

T.C.  
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**TCD ULTRASONOGRAFİ İLE DİABETİK  
RETİNOPATİLİ HASTALARDA SEREBRAL  
VAZOMOTOR REAKTİVİTENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aslı Yaman

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Talip ASİL

İSTANBUL – 2014

TC  
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**TCD ULTRASONOGRAFİ İLE DİABETİK  
RETİNOPATİLİ HASTALARDA SEREBRAL  
VAZOMOTOR REAKTİVİTENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aslı Yaman

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Talip ASİL

İSTANBUL – 2014

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve deneyimleriyle eğitim hayatımda yeni bir sayfa açan ve bu süreçte birçok konuda desteğini esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Talip Asil'e

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde büyük katkısı olan, hastaya yaklaşım konusunda kendime örnek aldığım Doç. Dr. Esra Gürsoy'a,

Bilgi ve deneyimleriyle yoluma ışık tutan, fikir ve görüşlerini benimsediğim Doç. Dr. Gülsen Babacan Yıldız'a,

Benden desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Arif Çelebi'ye ve rotasyonlarım sırasında bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimin önemli bir kısmında yanında çalışma ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Abdulkadir Koçer'e,

Her konuda bana yardımcı olan ve yol gösteren, eğitim sürecim boyunca yetişmemde büyük katkısı olan Yrd. Doç. Dr. Gülşen Kocaman'a,

Değerli uzmanlarımız; Dr. Mehmet Kolukısa, Dr. Çiğdem Deniz, Dr. Gülistan Halaç, Dr. Halide Rengin Bilgen ve Dr. Muhammet Emin Özcan'a,

Sevgili asistan arkadaşlarım; Dr. Tuğçe Özdemir Gültekin, Dr. Hümeysra Dürüyen, Dr. Eren Gür, Dr. Gözde Baran, Dr. Özge Altıntaş, Dr. Nasih Yılmaz, Dr. Elvin Niftaliyev'e,

Bana ve tüm asistan arkadaşlarıma büyük bir özveriyle yardımcı olan, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım başta Yeter Özen ve Aytekin Kürekçi olmak üzere tüm hemşire arkadaşlarıma ve başta Bahattin Mazak olmak üzere tüm personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diabetes Mellitus	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Klinik özellikler	6
2.1.4. Tanı Kriterleri	6
2.1.5. Sınıflama	8
2.1.6. Komplikasyonlar	12
2.1.7. Diyabetik retinopati	18
2.2. Serebrovasküler reaktivite	23
2.3. Transkranyal Doppler Ultrasonografi	27
2.3.1. Transkranyal Dopplerin klinik kullanımları	32
2.3.2. Nefes tutma (breath holding) testi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	54
6. KAYNAKLAR	62
7. ÖZGEÇMİŞ	74

## ÖZET

**Amaç:** Diyabetik retinopatili hastalarda, transkranyal doppler ultrason ve nefes tutma testi kullanılarak serebral vazomotor reaktivitenin değerlendirilmesi ve serebral vazomotor reaktivite ile diyabetik retinopati grupları arasındaki korelasyonun araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvurmuş olup, Diabetes Mellitus tanılı hastalardan diyabetik retinopatisi bulunanlardan 43 hasta (23 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların diyabetik retinopati evreleri 3 grupta belirlendi. Çalışmaya alınan olguların sosyodemografik özellikleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri kaydedildi. TCD ile Breath-holding test yapılarak breath holding index (BHI) hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı  $56,51 \pm 9,34$  idi. Ortalama DM süresi  $14,49 \pm 8,06$  olarak saptandı. Diyabetik retinopati grupları %27,9 (12) grup1 (hafif), %34,9'u (15) grup 2 (orta) ve %37,2 (16) grup 3 (ileri) olarak saptanmıştır. Diyabetik retinopati grup 3 olan olgularda sağ ve sol breath-holding index değeri, grup 1 ve grup 2 olanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (sağ;  $p < 0,001$ , sol;  $p < 0,05$ ). Diyabetik retinopati grup 2 olgularda sağ ve sol breath-holding index değeri, grup 1 olanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p < 0,01$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, diyabetik retinopatili hastalarda; serebral vazomotor reaktivitedeki bozulmanın, diyabetik retinopati evresiyle ilişkili olduğu transkranyal doppler ile gösterilmiştir.

## **ABSTRACT**

**Aim:** To investigate the association between severity of diabetic retinopathy and alterations in cerebral vasomotor reactivity in patients with diabetes by using Transcranial Doppler and breath-holding test.

**Methods:** 43 patients with diabetic retinopathy who applied Bezmi Alem Vakıf University Neurology clinic between Jan 2013 – Jan 2014 were enrolled. Patients were classified into three categories according to grade of diabetic retinopathy and all patients underwent Transcranial Doppler examination during voluntary breath holding. Physical examination and laboratory findings were recorded for each patient and breath-holding index was calculated.

**Results:** The mean age of patient population was  $56,51 \pm 9,34$  years and the mean time from diabetes diagnosis to study enrollment was  $14.49 \pm 8.06$  years. 12 patients (27.9%) had mild retinopathy, 15 patients (34.9%) had moderate and 16 (37.2%) patients had severe diabetic retinopathy at the enrollment. Both calculated right and left breath-holding indexes were significantly lower in patients with severe retinopathy compared to the patients with mild or moderate disease (right;  $p < 0,01$ , left;  $p < 0,05$ ). Both right and left breath holding indexes were significantly lower in patients with moderate retinopathy compared to the patients with mild retinopathy ( $p < 0,01$ ).

**Conclusion:** This study has shown an association between severity of diabetic retinopathy and the magnitude of cerebral vascular reactivity alterations in patients with diabetes mellitus.

## KISALTMALAR

<b>DM:</b> Diabetes Mellitus	<b>DKA:</b> Diabetik ketoasidoz
<b>T1DM:</b> Tip 1 Diabetes Mellitus	<b>HHD:</b> Hiperozmolar hiperglisemik durum
<b>T2DM:</b> Tip 2 Diabetes Mellitus	<b>LA:</b> Laktik asidoz
<b>GDM:</b> Gestasyonel Diabetes Mellitus	<b>NO:</b> Nitrik Oksit
<b>IFG:</b> İzole Bozulmuş Açlık Glukozu	<b>ROS:</b> Serbest oksijen radikalleri
<b>IGT:</b> İzole Bozulmuş Glukoz Toleransı	<b>eNOS:</b> Endotelyal nitrik oksit sentaz
<b>MRG:</b> Magnetik rezonans görüntüleme	<b>VCAM-1:</b> Damar hücresi adezyon molekülü-1
<b>CVR:</b> Serebral vazomotor reaktivite	<b>vWF:</b> Von Willebrand faktör
<b>TCD:</b> Transkranyal Doppler	<b>CRP:</b> C-reaktif protein
<b>TO:</b> Transorbital pencere	<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b> Tümör nekrozis faktör
<b>TT:</b> Transtemporal pencere	<b>NF-kB:</b> Nükleer Faktör kappa B hafif zincir
<b>TF:</b> Transforaminal pencere	<b>VEGF:</b> Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>BHT:</b> Breath-holding test	<b>IL1-<math>\beta</math>:</b> İnterlökin1- $\beta$
<b>BHI:</b> Breath-holding index	<b>ETDRS:</b> Diyabetik retinopatide erken tedavi çalışması
<b>CO2:</b> Karbondioksit	<b>ARIC :</b> Toplumlarda ateroskleroz riski çalışması (ARIC)
<b>PaCO2:</b> Parsiyel karbondioksit basıncı	<b>NPDR:</b> Non-proliferatif retinopati
<b>OGTT:</b> Oral glukoz tolerans testi	<b>PRP:</b> Proliferatif retinopati
<b>HbA1c:</b> Glikolize hemoglobin	<b>IRMA:</b> İntraretinal mikrovasküler anormallikler
<b>HT:</b> Hipertansiyon	
<b>KVH:</b> Kardiyovasküler hastalık	
<b>KAH:</b> Koroner arter hastalığı	

**SDBY:** Son dönem böbrek yetmezliği

**Hb:** Hemoglobin

**HCT:** Hematokrit

**AST:** Aspartat aminotransferaz

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein

**TSH:** Tiroid stimulan hormon

**DCCT:** Diyabet kontrolü ve  
komplasyonları çalışması

**PCOS:** Polikistik over sendromu

**CSME:** Klinik olarak anlamlı makular ödem

**AKB:** Arteriyel kan basıncı

**İKB:** İntrakranial basınç

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**SPB:** Serebral perfüzyon basıncı

**SKA:** Serebral kan akımı



## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Diabetes Mellitus tanı kriterleri	7
<b>Tablo 2.</b> Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	7
<b>Tablo 3.</b> Etiyolojisine göre Diabetes Mellitus sınıflaması	9
<b>Tablo 4.</b> Tip 2 diyabet risk anketi	15
<b>Tablo 5.</b> Diyabet Risk Skoru	16
<b>Tablo 6.</b> Diyabetik retinopati patofizyolojisinde rol oynayan durumlar	20
<b>Tablo 7.</b> Tip 2 diyabetli hastalarda retinopati değerlendirmesi	23
<b>Tablo 8.</b> Transkranial Doppler ile ölçölen normal serebral kan akım hızı (mm/sn) değerleri	28
<b>Tablo 9.</b> TCD'nin avantajları ve dezavantajları	32
<b>Tablo 10.</b> TCD'nin ana kullanım amaçları	32
<b>Tablo 11.</b> Transkranial Doppler ultrasonografinin etkinliği	33
<b>Tablo 12.</b> Retinopati evresine göre hastaların dahil edildiği gruplar	38
<b>Tablo 13.</b> Hastaların demografik ve klinik özellikleri	39
<b>Tablo 14.</b> Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	40
<b>Tablo 15.</b> Breath-Holding İndex Dağılımı	42
<b>Tablo 16.</b> Diyabetik Retinopati Grup Dağılımına Göre Demografik ve Klinik özelliklerinin Değerlendirilmesi	44
<b>Tablo 17.</b> Diyabetik Retinopati Grup dağılımlarına Göre Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi	46
<b>Tablo 18.</b> Sağ ve Sol Breath-Holding Index Değerlerine Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	49

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> Glisemi bozuklukları; Etiyolojik formlar ve ve evreler	11
<b>Şekil 2.</b> Tip 2 diyabette endotel disfonksiyonunun patogenezi ve sonuçları	18
<b>Şekil 3.</b> Serebral kan akımını kontrol eden faktörler	24
<b>Şekil 4.</b> Örnek serebrovasküler reaktivite haritası	25
<b>Şekil 5.</b> Orta serebral arterde Doppler frekansı spektrum görünümü örneği	28
<b>Şekil 6.</b> Tipik TCD spektrumu	29
<b>Şekil 7.</b> Transkranyal akustik pencereler	31
<b>Şekil 8:</b> Diyabetik retinopati grupları dağılımı	43
<b>Şekil 9:</b> Diyabetik Retinopati Grup Dağılımına Göre Yaş Dağılımı	43
<b>Şekil 10.</b> Diyabetik Retinopati Grup Dağılımına Göre Diyabet Süresi	45
<b>Şekil 11.</b> Diyabetik Retinopati Grup Dağılımına Göre Breath-Holding Index Ölçümleri	48
<b>Şekil 12.</b> Sağ ve Sol Breath-Holding Index Ölçümleri ile Yaş İlişkisi	50
<b>Şekil 13.</b> Sağ ve Sol Breath-Holding Index Ölçümleri ile Diyabet Süresi İlişkisi	51

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus insülin sekresyonunda, etkilerinde ya da her ikisinde birden ortaya çıkan defektler nedeniyle oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diyabette ortaya çıkan hiperglisemi nedeniyle uzun dönemde gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar başta olmak üzere farklı organlarda hasar, disfonksiyon ve sonuçta yetmezlikler ortaya çıkar.<sup>1</sup>

En sık gözlenen kronik hastalıklardan bir tanesi olan diyabet beklenen yaşam süresinde azalma, komplikasyonlar nedeniyle morbidite artışı ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olarak modern toplumlarda önde gelen halk sağlığı problemlerinden bir tanesi olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>2,3</sup>

Diabetes mellitus tüm toplumlarda görülen bir hastalıktır. 2014 yılı itibariyle tüm dünyada 387 milyon diabetes mellitus hastasının bulunduğu ve bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.<sup>4</sup> 2013 yılında yayınlanmış olan Türkiye verisinde DM prevalansı %13.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada Türkiye’de toplam diyabet hasta sayısının 6 milyonun üzerinde olduğu ve hastaların %45.5’inin hastalığının farkında olmadığı bulunmuştur.<sup>5</sup>

Diyabetin semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazı durumlarda polifaji ve görmede bulanıklaşmadır. Kronik hiperglisemiye gelişme geriliği ve belirli enfeksiyonlara yatkınlık da eşlik edebilir.<sup>6</sup> Etiyolojisine göre kapsamlı bir sınıflaması olsa da en sık gözlenen formlar tip 1 ve tip 2 diyabettir.<sup>1</sup>

Diyabet çok sayıda komplikasyona neden olan kronik bir hastalıktır. Diyabetin komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hiperglisemi ve hipoglisemi koması gibi akut metabolik komplikasyonlar ile uzun dönem kan glukoz düzeyinin kronik olarak yüksek kalması nedeniyle ortaya çıkan damar hasarlarıdır<sup>7</sup>

Diyabetik retinopati diabetes mellitusun en sık gözlenen mikrovasküler komplikasyonudur ve dünya genelinde önde gelen körlük nedenidir. Diyabet hastalarında ortaya çıkan retinopati erken retinal mikrovasküler disfonksiyon ile

karakterizedir.<sup>8,9</sup> Diyabetik retinopati tek başına ABD’de her yıl yaklaşık 10.000 yeni körlük olgusundan sorumludur.<sup>10</sup>

Diyabetik hastalarda gerçekleştirilmiş çok sayıda çalışmada retinopati varlığı ve şiddeti ile kardiyovasküler hastalık riski arasında korelasyon gösterilmiştir. Bunun yanında retinal mikrovasküler anormallikler renal fonksiyonlarda kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur.<sup>11,12</sup> Erken retinal arter patolojisi bulunan hastalarda hiperglisemi ve majör vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak diyabetik polinöropati gelişim riski daha yüksek bulunmuştur.<sup>13</sup>

Beynin farklı bölgelerine besin ve oksijen desteğinin sağlanabilmesi amacıyla serebral kan akımı dikkatli şekilde regüle edilir. Metabolik mekanizmalar aktif alanlarda kan akımının artmasını sağlar<sup>14,15,16</sup> ve otonöregülasyon mekanizmaları perfüzyon basıncındaki değişikliklere yanıt olarak kan akımını idame ettirir.<sup>17</sup>

Solunum değişikliklerine bağlı olarak parsiyel arteriyel CO<sub>2</sub> basıncında ortaya çıkan değişiklikler serebral kan akımı üzerinde majör rol oynar. PaCO<sub>2</sub>’deki yükselme serebral arteriollerde vazodilatasyona ve sonuç olarak serebral kan akımında artışa neden olur.<sup>18</sup>

Diyabette ortaya çıkan serebral mikroanjiyopati serebrovasküler reaktivitede bozulma olarak dışarı yansiyabilir.<sup>19</sup> Serebrovasküler reaktivitedeki azalma serebral damarların vazodilatasyon kapasitelerinin azaldığı anlamına gelmektedir ve bu durum gelecekte ortaya çıkacak serebrovasküler hastalık ile ilişkilidir.<sup>20</sup> Çeşitli diyabetik hasta popülasyonlarında gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda tip 1<sup>19,21</sup> ve tip 2 diyabet hastalarında<sup>22-25</sup> ve hatta diyabet gelişimi açısından risk taşıyan prediyabetik hastalarda<sup>26</sup> serebrovasküler reaktivitenin bozulduğu gösterilmiştir.

