Ankara, Güneş Kitabevi 1998; 56-72.
161. Adler S, Goldman L, O'Neil A, Cook EF, Mudge GH, Shemin RJ, DiSesa V, Cohn LH, Collins JJ. Long term survival of more than 2,000 patients after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1986; 58: 195-202.
162. Corpus RA, O'Neill WW, Dixon SR, Timmis GC, Devlin WH. Relation of hemoglobin A1c to rate of major adverse cardiac events in nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1282-6.