Transkranyal doppler ultrasonografi (TCD), serebrovasküler hemodinami ve serebral damarların akım karakteristiklerine ilişkin göreceli olarak ucuz, invaziv olmayan şekilde ve gerçek zamanlı ölçümler sağlar.<sup>27,28</sup> TCD, akut serebrovasküler olaylar sırasında gerçekleştirilen girişimlere yanıt olarak ortaya çıkan vasküler değişikliklerin izlenmesinde yatak başında gerçekleştirilebilen, uygulaması en kolay

yöntemdir.<sup>28</sup> TCD ile serebral vazomotor reaktiviteyi değerlendirmek amacıyla hiperkapni oluşturmak için kullanılan en eski metodlardan bir tanesi nefes tutmadır.

Bu çalışmada, diyabetik retinopatisi bulunan diabetes mellitus hastalarında, nefes tutma tekniği kullanılarak gerçekleştirilen transkranyal doppler ultrasonografide retinopati evresi ile serebrovasküler reaktivite değişiklikleri arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. TANIM VE TARİHÇE

Diabetes mellitus insülin sekresyonunda, etkilerinde ya da her ikisinde birden ortaya çıkan defektler nedeniyle oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diyabette ortaya çıkan hiperglisemi nedeniyle uzun dönemde gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar başta olmak üzere farklı organlarda hasar, disfonksiyon ve sonuçta yetmezlikler ortaya çıkar.<sup>1</sup> Diyabet karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluğa yol açarak hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olabilir. En sık gözlenen kronik hastalıklardan bir tanesi olan diyabet beklenen yaşam süresinde azalma, komplikasyonlar nedeniyle morbidite artışı ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olarak modern toplumlarda önde gelen halk sağlığı problemlerinden bir tanesi olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>2,3</sup>

Diyabet antik çağlardan bu yana bilinmektedir ve MÖ 1500 yıllarına ait Hindu parşömenlerinde yazılı olarak yer almaktadır. Hindu hekimler idrarın karıncaları çekmesinden dolayı hastalığa madhumeha (ballı idrar) ismini vermişlerdir.<sup>29,30</sup> Yunanca'da "akıp giden" anlamına gelmekte olan diabetes kelimesi ilk kez Kapadokya'lı Aretaeus tarafından kullanılmıştır. 1798 yılında diyabeti diğer diabetes (inspitus) türünden ayırmak amacıyla İngiliz cerrah John Rollo tarafından idrarın tatlı olduğunu belirten Latince mellitus (bal gibi tatlı) terimi kullanılmıştır.<sup>30</sup> İnsülin 1921 yılında Toronto Üniversitesi tarafından keşfedilmiş 1978 yılında itibaren rekombinant DNA teknolojisi ile insan insülini üretilebilir hale gelmiştir. 1990'lı yılların ortalarından itibaren yapısal değişiklikler uygulanarak daha iyi farmakokinetik özelliklere sahip insülin preparatları üretilmiştir.<sup>29</sup> Sülfonamidlerden türetilen sülfonilüreler 1955 yılından itibaren kullanıma girmiştir ve bu sayede 1950'li yıllardan bu yana diyabet tedavisinde oral antidiyabetikler kullanımdadır<sup>31</sup>

### 2.1.2. DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ

Diabetes mellitus tüm toplumlarda görülen bir hastalıktır. 2014 yılı itibariyle tüm dünyada 387 milyon diabetes mellitus hastasının bulunduğu ve bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.<sup>4</sup> Hastalığın prevalansındaki artış asıl olarak hızlı kentleşme, beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve sedanter yaşam nedeniyle ortaya çıkmaktadır.<sup>32</sup> Dünyadaki tüm diabetes mellitus olgularının %77'si az-orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşamaktadır ve hastaların %46.3'ünü henüz tanı konulmamış olgular oluşturmaktadır. 2014 yılında tüm dünyada diabetes mellitus nedeniyle hayatını kaybeden hasta sayısının 5.9 milyon olduğu ve bu hastaların %50'sinin 60 yaş altında oldukları bildirilmiştir.<sup>4</sup> Beslenme ve yaşam tarzındaki yanlışlıklara bağlı olarak son yıllarda çocuklarda ve gençlerde de tip 2 diyabet prevalansı hızla artmaktadır.

Diyabet, direk hasta bakım maliyetlerini arttırarak, kişinin üretkenliğini azaltarak, kronik hastalık nedeniyle iş gücü kaybı ortaya çıkararak ve erken mortaliteye neden olarak ülkeler üzerinde ciddi ekonomik etkiler göstermektedir.<sup>33</sup> Diabetes mellitusun neden olduğu toplam maliyet dünyadaki toplam sağlık harcamalarının %11'ine yani 612 milyar dolara karşılık gelmektedir.<sup>4</sup> ABD'de diabetes mellitusun ülkeye toplam yıllık maliyetinin %72'sinin direk sağlık hizmetleri, %28'inin ise hastalık nedeniyle kişilerin üretkenliğinin azalması ve iş gücü kaybına bağlı olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup>

Türkiye'de diabetes mellitus epidemiyolojisi üzerine iki farklı çalışma gerçekleştirilmiştir. 1997-1998 yıllarında gerçekleştirilmiş olan TURDEP-I çalışmasının sonuçlarına göre tip 2 DM prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur.<sup>34</sup> 2013 yılında yayınlanmış olan TURDEP-II çalışmasında ise DM prevalansının artış göstererek %13.7 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada Türkiye'de toplam diyabet hasta sayısının 6 milyonun üzerinde olduğu ve hastaların %45.5'inin hastalığının farkında olmadığı bulunmuştur.<sup>35</sup>

### **2.1.3. DİABETES MELLİTUS KLİNİĞİ**

Diyabet klinik olarak ortaya çıkana kadar bazı evrelerden geçer. İlk dönem normal glukoz seviyelerinin sağlanabildiği, OGTT yapıldığında anormal yanıtın tesbit edildiği evredir. Bu evreyi açlık glukozu bozukluğu veya OGTT ile bozulmuş glukoz toleransı görülen evre izler. Diyabet geliştiğinde ise açlık hiperglisemisi ve/veya glukoz tolerans bozukluğu görülebilir.<sup>36</sup>

Belirgin hipergliseminin semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazı durumlarda polifaji ve görmede bulanıklaşmadır. Kronik hiperglisemiye gelişme geriliği ve belirli enfeksiyonlara yatkınlık da eşlik edebilir. Kontrol altında olmayan diyabetin akut, hayatı tehdit eden sonuçları ketoasidozla birlikte hiperglisemi ya da nonketotik hiperozmolar sendromdur<sup>6</sup>.

### **2.1.4. DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ**

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir.<sup>37</sup>

Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.<sup>37</sup> Amerikan Diyabet Birliği'nin son diyabet tanı kriterleri tablo 1'de verilmiştir.



**Tablo 1.** Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri<sup>1</sup>

HbA1c $\geq$ %6.5; DCCT tayinine standardize edilmiş ve NGSP sertifikasyonuna sahip bir metod kullanmakta olan bir laboratuvarında gerçekleştirilmelidir
veya
Açlık kan glukozu $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l); açlıktan kasıt, en az 8 saat süre ile gıda almama durumudur*
veya
OGTT sırasında 2 saat plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l); test Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı şekilde suda çözünmüş 75 g anhidroz glukoz eşdeğeri içeren glukoz yükü ile gerçekleştirilmelidir
veya
Klasik hiperglisemi semptomları ya da hiperglisemik kriz mevcut olan bir hastada random plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)

\*Hipergliseminin kesin olmadığı durumda 1-3. kriterler tekrarlayan testlerle doğrulanmalıdır

**Tablo 2.** Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri<sup>37</sup>

	Aşkar DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG+IGT	DM riski yüksek
<b>APG (<math>\geq</math>8 st açlıkta)</b>	$\geq$ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
<b>OGTT 2.stPG (75 g glukoz)</b>	$\geq$ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
<b>Rastgele PG</b>	$\geq$ 200 mg/dl + Diyabet Semptomları	-	-	-	-
<b>HbA1c***</b>	$\geq$ %6.5 ( $\geq$ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

(\*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'izole IFG', 'izole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (\*\*)2006 yılı WHO/IDF Raporundanormal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (\*\*\*)Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

### 2.1.5. DİABETES MELLİTUS SINIFLAMASI

Diabetes mellitus sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Bir hastayı spesifik bir diyabet alt tipine dahil etmek sıklıkla tanı anında var olan durumuna göre gerçekleştirilir ve diyabetik hastaların çoğu kolaylıkla bir alt sınıfa dahil edilemezler. Örneğin gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan bir hastada doğum sonrası kan glukoz düzeyi yüksekliği devam edebilir ve kişi tip 2 diyabet tanısı alabilir. En sık gözlenen diyabet formları tip 1 ve tip 2 diyabetir.<sup>1,37</sup> Etiyolojisine göre Diabetes Mellitus sınıflaması tablo 2'de verilmiştir.

#### 2.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin (ağz kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Tip 1 diyabet hastaları diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkındır.<sup>37</sup>

Tip 1 diyabette immün hasarın belirteci olan otoantikörler adacık hücre antikörleri, insülin otoantikörleri, glutamik asit dekarboksilaz otoantikörleri, tirozin fosfataz IA-2 ve çinko taşıyıcı protein 8 otoantikörleridir.<sup>38</sup> Bu otoantikörlerin bir ya da birkaçının tanı anında hastaların % 90'ında mevcut olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup> Hastaların %10 kadarında ise non-otoimmün (Tip 1B) b-hücre yıkımı söz konusudur.

**Tablo 3.** Etiyolojisine göre Diabates Mellitus sınıflaması<sup>1</sup>

<b>I. Tip 1 diyabet</b> (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan $\beta$ -hücre yıkımı vardır.) A. İmmün aracıli İdiyopatik	
<b>II. Tip 2 diyabet</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
<b>III. Diğer spesifik alt tipler</b>	
<b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b> <ol style="list-style-type: none"><li>12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)</li><li>7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li><li>20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)</li><li>13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li><li>17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)</li><li>2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li><li>Mitokondriyal DNA</li><li>Diğerleri</li></ol>	<b>B. İnsülin etkisindeki genetik defektler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>Tip A insülin direnci</li><li>Leprechaunism</li><li>Lipoatrofik diyabet</li><li>Rabson-Mendenhall sendromu</li><li>Diğerleri</li></ol>
<b>C. Ekzokrin Pankreas hastalıkları</b> <ol style="list-style-type: none"><li>Pankreatit</li><li>Travma/pankreatektomi</li><li>Neoplazi</li><li>Hemokromatoz</li><li>Kistik fibroz</li><li>Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>Diğerleri</li></ol>	<b>D. Endokrinopatiler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>Akromegali</li><li>Cushing sendromu</li><li>Glukagonoma</li><li>Feokromositoma</li><li>Hipertiroidi</li><li>Somatostatinoma</li><li>Aldosteronoma</li><li>Diğerleri</li></ol>
<b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b> <ol style="list-style-type: none"><li>Atipik anti-psikotikler</li><li>Anti-viral ilaçlar</li><li><math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li><li>Diazoksid</li><li>Fenitoin</li><li>Glukokortikoidler</li><li><math>\alpha</math>-İnterferon</li><li>Nikotinik asit</li><li>Pentamidin</li><li>Proteaz inhibitörleri</li><li>Tiyazid grubu diüretikler</li><li>Tiroid hormonu</li><li>Vacor</li><li>Diğerleri (post transplant diyabet)</li></ol>	<b>F. Enfeksiyonlar</b> <ol style="list-style-type: none"><li>Konjenital rubella</li><li>Sitomegalovirus</li><li>Diğerleri</li></ol>
<b>H. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b> <ol style="list-style-type: none"><li>Anti-insülin reseptör antikorları</li><li>"Stiff-man" sendromu</li><li>Diğerleri</li></ol>	<b>G. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar</b> <ol style="list-style-type: none"><li>Alström sendromu</li><li>Down sendromu</li><li>Friedreich tipi ataksi</li><li>Huntington koresi</li><li>Klinefelter sendromu</li><li>Laurence-Moon-Biedl sendromu</li><li>Miyotonik distrofi</li><li>Porfira</li><li>Prader-Willi sendromu</li><li>Turner sendromu</li><li>Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li><li>Diğerleri</li></ol>
<b>IV. Gestasyonel diyabet</b> Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	

### **Tip 1A Diabetes Mellitus**

Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici  $\beta$ -hücre hasarı başlar.  $\beta$ -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur.<sup>37</sup>

### **Tip 1B Diabetes Mellitus**

Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz.<sup>37</sup>

### **2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus**

Önceleri insüline bağımlı olmayan diyabet, yetişkin başlangıçlı diyabet terimleri kullanılan bu tipte; insülin rezistansı ve rölatif bir insülin eksikliği vardır. Spesifik etyoloji bilinmese de bu tip diyabette, beta hücrelerinin otoimmün yıkımı yoktur. Heterojen bir hastalık olan insüline bağımlı olmayan diyabetin patogenezinin, beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretim artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur.<sup>40</sup>

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır.<sup>37</sup>

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Down fenomeni) sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya

hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.<sup>37</sup>

Evrer Tipler	Normoglisemi	Hiperglisemi			
	Normal glukoz regülasyonu	Bozulmuş glukoz toleransı ya da Bozulmuş açlık glukozu (Prediyabet)	Diabetes mellitus		
			İnsülin gerektirmeyen	Kontrol için insülin gerektiren	Hayatta kalım için insülin gerektiren
Tip 1	←				→
Tip 2	←			→	
Diğer spesifik tipler	←			→	
Gestasyonel diyabet	←			→	

**Şekil 1.** Glisemi bozuklukları; etiyolojik formlar ve evreler (Şekil referans 1'den uyarlanmıştır)

### **Tip 2 diyabet risk faktörleri**<sup>41</sup>

40 yaş üzerinde olup aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçı bulunan kişiler diyabet açısından risklidir.

- ◆ Ailede diyabet hikayesi
- ◆ Yüksek riskli etnik grup mensubu
- ◆ Prediyabet
- ◆ Hipertansiyon
- ◆ HDL kolesterol < 40 mg/dL ve trigliserid > 250 mg/dL
- ◆ Kardiyovasküler hastalık
- ◆ Fazla kilo veya obezite
- ◆ Polikistik over sendromu (PCOS)
- ◆ Gestasyonel diyabet hikayesi
- ◆ 4 kilonun üzerinde bebek doğurma öyküsü
- ◆ İnsülin direnci ile ilişkili durumlar (akantozis nigrikans, non-alkolik steatohepatit)
- ◆ Şizofreni

- ◆ Bazı atipik antipsikotik ve antidepresan ilaçların kullanımı
- ◆ Fiziksel inaktivite
- ◆ Solid organ (özellikle böbrek) transplantasyonu yapılmış olan kişiler

## 2.1.6. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hiperglisemi ve hipoglisemi koması gibi akut metabolik komplikasyonlar ile uzun dönem kan glukoz düzeyinin kronik olarak yüksek kalması nedeniyle ortaya çıkan damar hasarlarıdır.<sup>7</sup>

### 2.1.6.1. Diyabetin akut komplikasyonları

Takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller mortalite nedeni olabilmektedir.

Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir.<sup>37</sup>

- ◆ Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- ◆ Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- ◆ Laktik asidoz (LA)
- ◆ Hipoglisemi

DKA ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir. Keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez.<sup>37</sup>

LA, ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla

hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve OAD) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar.<sup>37</sup>

### **2.1.6.2. Diyabetin kronik komplikasyonları**

Diyabetik hastalarda normal popülasyona kıyasla daha yüksek oranda körlük, nöropati, kardiyak iskemi, strok ve ani kardiyak ölüm ortaya çıkmaktadır. Diyabeti saptamak için çok sayıda tarama metodu mevcut olsa da dünya genelinde çok sayıda hasta zamanında tanı alamaz ve komplikasyonlar ortaya çıkar.<sup>42</sup> Kronik damar komplikasyonları küçük damarlarda patoloji ortaya çıkan mikrovasküler ve büyük damarların hasar gördüğü makrovasküler komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar, retinopati, nefropati ve nöropatiyi içermektedir. Makrovasküler komplikasyonlar ise, miyokardiyal enfarktüsle sonuçlanan kardiovasküler hastalıkları, strok ile sonuçlanan serebrovasküler hastalıkları ve periferik arter hastalıklarını içerir.<sup>7</sup>

#### **Makrovasküler komplikasyonlar**

Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır.<sup>43</sup> Bu hastalık koroner, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı riskini 4 kata kadar arttırmaktadır.<sup>44</sup> 1970 yılında yayınlanmış olan Framingham çalışmasında; 20 yıllık takip sonrasında aterosklerotik kardiovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat arttığını göstermiştir.<sup>45</sup> Diyabet hastalarının %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetli hastalarda ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır.<sup>37</sup> Diyabetik hastalarda kardiovasküler olaylardaki artışın nedeni olan fizyopatolojik bağlantılar son derece karmaşık bir yapıya sahiptir ve tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>45</sup>

Diyabet, serebrovasküler olay için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Uzun süreli tedavi edilmemiş DM mikroanjyopati, doku hipoksisi ve iskemik lezyonlara neden olur, strok riskini arttır ve iskemi sonrası doku hasarını kötüleştirir. Diyabetik hastalarda

serebrovasküler olaylar diyabetik olmayan kişilere kıyasla 2-6 kat daha sıktır ve morbiditesi daha yüksektir. Hastalar, koroner ve serebral damarlarda ileri ateroskleroz, vazokonstriktörlere artmış vasküler yanıt, vazodilatörlere azalmış vasküler yanıt ve de serebral kan akımının otoregülasyonunda bozulma gösterirler.<sup>46</sup>

### **Risk faktörleri**<sup>37</sup>

Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca HT, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte <55 yaş, kadında <65 yaş KVH olması) ve obezite (özellikle santral obezite) diğer önemli risk faktörleridir.

Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir:

- ◆ Yaşı  $\geq 45$  olan erkek ve  $\geq 50$  olan kadın diyabetliler
- ◆ Ayrıca yaşı <45 olan erkek ve <50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:
  - Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
  - Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
  - KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebro vasküler olay)
  - Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol >200 mg/dl veya kan basıncı >180 mmHg)
  - Diyabet süresi uzun (>15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler



**Tablo 4.** Tip 2 diyabet risk anketi<sup>37</sup>

<b>Tip 2 Diyabet Risk Anketi</b>
1. Yaş 0 puan: <45 yaş 2 puan: 45-54 yaş 3 puan: 55-64 yaş 4 puan: >64 yaş
2. Beden kitle indeksi (BKİ) 0 puan: <25 kg/m <sup>2</sup> 1 puan: 25-30 kg/m <sup>2</sup> 3 puan: >30 kg/m <sup>2</sup>
3. Bel çevresi ERKEK / KADIN 0 puan: <94 cm / <80 cm 3 puan: 94-102 cm / 80-88 cm 4 puan: >102 cm / >88 cm
4. Ekseri günlerde işte veya boş zamanlarınızda çoğunlukla günde en az 30 dk egzersiz yapıyor musunuz? 0 puan: Evet 2 puan: Hayır
5. Hangi sıklıkta sebze-meyve tüketiyorsunuz? 0 puan: Her gün 1 puan: Her gün değil
6. Kan basıncı yüksekliği için hiç ilaç kullandınız mı veya sizde yüksek tansiyon bulundu mu? 0 puan: Hayır 2 puan: Evet
7. Daha önce (check-up, hastalık veya gebelik sırasında) kan şekerinizin yüksek veya sınırda olduğu söylendi mi? 0 puan: Hayır 5 puan: Evet
8. Aile bireylerinizden herhangi birinde diyabet tanısı konulmuş muydu? 0 puan: Hayır 3 puan: Evet, amca, hala, dayı, teyze, kuzen ya da yeğen (ikinci derece yakınlarda) 5 puan: Evet, biyolojik baba ya da anne, kardeşler, ya da çocuğunuzda (Birinci derece yakınlarda)

**Tablo 5.** Diyabet Risk Skoru<sup>37</sup>

<b>Toplam skor</b>	<b>Risk derecesi</b>	<b>10 yıllık risk</b>
<7	Düşük	%1 (1/100)
7-11	Hafif	%4 (1/25)
12-14	Orta	%16 (1/6)
15-20	Yüksek	%33 (1/3)
>20	Çok yüksek	%50 (1/2)

### **Mikrovasküler komplikasyonlar**

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları uzun dönemde küçük damarlar üzerine ortaya çıkan etkiler nedeniyle oluşan retinopati, nefropati ve nöropatiyi içermektedir.<sup>47</sup> Güncel tedavi yaklaşımlarının gündeme gelmesine karşın diyabet; yeni ortaya çıkan körlük, son dönem böbrek yetersizliği ve ayak ampütasyonu gibi durumların birincil nedeni olmaya devam etmekte, bu komplikasyonlar diyabetik bireylerde morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Bunun yanında diyabet ile ilişkili komplikasyonlar tedavi maliyetlerinde önemli oranda artışa yol açmaktadır.<sup>48</sup>

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) sık yol açan nedenlerden bir tanesidir.<sup>49</sup> Diyabetik nefropati; patolojik seviyede üriner albumin ekskresyonu, diyabetik glomerüler lezyonlar ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile karakterize bir durumdur.<sup>50</sup>

Nöropati diyabet hastalarında en sık görülen uzun dönem komplikasyonlardan bir tanesidir ve ayak ülserleri için asıl başlatıcı faktördür. Tip 2 diyabeti bulunan 2368 hastanın katıldığı BARI 2D çalışmasında diyabetik periferik nöropati prevalansı %51 olarak bulunmuştur.<sup>51</sup> Diyabetik nöropatide periferik sinir sistemi üzerine odaklanılmış olsa da yakın geçmişte nöropatinin medulla spinalis ve beyni etkilediği gösterilmiştir.<sup>52,53</sup> Nöropati; yara iyileşmesinde bozulma, erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler disfonksiyon için majör faktördür.

### **Diabetes mellitus hastalarında vasküler komplikasyonların patofizyolojisi**

Tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler riskler anlamlı şekilde artmıştır.<sup>54</sup> Hiperglisemi, insülin direnci, hiperlipidemi ve hiperhomosisteinemi diyabetin önemli

patofizyolojik bileşenleridir ve çeşitli yollarla endotel/vasküler disfonksiyona neden olurlar.<sup>55</sup> Endotel disfonksiyonu diyabetik vasküler hastalığın erken bir belirtecidir ve kardiyovasküler riskin bağımsız bir prediktörüdür.<sup>54</sup>

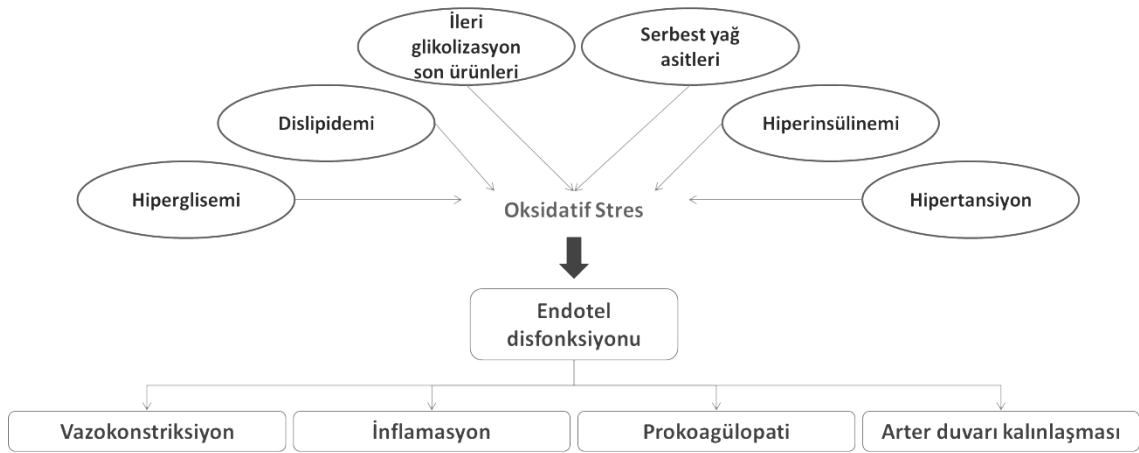
Diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları asıl olarak uzun süreli hiperglisemiye ve eşlik eden arteryel hipertansiyon, dislipidemi ve genetik yatkınlık gibi risk faktörlerine bağlı olarak ortaya çıkarlar. Glukozun olumsuz etkileri klinik diyabet tanısı için gerekli sınırın altındayken başlar. Bu durum; pre-diyabet, diyabet ve kardiyovasküler risk olarak devam eden “glisemik süreç” konsepti ile açıklanır<sup>56</sup>.

Vasküler patolojiyi başlatan tetikleyici etken, yüksek glukoz konsantrasyonlarının nitrik oksit (NO) ile serbest oksijen radikalleri (ROS) arasındaki dengeyi bozması ve sonuç olarak endotel disfonksiyonu ortaya çıkarmasıdır. Hiperglisemi ile uyarılan süperoksit anyonu üretimi nitrik oksidi güçlü bir oksidan madde olan ve fosfolipid membranlardan kolayca geçebilen peroksinitrite dönüştürür.<sup>56</sup> Bunun yanında sürekli oksidan stresin endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin etkisini azalttığı ve NO üretimini engellediğine dair kanıtlar da mevcuttur.<sup>57</sup>

Serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminin, yüksek glukoz düzeyleri ve diyabetin vasküler komplikasyonlarının ortaya çıkmasında majör rol oynayan biyokimyasal yollar ile nedensel ilişkisinin bulunduğu kabul edilmektedir. Gerçekten de hiperglisemi tarafından tetiklenen ROS üretimi; polyol ve heksozamin akışını, ileri glikolizasyon son ürünlerini, protein kinaz C aktivasyonunu ve NF-kB-aracılı vasküler inflamasyonu uyarır.<sup>56</sup>

Serbest oksijen radikallerinin yanında diyabetik hastalarda vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 ve von Willebrand faktör (vWF) gibi endotel fonksiyonlarına ilişkin çeşitli biyomarkerlar ile C-reaktif protein (CRP) ve tümör nekrozis faktör (TNF- $\alpha$ ) gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin patolojik düzeyde arttığı gösterilmiştir. Bunlara ek olarak hasarlanmış endotel; vazokonstriksiyon, düz kas hücre proliferasyonu, koagülasyon bozuklukları, lökosit agregasyonu, tromboz ve vasküler inflamasyon ortaya çıkmasına neden olur. Tüm bu faktörler birlikte ateroskleroza predispozisyon oluşturur.<sup>57</sup>

Bu hastalarda inflamasyon ve oksidatif strese neden olan çok sayıda risk faktörünün bulunmasından dolayı bu hastalarda tek bir metabolik problemi hedefleyen terapötik yaklaşımlar kardiyovasküler komplikasyonları önlemekte yeterli olmamaktadır. Kardiyovasküler risk faktörleri bulunan diyabetik hastalarda hiperglisemi, oksidatif stres, inflamasyon ve insülin direncini eş zamanlı hedefleyen yaklaşımlar diyabetik vaskülopatinin önüne geçmek için gerekli olabilir.<sup>58</sup>



**Şekil 2.** Tip 2 diyabette endotel disfonksiyonunun patogenezi ve sonuçları<sup>54</sup>

### 2.1.7. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati diabetes mellitusun en sık gözlenen mikrovasküler komplikasyonudur ve dünya genelinde önde gelen körlük nedenidir. Diyabet hastalarında ortaya çıkan retinopati erken retinal mikrovasküler disfonksiyon ile karakterizedir.<sup>8,9</sup> Diyabetik retinopati tek başına ABD’de her yıl yaklaşık 10.000 yeni körlük olgusundan sorumludur.<sup>10</sup> Dünya sağlık örgütü dünyadaki toplam 37 milyon körlük olgusunun %4.8’inden diyabetik retinopatinin sorumlu olduğunu tahmin etmektedir.<sup>16</sup> Değişken derecede tutulum düzeylerine karşın diyabetik olmayan popülasyona oranla 25 kat fazla legal körlük oranı mevcuttur.<sup>59</sup> Retinopati ve diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişimi hiperglisemi şiddeti ile süresine bağlıdır ve tip 1 diyabette tanıdan sonraki 20 yıl içerisinde hastaların çoğunda retinopati kanıtına rastlanmaktadır.<sup>60</sup> Tip 2 diyabet hastalarında klinik tanıdan en az 7 yıl önce

retinopatinin başladığına dair kanıtlar mevcuttur.<sup>10</sup> Tip 1 diyabetli hastaların neredeyse tamamında, tip 2 diyabet hastalarında ise diyabet tanısı aldıktan sonra 20 yıl hayatta kalanların %77'sinde retinopati gelişmektedir.<sup>16</sup> Retinopati, ilerleyici görme kaybı ve körlüğe neden olarak hastaların yaşam kalitesini düşürür.<sup>61</sup>

Görme bozukluğunun en önemli nedeni, makula ödemi ve proliferatif retinopatiye bağlı komplikasyonlardır. Diabete bağlı retinopatinin ortaya çıkmasında en önemli faktör hastalığın süresidir. Uzun süre devam eden hiperglisemi ile vasküler endotelial hasar gelişmekte ve böbrek hastalığı, sistemik hipertansiyon, gebelik ve hiperlipidemi gibi metabolik faktörler ile hızlanmaktadır. Diabetik retinopatinin tedavi yönetiminde öncelikle kan şekerinin düzenlenmesi ve risk faktörlerinin kontrol altına alınması gereklidir.<sup>59</sup>

Retinopati gelişiminde ortaya atılmış çok sayıda patolojik mekanizma mevcuttur. Retinopati patogeneğinde önce nöral ve glial dokuların değişikliği daha sonra vasküler değişiklikler oluşur. Glikozilasyon ve hipoksi sonucu retinal dokuda, mikroçevrede patolojik sinyal değişiklikleri başlar. Lokal vasküler endotelial büyüme faktörü (VGEF) ve bazı sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$  vs) salınımı artar, oksidatif sistem aktivasyonu oluşur. Kronik inflamatuvar sürecin eşlik ettiği hiperglisemik ortam kapiller perisit kaybı, endotel hücre proliferasyonu ve bunun sonucu oluşan mikrovasküler akımda azalma, mikrovasküler oklüzyonlar, retinal iskemi, vasküler permeabilite artışı oluşur. İlerleyen süreçte anormal vasküler sızıntı sonucu retinada anormal lipid birikimleri, sert eksudalar, patolojik neovaskülarizasyon, hemoraji, skarlaşma ve retinal ayrılma ile sonuçlanır. Spesifik bir durum olan maküla ödemi en çok görme kaybı oluşturan nedendir. Maküla ödemi maküla etrafındaki vasküler yapılarıdaki ödem, inflamatuvar değişiklikler ve permeabilite artışı, ekstraselüler mesafeye anormal sıvı sızıntısı ile karakterizedir. T2DM'ta daha sık görülür ve retinopatinin herhangi bir evresinde oluşabilir.<sup>62</sup>

**Tablo 6.** Diyabetik retinopati patofizyolojisinde rol oynayan durumlar<sup>10,63</sup>

Polyol yolağı
Nonenzimatik protein glikozilasyonu
Protein kinaz C aktivasyonu
Hemodinamik değişiklikler
Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi
Sublinik inflamasyon
Oksidatif stres
Büyüme faktörleri
Karbonik anhidraz
Retinal nörodejenerasyon

Diyabetik hastalarda gerçekleştirilmiş çok sayıda çalışmada retinopati varlığı ve şiddeti ile kardiyovasküler hastalık riski arasında korelasyon gösterilmiştir. Bunun yanında retinal mikrovasküler anormallikler renal fonksiyonlarda kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur.<sup>11,12</sup> Erken retinal arter patolojisi bulunan hastalarda hiperglisemi ve majör vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak diyabetik polinöropati gelişim riski daha yüksek bulunmuştur.<sup>13</sup>

Retina ve beyindeki mikrovasküler sistemler aterosklerotik, hemodinamik ve diğer metabolik faktörlerden etkilenirler. Popülasyon tabanlı epidemiyolojik çalışmalar arteriyovenöz çentiklenmeler, mikroanevrizmalar ve hemorajiler gibi retinal mikrovasküler anormalliklerin strok ve serebral beyaz cevher lezyonları gelişimi riskini arttırdığını göstermişlerdir. Diyabet hastalarının hem retina hem de beyinde mikrovasküler lezyon gelişimi açısından risk altında oldukları bilinmektedir. Bu nedenle diyabeti olan hastalarda, hasta olmayan kişilere kıyasla retinal ve serebral mikrovasküler lezyonlar arasında daha kuvvetli bir ilişki olduğunu düşünmek mantıklıdır.<sup>64</sup>

Gerçekleştirilmiş bir çalışmada strok öyküsü bulunmayan orta yaş bireylerde başlangıçta saptanan retinal mikrovasküler patolojilerin uzun dönemde MR görüntüleme ile saptanan sublinik serebrovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Retinopati belirtilerinin var olması serebral enfarkt riskini 2 kat, lakuner enfarkt riskini ise 3 kat arttırmıştır. Retinal arteriovenöz kırılma saptanan hastalarda

sadece beyin enfarktı riski değil, beraberinde beyaz cevher lezyonu gelişme riski de iki kat yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen bulgular retinal mikrovasküler patolojilerin 10 yılın üzerinde bir süre içerisinde iskemik beyin değişikliklerinin öngörülmesinde faydalı olabileceği üzerine kanıtlar sunmuştur.<sup>65</sup> Bunun yanında Petitti ve Bhatt gerçekleştirdikleri çalışmada retinopatinin diyabetik hastalarda iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>66</sup>

Toplumlarda ateroskleroz riski çalışmasında (ARIC) retinal mikrovasküler anormalliklerin ve yaygın arteriyolar daralmanın klinik strok insidansında artış ile MR görüntüleme de saptanan subklinik serebral enfarkt ve beyaz cevher lezyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>67</sup> Benzer şekilde epidemiyolojik çalışmalar şiddetli retinopatisi bulunan hastaların koroner arter hastalığından ölüm risklerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu bağlamda koroner arter baypas grefti uygulanan hastalarda diyabetik retinopatinin sağ kalım üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmada şiddetli retinopatisi olan hastaların uzun dönem sonuçlarının daha olumsuz olduğu gösterilmiştir.<sup>68</sup>

Retinopatinin altında yatan patofizyolojik süreçler, beyinde iskemik serebral küçük damar hastalığı gelişiminde rol oynayan süreçleri yansıtır olabilir. Genel olarak hipertansiyon ve diyabete bağlı olarak ortaya çıkan retinal hipoksiden kaynaklanan kan-retina bariyerindeki bozulmanın retinal mikroanjyopati patogenezinde merkezi bir rol oynadığı kabul edilir. Kan-retina bariyeri, kan-beyin bariyerinin analogu olarak düşünülebilir. Bu bağlamda kan-beyin bariyerinin bozulması serebral mikroanjyopati patogenezinde anahtar rol oynuyor olabilir.<sup>65</sup>

Serebral mikrovasküler hastalığın erken tanınması, ileride ortaya çıkacak serebrovasküler hasarın önlenmesi için kritik öneme sahiptir ancak en erken mikrovasküler patolojiler MR görüntüleme de saptanabildikleri zaman fark edilebilirler. O nedenle serebral küçük damar hasarını MR görüntüleme de beyin hasarının ortaya çıkışından önce öngörülebilmesini sağlayacak metodların belirlenmesi önemlidir. Nörogörüntüleme de vasküler değişiklikleri raporlama standartlarında (STRIVE) belirtildiği şekilde geleneksel MR görüntüleme en tipik olarak semptomatik küçük subkortikal enfarktlar, subklinik lakünler, beyaz cevher hiperintensiteleri ve serebral

mikro kanamalar olmak üzere serebral küçük damar hastalığının belirgin formlarını gösterebilir.<sup>69</sup>

Retina damarları ile serebral damarlar aynı embriyolojik kökeni, anatomik altyapıyı ve fizyolojik özellikleri paylaşırlar.<sup>65,70,71</sup> Bu nedenle retina damarlarında ortaya çıkan patolojik değişiklikler hastalarda beyinde ortaya çıkan benzer mikroanjiyopatik süreçleri yansıtabilir. Bu konsepti destekleyecek şekilde çeşitli MR görüntüleme çalışmalarında retinal mikrovasküler patolojiler ile iskemik serebrovasküler lezyonlar arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Retina, serebrovasküler hastalıkların mikrovasküler etiolojisini araştırmak için kolay ulaşılabilen, invaziv olmayan özgün bir değerlendirme yöntemi sunar ve tüm bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda retinal mikrovasküler patolojiler, radyolojik ve klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce serebral küçük damar hastalığının erken dönemde öngörülmesinde sensitif bir araç olarak değerlendirilebilir.<sup>65</sup>

### **Retinopati taraması**<sup>37</sup>

1. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır.
2. Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır.

### **Retinopatinin klinik değerlendirmesi**<sup>37</sup>

Dilate edilmiş pupillalarda indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir.

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar
2. Pre-proliferatif retinopati: Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
3. Proliferatif retinopati: Neovaskülarizasyon (Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.)
4. Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir.



**Tablo 7.** Tip 2 diyabetli hastalarda retinopati değerlendirmesi<sup>37</sup>

<b>Rutin izlem yöntemleri</b>	<b>Oftalmoloğa sevk</b>	<b>Acil oftalmoloji konsültasyonu</b>
<p><b>Göz dibi incelemesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Tanı sırasında</li><li>– Daha sonra yılda bir kez</li></ul> <p><b>Rutin görme keskinliği testleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– eğitimli personel tarafından uygun cihaz ile çekilecek retina fotoğrafı ile de takip yapılabilir.</li></ul>	<p><b>I. Makülopati bulguları varsa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Fovea merkezinden bir disk çapı mesafede eksüda veya retina kalınlaşması</li><li>– Maküla içinde halka şeklinde veya grup eksüdalar bulunması<sup>1</sup></li><li>– Fovea merkezinden bir disk çapı mesafede anevrizma veya kanama nedeniyle en iyi görme keskinliğinin 6/12 veya daha düşük bulunması</li></ul> <p><b>II. Pre-proliferatif retinopati bulguları varsa:<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Venöz boncuklanma</li><li>– Venöz halka veya reduplikasyon,</li><li>– İntraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA)</li><li>– Çok sayıda derin, yuvarlak veya leke şeklinde kanamalar</li></ul> <p><b>III. Görme keskinliğinde açıklanamayan düşme olması</b></p>	<p><b>Aşağıdaki durumlarda oftalmolog tarafından acil muayene gerekir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Ani görme kaybı</li><li>– Rubeosis iridis</li><li>– Pre-retinal ve vitre kanaması</li><li>– Retina dekolmanı</li><li>– Yeni damar oluşumları</li></ul>

<sup>1</sup>Burada merkezi fovea olan ve çapı optik diskin temporal kenarı ile fovea arasında olan daire maküla olarak tanımlanmıştır.

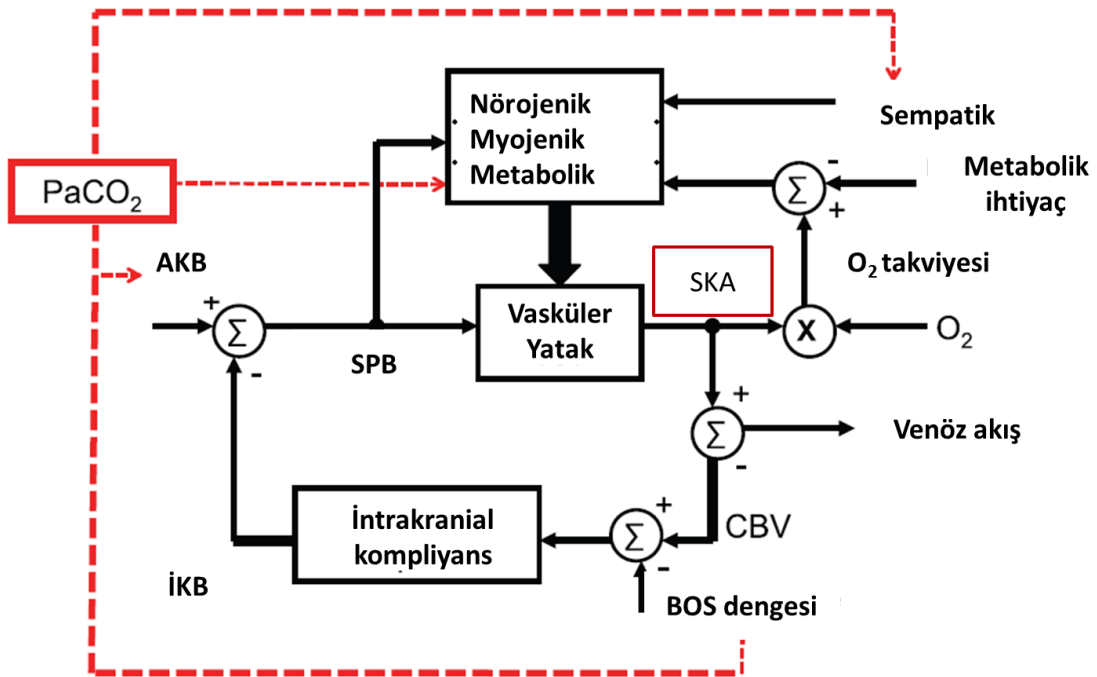
<sup>2</sup>Atılmış pamuk görüntüsü pre-proliferatif retinopatiyi göstermez.

## 2.2. SEREBROVASKÜLER REAKTİVİTE

Beynin farklı bölgelerine besin ve oksijen desteğinin sağlanabilmesi amacıyla serebral kan akımı dikkatli şekilde regüle edilir. Metabolik mekanizmalar aktif alanlarda kan akımının artmasını sağlar<sup>14,15,16</sup> ve otoregülasyon mekanizmaları perfüzyon basıncındaki değişikliklere yanıt olarak kan akımını idame ettirir.<sup>17</sup> Bunların yanında serebral vasküler yapılar karbondioksit ve hipoksiye de yanıt verirler.<sup>72,73</sup> Bu farklı

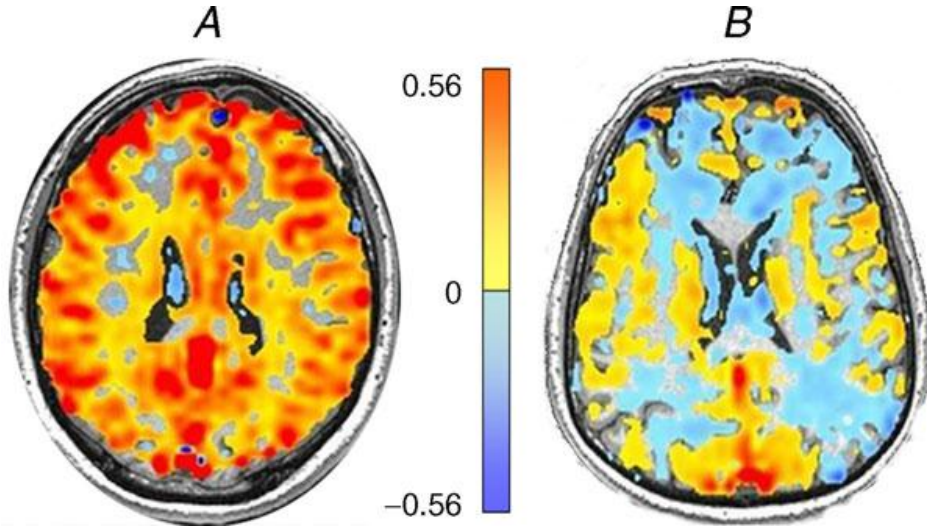
faktörlerin etkileşimleri serebral kan akımının dağılımının düzenlenmesinde ortak rol alır.<sup>74</sup>

Solunum değişikliklerine bağlı olarak parsiyel arteryel CO<sub>2</sub> basıncında ortaya çıkan değişiklikler serebral kan akımı üzerinde majör rol oynar. PaCO<sub>2</sub>'deki yükselme serebral arteriollerde vazodilatasyona ve sonuç olarak serebral kan akımında artışa neden olur. Buna karşılık PaCO<sub>2</sub>'deki düşüş vazokonstriksiyon sonucunda kan akımının azalmasına neden olur. Parsiyel arteryel CO<sub>2</sub> basıncında meydana gelen değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkan serebral kan akımı dağılımına serebrovasküler reaktivite ismi verilir. Bu mekanizma hayati bir homeostatik fonksiyondur ve santral pH'ı düzenleyerek solunum merkezinin kemoreseptör uyarımını etkiler. Serebral damarların PaCO<sub>2</sub>'den önemli derecede etkilendikleri iyi şekilde tanımlanmıştır. CO<sub>2</sub> seviyesindeki artış tüm serebral damarların düz kaslarında gevşemeye neden olur.<sup>18</sup>



**Şekil 3.** Serebral kan akımını kontrol eden faktörler. Kırmızı alanlar paCO<sub>2</sub>'nin dolaylı ya da direk serebral kan akımını etkileyebileceği noktaları işaret etmektedir. AKB; Arteriyel kan basıncı, İKB; İntrakranial basıncı, BOS; Beyin omurilik sıvısı, SPB; Serebral perfüzyon basıncı, SKA; Serebral kan akımı (Referans 18'den uyarlanmıştır)

Araştırıcıların serebral kan akımı regülasyonunu ve dağılımını çalışmalarının bir yöntemi, sistemi vazoaktif stimuluslar ile uyararak ve sonucu gözlemlemektir. Örneğın vazoaktif ajan olarak CO<sub>2</sub>'nin kullanıldığı ve TCD ile serebral kan akımının değerlendirildiği çalışmalarda ana serebral arterler arasında serebrovasküler reaktivitenin farklı olduğu gösterilmiştir.<sup>75,75</sup> şekil 4'de kan oksijen seviyesi bağımlı MR görüntülemelerinden elde edilen serebrovasküler reaktivite haritaları görülmektedir.



**şekil 4.** Örnek serebrovasküler reaktivite haritası. A. Sağlıklı bireyde elde edilen vazomotor reaktivite haritası B. Moya moya hastalığı bulunan bir bireyde elde edilen serebrovasküler reaktivite haritası. Her iki kişide de hiperkapnik stimulusun aynı olmasına rağmen hasta bireyde kan akışındaki değişikliklerin dağılımı sağlıklı bireye göre vazomotor reaktivitenin azaldığını göstermektedir

Serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmek amacıyla 3 tip vazodilatör uyarı kullanılmaktadır;<sup>74</sup>

1. Ortalama arteryel kan basıncında geçici düşüş sağlanması
2. Ekzojen bir kimyasal enjeksiyonu (örn. Asetazolamid)
3. PaCO<sub>2</sub> yükselmesi sağlanması

Vazodilatör ajan olarak karbondioksitin çeşitli avantajları mevcuttur. PaCO<sub>2</sub>'deki yükselme serebral kan akımını %3 ya da daha fazla artırır<sup>77</sup> ve intravenöz asetazolamid uygulamasının aksine invaziv olmayan yolla uygulanır.<sup>74</sup> End-tidal PaCO<sub>2</sub>'nin 40-50 mmHg arasında tutulduğu orta dereceli hiperkapni bilinci yerinde hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Bunlara ek olarak CO<sub>2</sub> uygulaması yoğun bakım hastalarında ve uzun süre uygulandığı durumda dahi güvenlidir.<sup>74</sup>

Damar çapı strok sonlanımının belirleyicilerinden bir tanesidir ve dokulara yeterli kan akımının ulaştırılabilmesini sağlamayı amaçlayan çok sayıda mekanizma tarafından kontrol edilir. Bu mekanizmalar nitrik oksid sentaz tarafından NO sentezini, vasküler düz kas hiperpolarizasyonuna neden olan kalsiyum kanallarının aktivasyonunu ve adenilat siklazın beta adrenerjik uyarımını içerir. Diabetes mellitus bu dilatör yollarda değişikliklere neden olur ve serebrovasküler reaktivitenin bozulması ile strok patogeneze katkıda bulunur.<sup>78</sup>

Diyabetik hastalarda endotel bağımlı relaksasyon mekanizmaları bozulmuştur. Bu durumun nedeni oksidatif stres artışına, NO sentez ve dağılımında bozulmaya, vasküler düz kas iyon kanallarında bozulmaya ve de Rho-kinaz aktivitesinin inhibisyonuna bağlanmaktadır. Hastalığın süresi, damar fonksiyonlarını ve vazoaaktif ajanlara karşı vasküler reaktivite yanıtını etkiler.<sup>78</sup>

Diyabette ortaya çıkan serebral mikroanjiyopati serebrovasküler reaktivitede bozulma olarak dışarı yansiyabilir<sup>19</sup> Serebrovasküler reaktivitedeki azalma serebral damarların vazodilatasyon kapasitelerinin azaldığı anlamına gelmektedir ve bu durum gelecekte ortaya çıkacak serebrovasküler hastalık ile ilişkilidir<sup>20</sup>

Diabetes mellitus iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinir. Diyabetik hastalarda serebral kan akımındaki anormallikler ve serebral otoregülasyondaki yetersizlik iskemik strok prognozunu etkiler.<sup>79,80</sup> Bu hastalarda hastalarda iskemik strok insidansının sağlıklı bireylere kıyasla 2-6 kat daha yüksek, prognoz ise daha kötü olduğu bildirilmiştir.<sup>80</sup> Vasküler yetmezlikle birlikte tip 2 diyabet yaşa göre beklenenden daha büyük oranda gri ve beyaz cevher kaybına neden olur.<sup>81</sup>

Çeşitli diyabetik hasta popülasyonlarında gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda tip 1<sup>19,21</sup> ve tip 2 diyabet hastalarında<sup>22-25</sup> ve hatta diyabet gelişimi açısından risk taşıyan prediyabetik hastalarda<sup>26</sup> serebrovasküler reaktivitenin bozulduğu gösterilmiştir. Diyabet hastalarında serebrovasküler reaktivitenin bozulduğuna dair gözlemler bu hastalarda ortaya çıkan strok ve sessiz serebral iskemiden sorumlu olabileceğinden dolayı özellikle önemlidir.<sup>25</sup>

Diyabet hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulması ve vazomotor fonksiyonları azalması sonucunda bölgesel kan akımı değişiklikleri ortaya çıkabilir ve durum doku perfüzyonunda azalmaya neden olabilir. O nedenle ortaya çıkan bu vasküler değişikliklerin erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi diyabetik hasta bakımını daha iyiye götürerek gelişecek komplikasyonları önleyebilir.<sup>46</sup>

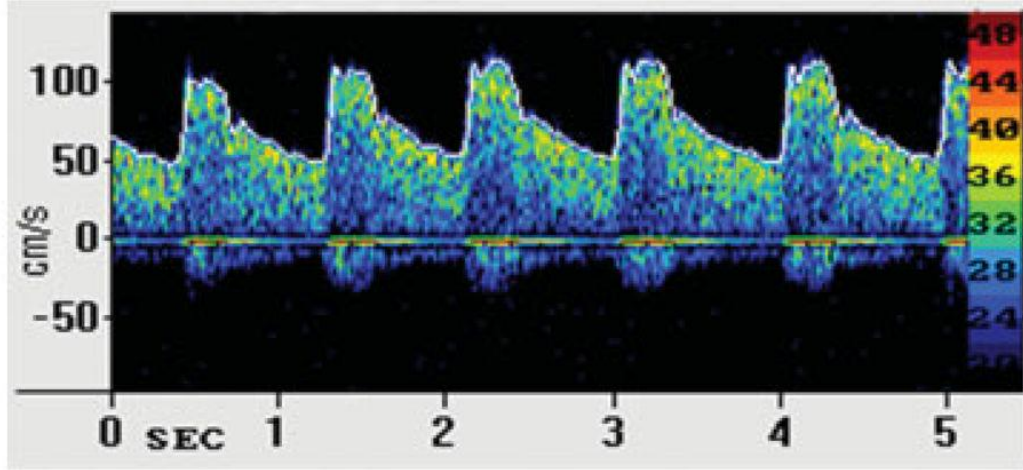
## 2.2. TRANSKRANİAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Transkranial doppler (TCD) serebrovasküler hemodinami ve serebral damarların akım karakteristiklerine ilişkin göreceli olarak ucuz, invaziv olmayan şekilde ve gerçek zamanlı ölçümler sağlar.<sup>27,28</sup> TCD, akut serebrovasküler olaylar sırasında gerçekleştirilen girişimlere yanıt olarak ortaya çıkan vasküler değişikliklerin izlenmesinde yatak başında gerçekleştirilebilen, uygulaması en kolay yöntemdir. Bu yöntemin bir tanı aracı olarak kullanımının kolay olması nedeniyle serebral damar bozukluklarına ilişkin hem klinik uygulamalarda hem de araştırmalarda kullanımı giderek artmaktadır.<sup>28</sup>

Doppler etkisi 1842 yılında Christian Andreas Doppler tarafından ortaya konmuştur ve TCD'nin temelini oluşturmaktadır.<sup>82</sup> 1950'li yıllarda Satomura ve Kaneko, anladığımız anlamdaki ilk Doppler olan "reograf"ı kullanmışlardır.<sup>83</sup> Doppler ultrasonun hastalara ilk uygulanması 1960 yılında olmasına rağmen intraserebral damarlardan kayıt almaya yetecek ses dalgasının kafa kemiklerinden geçememesinden dolayı bu teknik uzun süre boyunca kullanılmamıştır. İlk olarak 1980 yılında Aaslid ve ark. tarafından orta serebral arterin başarılı şekilde kaydının alındığı bildirilmiştir.<sup>84</sup> Ultrason dalgasının kafatasından yeterli şekilde geçişini sağlamak amacıyla düşük frekans (genellikle 2 MHz) kullanılmaktadır.<sup>85</sup>

TCD, Doppler etkisi prensibine dayanır. Bu prensibe göre ultrason dalgası probdan çıkar, kafatası kemiklerinden geçer ve serebral damarlarda hareket halinde olan eritrositler tarafından yansıtılır. Gönderilen ve yansıyan dalgaların frekansları arasındaki fark "Doppler kayma frekansı" olarak adlandırılır ve direk olarak hareket etmekte olan eritrositlerin hızlarına oranlıdır (kan akım hızı). Kan damarı içerisindeki akımın laminar olmasından dolayı elde edilen Doppler sinyali farklı Doppler frekans

kaymalarının karışımından oluşur ve TCD monitöründe tekil kırmızı kan hücrelerinin hızlarının dağılımından oluşan bir spektrum şeklinde gözlenir (Şekil 5).<sup>28,86</sup> Hız/zaman eğrisinde tepe nokta sistolik hızı, en alttaki nokta ise diyastolik hızı yansıtır.<sup>83</sup>



**Şekil 5.** Orta serebral arterde Doppler frekansı spektrum görünümü örneği

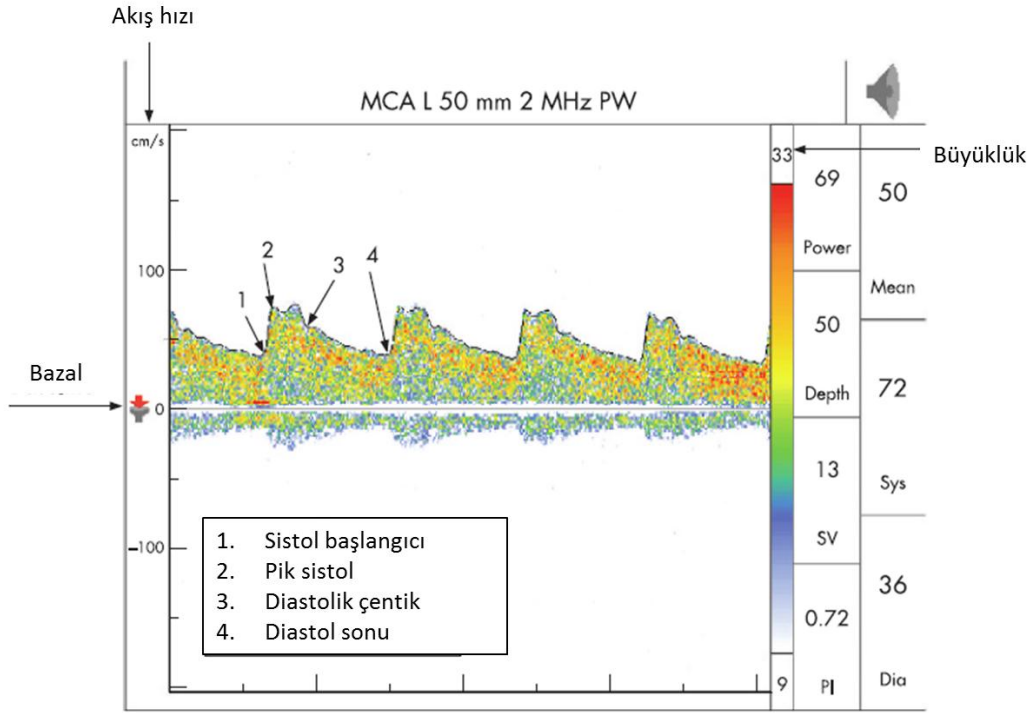
Bu spektrum analizinden elde edilen spesifik parametreler, sistolik akım hızını ( $V_s$ ), diyastol sonu akım hızını ( $V_d$ ), akselerasyon süresini, pulsatilite indeksini (PI) ve zamana-oranlı ortalama maksimum velositeyi ( $V_{mean}$ ) içerir.  $V_{mean}$  değeri pik akım hızlarının sürekli trasesidir ve TCD cihazlarının çoğunda otomatik olarak hesaplanır.

Akım hızı ile Doppler kayma frekansı arasındaki ilişkiyi veren formül aşağıdaki şekildedir;<sup>28</sup>

$$\text{Reflektör hızı (cm/s)} = \frac{(\text{Doppler kayması}) \times \text{Yayılm hızı}}{2 \times \text{Frekans} \times \cos(\theta)}$$

**Tablo 8.** Transkraniyal Doppler ile ölçülen normal serebral kan akım hızı (mm/sn) değerleri<sup>87</sup>

	Sistolik peak V	Diastolik peak V	V mean
Orta serebral arter	91±17	46±10	58±12
Anterior serebral arter	86±20	41±8	53±10
Posterior serebral arter	60±20	28±7.5	36±10
Vertebral arter/baziler arter	59±17	29±8	36±11



**Şekil 6.** Tipik TCD spektrumu. 0 ekseninin üzerinde kalan dalgalar proba doğru akım anlamına gelmektedir. (Normal orta serebral arter trasesi; 50 mm – transtemporal pencere) (Referans 82’den uyarlanmıştır)

TCD tarafından ölçülen kan akım hızı çeşitli fizyolojik faktörler tarafından etkilenebilir. Bu faktörlerin en iyi bilinenleri; yaş, cinsiyet, hematokrit değeri, viskozite, karbondioksit seviyesi, sıcaklık, kan basıncı ile mental ve motor aktivitelerdir. Bu nedenle TCD sırasında ölçümlenen akım hızı değişikliklerinin bu değişkenler ekseninde değerlendirilmesi önemlidir. Tüm hastalar TCD uygulaması sırasında dinlenme pozisyonunda olmalı, konuşmamalı ve ekstremitelerini hareket ettirmemelidirler.<sup>28</sup>

Beynin bazal arterlerinde kan akım hızı 20-70 yaşlar arasında her yıl ortalama %0.3-0.5 azalma gösterir. 20-60 yaşlar arasında kadınlarda akım hızları erkeklere kıyasla daha yüksektir ve bu durum kadınlarda premenopozal dönemde viskozitenin düşük olması ile açıklanabilir. Bu yaş grubunda cinsiyetler arası farklılık yaklaşık %10-15’dir. Buna karşılık 70 yaştan sonra cinsiyetler arası farklılık ortadan kalkar.<sup>28</sup>

Hematokrit ve viskozite akım hızı ile ters orantılıdır. Bu durumun en iyi örneği orak hücre anemisi bulunan çocuklarda kan transfüzyonu sonrası kan akış hızında belirgin

azalma ortaya çıkmasıdır. Hematokritin %40'dan %30'a düştüğü durumda kan akış hızı yaklaşık %20 artış gösterir.

Parsiyel karbondioksit basıncının da serebral kan akımı üzerine anlamlı etkisi bulunduğu gösterilmiştir. Otoregülatör sistemin sağlıklı olmasına rağmen sistemik kan basıncının yüksek olduğu durumlarda da ölçülen kan akış hızı yüksek bulunabilir.<sup>28,88</sup>

Günümüzde non-duplex (görüntüleme olmayan) ve duplex (görüntüleme bulunan) olmak üzere iki farklı tip Doppler cihazı mevcuttur. Görüntüleme bulunmayan cihazlarda arterler "kör" şekilde sesli Doppler kayması ve spektrum görüntülemesine dayanarak tanımlanırlar. Spesifik damar belirlenmesi, kullanılan kranial pencere, probun oryantasyonu, örneğin derinliği, kan akış yönü, terminal internal karotis arter ile olan ilişki ve belirli manevralara yanıtı içeren kriterlere göre belirlenir.<sup>28,89</sup>

TCD değerlendirmesi 2 MHz ultrason probu kullanılarak gerçekleştirilir. Doppler çalışmalarında kullanılan daha yüksek frekanslı problar intrakranial ölçümler için uygun değildirler çünkü yüksek frekanslı dalgalar kafatasını yeterli şekilde geçemezler.<sup>87</sup> Düşük frekanslı prob kullanımına ek olarak serebral arterlerin değerlendirilmesi sadece kafatasının "akustik pencereler" olarak isimlendirilen daha ince bölgelerinden gerçekleştirilebilir.<sup>82</sup> Bu nedenle kesin kan akımı ölçümleri gerçekleştirebilmek için serebral arterlerin akustik pencerelere göre anatomik lokalizasyonlarına ve farklı arterlerin kan akış hızlarına aşina olmak önemlidir.<sup>28</sup>

Transkranial Doppler değerlendirmesinde farklı akustik pencereler kullanılabilir;

- ◆ Transorbital pencere
- ◆ Transtemporal pencere
- ◆ Transforaminal pencere

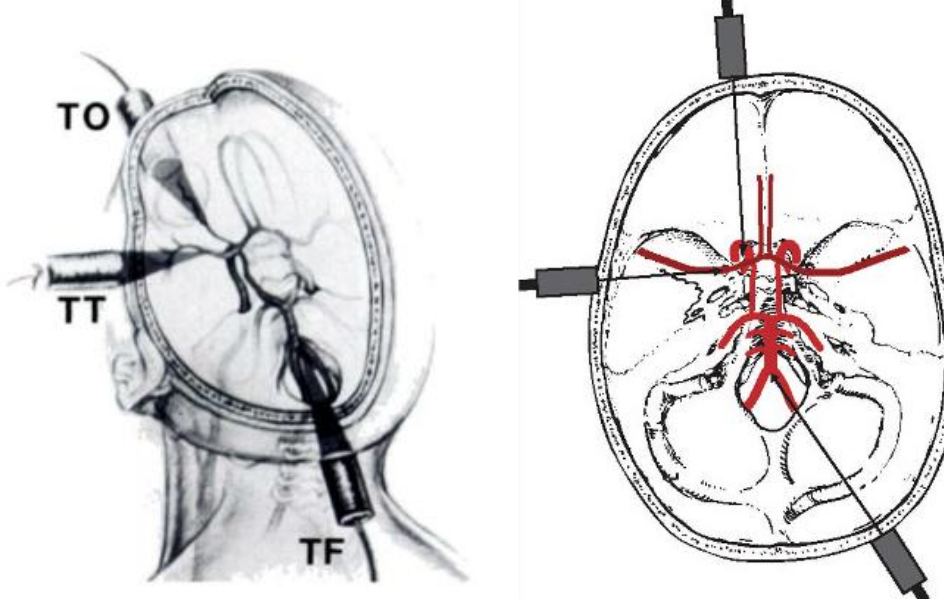
Bunların arasından en sık kullanılanı temporal penceredir. Temporal pencereden terminal internal karotis arter, orta serebral arter, anterior serebral arter ve proksimal posterior serebral arter değerlendirilebilir. Distal vertebral arterler ve baziler arter oksipital pencereden değerlendirilebilir. Distal internal karotis ve oftalmik artere erişim



orbitadan sağlanabilir.<sup>85</sup> Her pencerenin farklı arterler için kendine has avantajları bulunmasına karşılık eksiksiz bir TCD değerlendirmesi tüm pencerelerden gerçekleştirilen ölçümleri içermelidir ve Willis poligonunun tüm majör dallarının farklı derinliklerde kan akış değerlendirmeleri gerçekleştirilmelidir.

Willis poligonunda yer alan spesifik arterler aşağıdaki kriterlere göre tanımlanırlar;<sup>28</sup>

1. Probu bir akustik penceredeki göreceli yönü
2. Kan akışının proba göre yönü
3. İnsonasyon derinliği
4. Anterior sirkülasyonun posterior sirkülasyondan ayırtedilmesinin zor olduğu vakalarda karotis kompresyonu ya da vibrasyon uygulanabilir.



**Şekil 7.** Transkranyal akustik pencereler (Referans 82 ve 89'dan alınmıştır)

Transkranyal Doppler uygulamanın diğer tetkiklere göre çeşitli avantajları mevcuttur

**Tablo 9.** TCD'nin avantajları ve dezavantajları<sup>82</sup>

<b>Avantajlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Güvenli, invaziv değildir.</li><li>✓ Yatak başında uygulanabilir.</li><li>✓ İntraserebral damar yapısı hakkında faydalı bilgiler sağlar.</li><li>✓ Mikroembolilerin saptanması–strok/TIA erken rekürrensini öngörülmesinde faydalıdır.</li><li>✓ Kriptojenik strok araştırmasında ekocontrast ajan kullanımı ile birlikte fayda sağlar.</li><li>✓ Serebral hemodinami üzerinde etkileri belirlemek amacıyla ekstrakranial karotis ultrasonografisine yardımcıdır.</li></ul>
<b>Dezavantajlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Zayıf akustik pencere nedeniyle kesinliğin azalması (%5-20'ye kadar hastada)</li><li>◆ Sadece büyük damarların proksimal bölümlerinden kan akım hızlarını ölçebilmesi, distal damarlar hakkında sadece indirekt bulguların elde edilebilmesi</li><li>◆ Uygulayıcıya bağımlı olması – kesin doğru sonuçlar için deneyim ve uygulama becerisi gerekir.</li></ul>

### 2.3.1. TRANSKRANİAL DOPPLER KLİNİK KULLANIMLARI

Transkranyal Doppler geniş yelpazede intrakranial ve ekstrakranial vasküler patolojik durumlar ve serebral hemodinami üzerine olumsuz sonuçları hakkında diğer görüntüleme ve tanı tetkiklerinin veremeyeceği bir yolla bilgi sahibi olunmasını sağlar.

**Tablo 10.** TCD'nin ana kullanım amaçları<sup>85,87,90</sup>

<b>İntrakranial stenozun saptanması</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Ateromatöz stenoz</li><li>✓ Akut strok</li><li>✓ Orak hücreli anemi</li><li>✓ Subaraknoid kanama</li></ul>
<b>Kollaterallerin varlığı ya da yokluğunun belirlenmesi</b>
<b>Dinamik serebrovasküler yanıtların ölçülmesi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Karbondioksit reaktivitesi</li><li>✓ Dinamik oto-regülasyon</li><li>✓ Vazonöral eşleşme</li></ul>
<b>İntraoperatif monitörizasyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Karotis endarterektomi</li><li>✓ Kardiyopulmoner baypas</li><li>✓ Girişimsel nöroradyolojik prosedürler</li></ul>
<b>Embolik sinyal saptanması</b>
<b>Kafa travması ve beyin ölümü</b>
<b>Menenjit</b>

**Tablo 11.** Transkranyal Doppler ultrasonografinin etkinliği<sup>91</sup>

Uygulama	Durum	Veri kalitesi	Öneri
İntrakranial arteriyel darlıklar	Kanıtlanmış	Sınıf II	Tip B
Ekstrakranial karotid arter darlıkları	Kanıtlanmış	Sınıf II	Tip B
Akut beyin enfarktı	Kanıtlanmış	Sınıf II	Tip B
Mikroemboli	Araştırma şeklinde	Sınıf III	Tip C
Vazomotor reaktivite	Yararlı ve ümit verici	Sınıf III	Tip C
Operasyon sırasında izlem	Yararlı ve ümit verici	Sınıf III	Tip C
Fonksiyonel çalışmalar	Araştırma şeklinde	Sınıf III	Tip C

Tanımlamalar: Kanıtlanmış: Belirtilen hasta grubunda yapılması uygun olarak kabul edilmiş. Yararlı ve ümit verici: Belirtilen hasta grubunda yapılması uygun olabilir. Araştırma şeklinde: Belirtilen hasta grubunda araştırma amacı ile yapılabilir. Sınıf II: Etkinliği, bir veya daha fazla iyi düzenlenmiş klinik çalışmalar. Sınıf III: Etkinliği, bir veya daha fazla otoritenin fikri olan olgu sunumları. Tip B: Sınıf II verilere dayanılarak pozitif öneri. Tip C: Sınıf III verilere dayanılarak pozitif öneri.

### 2.3.2. NEFES TUTMA (BREATH HOLDİNG) TESTİ (BHT)

Hiperkapni oluşturmak için kullanılan en eski metotlardan bir tanesi nefes tutmadır. Serebrovasküler reaktivite değerlendirmelerinde nefes tutma tekniği ilk olarak Ratnatunga ve Adishesiah tarafından 1990 yılında gösterilmiş ve klinikte karotis arter hastalığı bulunan kişilerde kan akışı TCD ile ölçülerek strok riskinin hesaplanmasında kullanılmıştır. Bu çalışmalarda nefes tutma zamanı vazoaktif uyaran gücü olarak kabul edilmiş ve serebral kan akımı değişimi uyaranın şiddetine göre normalize edilerek “breath holding indeksi” (BHI) oluşturulmuştur.<sup>74</sup>

Bu yaklaşımın kısıtlılıklarından bir tanesi, nefes tutma zamanı ile serebral kan akımını kontrol eden PaCO<sub>2</sub> uyarını arasındaki zayıf ilişkidir çünkü nefes tutma süresi PaCO<sub>2</sub> değişimini belirleyen çok sayıdaki faktörden bir tanesidir. Bu değişimi etkileyen diğer faktörler kişinin metabolik hızını, cinsiyetini, boyunu, karın çevresini, vücut pozisyonunu, yağ dokusu nedeniyle oluşan göğüs baskısını, akciğer hastalığı varlığını ve kişinin nefesini tutmadan önce inspirasyon ya da ekspirasyon yapmasını içermektedir.

Bunlara ek olarak hastalar arasında nefes tutma süresi 4 kata kadar farklılık gösterebilir.<sup>74</sup>

Bu tekniğin en önemli avantajı uygulanması için bir cihaz gerektirmemesi nedeniyle kolay bir teknik olmasıdır. Buna karşılık teknik hastaya son derece bağımlıdır ve tüm bireylerde eşit bir nefes tutma zamanı yakalamak mümkün olmamaktadır. Bu zorluğun önüne geçmek için hastalara prosedür öncesinde eğitim verilmekte ve öncesinde hastanın tekniği denemesi sağlanmaktadır. Hastaların nefeslerini tutmadan önce normal nefes almaları istenmekte, torasik basınç artışından kaçınmak için derin nefes sonrası nefes tutmaya izin verilmemektedir. Bunlara ek olarak hastaların en az 20 saniye süre ile nefeslerini tutmaları sağlanmaktadır<sup>92</sup>

Bu şekilde nefes tutması sağlanan hastalarda breath-holding indeksi (BHI) hesaplanmaktadır. Bu indeks kan akış hızında ortaya çıkan ortalama yükselmenin hastanın nefesini tuttuğu süreye (saniye) bölünmesi ile elde edilir.<sup>92</sup>

$BHI = (\text{nefes tutmanın başındaki ortalama akım hızı} - \text{dinlenme sırasındaki ortalama akım hızı} / \text{dinlenme sırasındaki ortalama akım hızı}) \times 100 / \text{nefes tutma süresi (saniye)}$

Tetkik sessiz bir odada, hasta rahat bir şekilde yatar pozisyonda iken, herhangi bir görsel ya da işitsel uyarının olmadığı şartlarda gerçekleştirilir.<sup>92</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvurmuş olup, Diabetes Mellitus tanısı bulunan hastalardan diabetik retinopatisi olan 43 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

1. 35 yaş üstü hastalar
2. Diyabetik retinopati tanılı hastalar

#### **Çalışmadan dışlanma kriterleri**

1. Serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar
  - a. İskemik serebrovasküler hastalık
  - b. Hemorajik serebrovasküler hastalık
  - c. Karotis arter hastalığı
2. MSS yer kaplayan lezyonu olan hastalar
3. MSS vaskülit öyküsü olan hastalar
4. MSS demiyelinizan hastalık öyküsü olan hastalar
5. TCD'ye uyum sağlayamayan hastalar
6. Breath-holding testine uyum sağlayamayan hastalar
7. MCA'da anatomik varyasyonu olan hastalar
8. TCD için temporal penceresi uygun olmayan hastalar
9. Kronik alkol kullanımı olan hastalar
10. Beta bloker ilaç kullanımı olan hastalar
11. Diyabetik retinopati evreleri arasında sağ ve sol gözler arasında farklılık saptanan hastalar

Çalışma öncesi hastalardan yapılacak olan işlemler anlatılarak, onam alınmıştır. Başvuru anında hastalardan kan basıncı ölçümleri gerçekleştirilmiş, serum glukoz değerleri saptanmıştır. Hastaların anamnezi alınarak fizik muayeneleri yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, DM süresi, serebrovasküler risk faktörleri, kullanmakta

oldukları ilaçlar, premorbid durumları, aile öyküsü ve alışkanlıkları sorgulanmıştır. Tüm hastaların açlık kan glukozu, 2. saat tokluk kan glukozu, HbA1c, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), idrar mikroalbumin, serbest T4, TSH, Vitamin B12, hemoglobin ve hemotokrit düzeyleri kaydedilmiştir. Tüm hastalara EKG çekilmiş ve çalışmanın başlangıcında hastaların tamamında, General Electric Logic 9R4 cihazı kullanılarak sağ ve sol karotis doppler ultrasonografi ile karotis arter hastalığı araştırılmıştır. Sağ ya da sol karotis arterde ya da her ikisinde birden anlamlı darlık (%50 üzeri) saptanmadığı durumda hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sonrasında SONORA TCD sistem (CareFusion, San Diego, CA, USA) kullanılarak nefes tutma testi (breath-holding test) gerçekleştirilmiştir.

### **TCD ultrasonografi görüntülemesi esnasında breath-holding yönteminin uygulanması**

Hastalara işlem öncesi 12 saat kadar ağır egzersiz yapmamaları, kafein ve alkol kullanmamaları, sigara içmemeleri konusunda uyarıda bulunulmuştur. Hastalar oda sıcaklığının 22°C olduğu sessiz bir odaya alınmıştır. Tetkikin kişiye bağlı olmasından dolayı uyumsuzlukları engellemek için çalışma öncesinde tüm katılımcılara tekniği nasıl uygulayacakları öğretilmiş ve kayıttan önce bir deneme testi gerçekleştirilmiştir. Deneme testi sırasında torasik basınç artışını engellemek için normal bir soluktan sonra en az 20 saniye nefes tutmaları söylenerek ve bu süre boyunca nefes tutabildikleri kontrol edilmiştir. Hastalara kendilerini rahatsız hissettikleri anda nefes tutmayı bırakmaları söylenmiştir. SONORA TCD sistem (CareFusion, San Diego, CA, USA) kullanılarak her iki orta serebral arterde ortalama akım hızının devamlı şekilde ölçülebilmesi amacıyla 2 adet transducer bir kafa bandına tutturuldu ve temporal kemiklerin üzerine yerleştirilmiştir.

Çalışma protokolü aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir;

- ✓ Protokol başlangıcında hastaların loş ve sessiz laboratuvar şartlarında, supin pozisyonunda rahat şekilde uzanarak, gözleri kapalı ve oda havası soluyarak yaklaşık 10 dakika süresince dinlenmelerine izin verilmiştir.

Vital bulgular stabilize olduktan sonra (O<sub>2</sub> sat ve serebral kan akımı değerlerinin ortalama değerlerinden belirgin şekilde sapma gstermemesi) katılımcılardan

- ✓ Normal inspirasyon sonrası 20 saniye nefes tutmaları istendi. Bu aşamada test başlatıldı ve veriler toplanmıştır.
- ✓ Test uygulandıktan sonra katılımcılardan 5 dakika süresince dinlenmeleri istendi ve bu süreçte gerekli veriler kaydedilip analiz edilmiştir.

### **Breath-holding indeksinin hesaplanması**

CO<sub>2</sub> reaktivitesine karşı serebral vazomotor reaktivite nefes tutma testi ile değerlendirildi. İndeks (BHI), katılımcıların normal nefes alma sonrası yaklaşık 20 sn nefesleri tuttıkları sürece ortalama akım hızında ortaya çıkan artış yüzdesinin zamana (saniye) bölünmesi yoluyla hesaplanmıştır.

$$BHI = \frac{\text{nefes tutmanın başındaki ortalama akım hızı} - \text{dinlenme sırasındaki ortalama akım hızı}}{\text{dinlenme sırasındaki ortalama akım hızı}} \times 100 / \text{nefes tutma süresi (saniye)}$$

Breath holding indeksi 0,69'un altı patolojik, 0,69 ve üzeri değerler normal olarak kabul edilmiştir.<sup>93</sup>

### **Diyabetik Retinopati Evrelemesi**

Grupları belirlemek için Diyabetik retinopatide erken tedavi çalışması (ETDRS) şiddet sklası kriterleri baz alınmıştır (Tablo11).<sup>94</sup> Hafif retinopati noktasal kanamaların, atılmış-pamuk görünümündeki lezyonların ve klinik olarak anlamlı makular ödemin (CSME) eşlik etmediği mikroanevrizmaların varlığı olarak tanımlanmıştır. Orta ve şiddetli grup hafif retinopati kriterlerine ek olarak CSME, intraretinal mikrovasküler anormali (IRMA) ya da kapiller drop-out gözlenen hastaları içermektedir. Proliferatif diyabetik retinopati grubu yeni, tekrar eden ya da regrese olmuş neovaskülarizasyon görülen hastaları içermektedir.

**Tablo 11.** Retinopati evresine göre hastaların dahil edildiği gruplar<sup>94</sup>

<b>Grup 1</b> <i>(Hafif evre)</i>	Hafif non-proliferatif diyabetik retinopati	Birkaç mikroanevrizma veya noktasal kanamalar
<b>Grup 2</b> <i>(Orta evre)</i>	Orta şiddetli ya da şiddetli non-proliferatif diyabetik retinopati	Hafif NPDR kriterlerine ek olarak klinik olarak belirgin makular ödem, intraretinal mikrovasküler anormali ya da kapiller drop-out
<b>Grup 3</b> <i>(Şiddetli evre)</i>	Proliferatif diyabetik retinopati-tedavi edilmiş diyabetik retinopati	Neovaskülarizasyon

### İstatistik analizler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis Test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square Test, Fisher's Exact Test, Fisher-Freeman-Halton (Monte Carlo) Test ve Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Anlamlılık  $p<0,01$  ve  $p<0,05$  düzeylerinde değerlendirilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %46,5'i (n=20) kadın, %53,5'i (n=23) erkek toplam 43 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 35 ile 78 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 56,51±9,34 yıl olarak saptanmıştır.

**Tablo 13.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Min - Max	Ort±SD
<b>Yaş</b>	35 - 78	56,51±9,34
<b>Diyabet Süresi</b>	1 - 40	14,49±8,06
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	20 46,5
	<b>Erkek</b>	23 53,5
<b>Aile Öyküsü</b>	14	32,6
<b>Alkol Kullanımı</b>	1	2,3
<b>Sigara Kullanımı</b>	13	30,2
<b>Hipertansiyon</b>	22	51,2
<b>Hiperlipidemi</b>	17	39,5
<b>Nefropati</b>	10	23,3
<b>Nöropati</b>	14	32,6
<b>Retinopati</b>	43	100,0
<b>İnsülin kullanımı</b>	31	72,1
<b>Oral antidiyabetik kullanımı</b>	35	81,4
<b>Statin kullanımı</b>	9	20,9
<b>Antihipertansif kullanımı</b>	23	53,5

Çalışmaya katılan olguların diyabet süreleri 1 ile 40 yıl arasında değişmekte olup, ortalama  $14,49 \pm 8,06$  yıl olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların %32,6'sının (n=14) aile öyküsü olduğu gözlenirken, %2,3'ünün (n=1) alkol kullandığı, %30,2'sinin (n=13) sigara kullandığı, %51,2'sinin (n=22) hipertansiyonu olduğu, %39,5'inin (n=17) hiperlipidemisi, %23,3'ünün (n=10) nefropatisi, %32,6'sının (n=14) nöropatisi olduğu gözlenmiştir. %72,1'inin (n=31) insülin kullandığı, %81,4'ünün (n=35) Oral antidiyabetik ilaçlar kullandığı, %20,9'unun (n=9) statin ve %53,5'inin (n=23) Antihipertansif kullandığı gözlenmektedir.

**Tablo 14.** Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

	Min - Max	Ort±SD
<b>Açlık Kan Şekeri</b>	73,00 - 314,00	166,40±53,51
<b>Tokluk Kan Şekeri</b>	134,00 - 414,00	244,85±62,33
<b>HbA1c</b>	6,39 - 13,60	8,73±1,64
<b>Kreatinin</b>	0,40 - 1,60	0,88±0,32
<b>AST</b>	11,00 - 53,00	21,58±9,89
<b>ALT</b>	9,00 - 94,00	24,65±17,85
<b>Mikroalbüminüri</b>	0,56 - 4845,03	450,89±985,31
<b>LDL</b>	55,00 - 208,00	126,88±38,79
<b>Trigliserid</b>	38,00 - 284,00	142,86±61,08
<b>HB</b>	9,40 - 16,70	13,11±1,67
<b>HCT</b>	32,90 - 50,20	39,82±3,93
<b>TSH</b>	0,03 - 11,60	2,32±2,52
<b>Free T4</b>	9,20 - 31,10	14,74±4,32
<b>Vit B12</b>	229,00 - 1273,00	499,61±274,99

Çalışmaya katılan olguların açlık kan şekeri ölçümleri 73 ile 314 arasında değişmekte olup, ortalama  $166,40 \pm 53,51$  olarak saptanmıştır. Aynı şekilde olguların tokluk kan şekeri ölçümleri 134 ile 414 arasında değişmekte olup, ortalama  $244,85 \pm 62,33$  olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların HbA1c ölçümleri 6,39 ile 13,60 arasında değişmekte olup, ortalama  $8,73 \pm 1,64$  olarak saptanmıştır. Olguların kreatinin ölçümleri 0,40 ile 1,60 arasında değişmekte olup, ortalama  $0,88 \pm 0,32$  olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların AST ölçümleri 11 ile 53 arasında değişmekte olup, ortalama  $21,58 \pm 9,89$  olarak saptanırken, olguların ALT ölçümleri 9 ile 94 arasında değişmekte olup, ortalama  $24,65 \pm 17,85$  olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların mikroalbüminüri ölçümleri 0,56 ile 4845,03 arasında değişmekte olup, ortalama  $450,89 \pm 985,31$  olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların LDL ölçümleri 55 ile 208 arasında değişmekte olup, ortalama  $126,88 \pm 38,79$  olarak saptanmıştır. Olguların trigliserid ölçümleri 38 ile 284 arasında değişmekte olup, ortalama  $142,86 \pm 61,08$  olarak saptanmıştır. Aynı şekilde olguların HB ölçümleri 9,40 ile 16,70 arasında değişmekte olup, ortalama  $13,11 \pm 1,67$  olarak saptanırken, HCT ölçümleri 32,90 ile 50,20 arasında değişmekte olup, ortalama  $39,82 \pm 3,93$  olarak saptanmıştır.

Olguların TSH ölçümleri 0,03 ile 11,60 arasında değişmekte olup, ortalama  $2,32 \pm 2,52$  olarak saptanırken, Free T4 ölçümleri 9,20 ile 31,10 arasında değişmekte olup, ortalama  $14,74 \pm 4,32$  olarak saptanmıştır.

Olguların Vitamin B12 ölçümleri 229 ile 1273 arasında değişmekte olup, ortalama  $499,61 \pm 274,99$  olarak saptanmıştır.

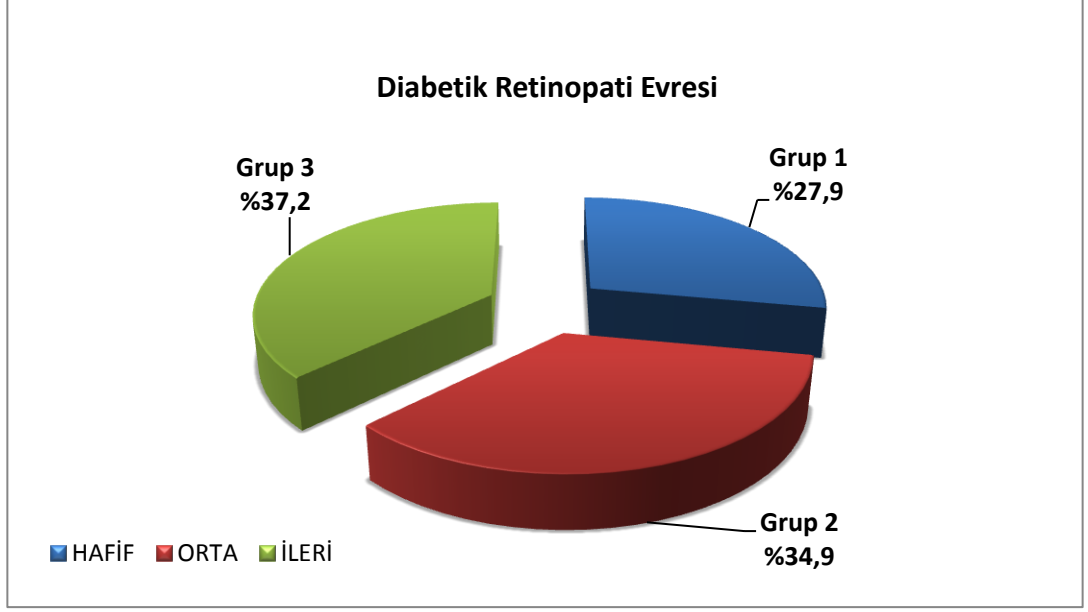
**Tablo 15.** Breath-Holding İndex Dağılımı

		<b>Min - Max</b>	<b>Ort±SD</b>
<b>Sağ Breath-Holding İndex</b>		0,30 - 3,90	1,33±0,83
<b>Süre sağ</b>		20,00 - 31,00	21,63±2,16
<b>Sol Breath-Holding İndex</b>		0,20 - 3,40	1,26±0,70
<b>Süre sol</b>		20,00 - 33,00	22,16±2,61
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sağ Breath-Holding İndex</b>	<b>≤ 0,69</b>	13	30,2
	<b>&gt; 0,69</b>	30	69,8
<b>Sol Breath-Holding İndex</b>	<b>≤ 0,69</b>	12	27,9
	<b>&gt; 0,69</b>	31	72,1

Olguların sağ breath-holding index ölçümleri 0,30 ile 3,90 arasında değişmekte olup, ortalama 1,33±0,83 olarak saptanırken, sağ breath-holding index kayıt süresi 20 ile 31 sn arasında değişmekte olup, ortalama 21,63±2,16 olarak saptanmıştır. Aynı şekilde sol breath-holding index ölçümleri 0,20 ile 3,40 arasında değişmekte olup, ortalama 1,26±0,70 sn olarak saptanmıştır. Sol breath-holding index kayıt süresi 20 ile 33 sn arasında değişmekte olup, ortalama 22,16±2,61 sn olarak saptanmıştır.

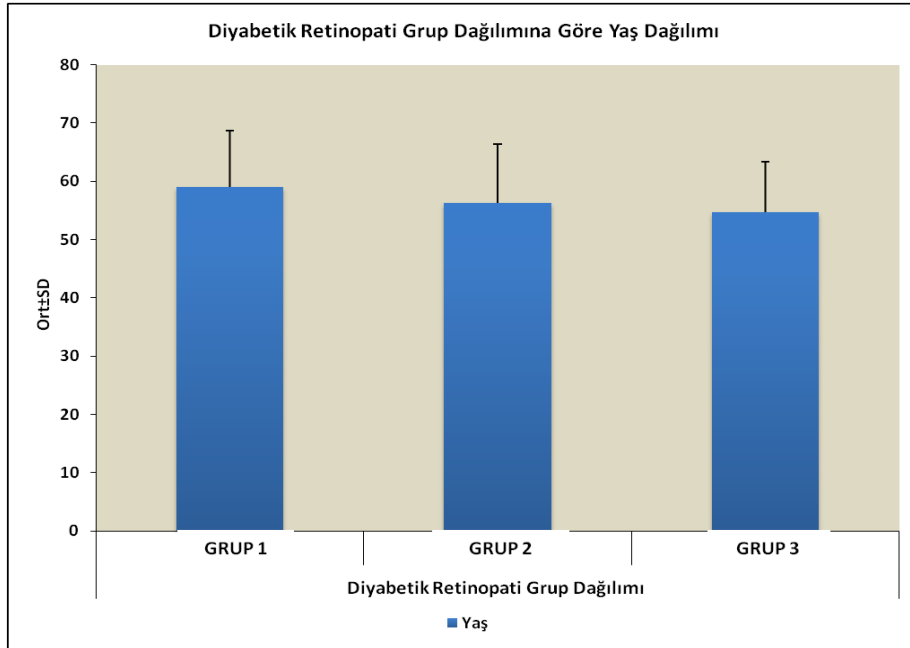
Olguların %30,2'sinin (n=13) sağ breath-holding index değeri 0,69'un altı olarak gözlenirken, %69,8'inin (n=30) 0,69 ve üzeri olduğu gözlenmektedir. Aynı şekilde olguların %27,9'unun (n=12) sol breath-holding index değeri 0,69'un altı olarak gözlenirken, %72,1'inin (n=31) 0,69 ve üzeri olarak gözlenmektedir.

Diyabetik retinopati grupları %27,9 (12) grup 1, %34,9'u (15) grup 2 ve %37,2 (16) grup 3 olarak saptanmıştır.



**Şekil 8.** Diyabetik retinopati grupları dağılımı

Diyabetik retinopati grup dağılımına göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



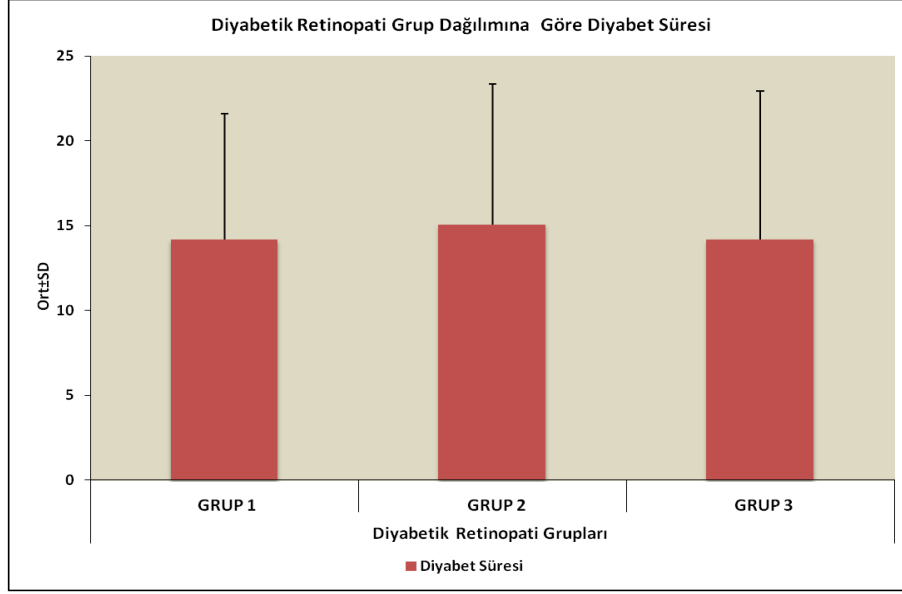
**Şekil 9.** Diyabetik Retinopati Grup Dağılımına Göre Yaş Dağılımı

**Tablo 16.** Diyabetik Retinopati Grup Dağılımına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Diyabetik Retinopati Grup			Test Değeri	p
		Grup 1	Grup 2	Grup 3		
Yaş	Ort±SD	59,08±9,60	56,33±10,03	54,75±8,61	1,686	<sup>a</sup> <b>0,430</b>
	Medyan (n)	59,50 (12)	57,00 (15)	53,00 (16)		
Diyabet Süresi	Ort±SD	14,17±7,43	15,07±8,30	14,19±8,75	0,412	<sup>a</sup> <b>0,814</b>
	Medyan (n)	11,50 (12)	15,00 (15)	14,50 (16)		
		n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın	6 (50,0)	7 (46,7)	7 (43,8)	0,108	<sup>b</sup> <b>0,947</b>
	Erkek	6 (50,0)	8 (53,3)	9 (56,3)		
Aile Öyküsü	Yok	8 (66,7)	10 (66,7)	11 (68,8)	0,134	<sup>c</sup> <b>1,000</b>
	Var	4 (33,3)	5 (33,3)	5 (31,3)		
Alkol	Kullanmıyor	12 (100,0)	14 (93,3)	16 (100,0)	-	-
	Kullanıyor	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)		
Sigara	İçmiyor	10 (83,3)	10 (66,7)	10 (62,5)	1,507	<sup>c</sup> <b>0,541</b>
	İçiyor	2 (16,7)	5 (33,3)	6 (37,5)		
Hipertansiyon	Yok	4 (33,3)	7 (46,7)	10 (62,5)	2,378	<sup>b</sup> <b>0,305</b>
	Var	8 (66,7)	8 (53,3)	6 (37,5)		
Hiperlipidemi	Yok	8 (66,7)	7 (46,7)	11 (68,8)	1,802	<sup>c</sup> <b>0,422</b>
	Var	4 (33,3)	8 (53,3)	5 (31,3)		
Nefropati	Yok	11 (91,7)	13 (86,7)	9 (56,3)	5,347	<sup>c</sup> <b>0,070</b>
	Var	1 (8,3)	2 (13,3)	7 (43,8)		
Nöropati	Yok	9 (75,0)	10 (66,7)	10 (62,5)	0,543	<sup>c</sup> <b>0,847</b>
	Var	3 (25,0)	5 (33,3)	6 (37,5)		
İnsülin Kullanımı	Yok	5 (41,7)	4 (26,7)	3 (18,8)	1,791	<sup>c</sup> <b>0,398</b>
	Var	7 (58,3)	11 (73,3)	13 (81,3)		
Oral Antidiyabetik Kullanımı	Yok	0 (0,0)	2 (13,3)	6 (37,5)	6,195	<sup>c</sup> <b>0,035*</b>
	Var	12 (100,0)	13 (86,7)	10 (62,5)		
Statin Kullanımı	Yok	11 (91,7)	10 (66,7)	13 (81,3)	2,378	<sup>c</sup> <b>0,279</b>
	Var	1 (8,3)	5 (33,3)	3 (18,8)		
Antihipertansif Kullanımı	Yok	5 (41,7)	6 (40,0)	9 (56,3)	0,979	<sup>b</sup> <b>0,613</b>
	Var	7 (58,3)	9 (60,0)	7 (43,8)		

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test; <sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test; <sup>c</sup>Fisher Freeman Halton (Monte Carlo) \*p<0,05

Diyabetik retinopati grup dağılımına göre olguların diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).



**Şekil 10.** Diyabetik Retinopati Grup Dağılımına Göre Diyabet Süresi

Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olguların cinsiyet dağılımları, olgularda aile öyküsü gözlenme oranları, sigara kullanım oranları, hipertansiyon gözlenme oranları, hiperlipidemi gözlenme oranları, nöropati gözlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olgularda nefropati gözlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p=0,070$ ;  $p>0,05$ ); grup 3 olgularda nefropati gözlenme oranı diğer gruplardaki olgulara göre dikkat çekici düzeyde yüksektir.

Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olgularda insülin kullanım oranları, statin kullanım oranları ve antihipertansif kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olgularda OAD kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,035$ ;  $p<0,05$ ). Diyabetik retinopati grup 1 olgularda OAD kullanım oranı, grup 3 olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ( $p=0,024$ ;  $p<0,05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17.** Diyabetik Retinopati Grup dağılımlarına Göre Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Diyabetik Retinopati Grupları			Test Değeri	p
		Grup 1	Grup 2	Grup 3		
AKŞ	Ort±SD	157,08±38,3	174,80±63,6	165,47±55,01	0,247	<b>0,884</b>
	Medyan (n)	151,00 (12)	160,00 (15)	170,00 (15)		
TKŞ	Ort±SD	245,58±61,1	221,29±51,6	266,27±68,13	4,807	<b>0,090</b>
	Medyan (n)	222,00 (12)	211,50 (14)	260,00 (15)		
HbA1c	Ort±SD	7,99±2,25	8,98±1,36	9,04±1,31	6,030	<b>0,049*</b>
	Medyan (n)	7,40 (9)	9,20 (12)	8,45 (12)		
Kreatinin	Ort±SD	0,88±0,38	0,79±0,16	0,95±0,37	1,525	<b>0,467</b>
	Medyan (n)	0,80 (11)	0,80 (13)	0,95 (14)		
AST	Ort±SD	19,80±8,39	27,00±14,34	18,77±4,23	3,047	<b>0,218</b>
	Medyan (n)	17,00 (10)	22,00 (10)	18,00 (13)		
ALT	Ort±SD	23,82±20,46	30,75±21,93	20,07±9,76	4,073	<b>0,130</b>
	Medyan (n)	20,00 (11)	26,50 (12)	17,00 (14)		
Mikroalb üminüri	Ort±SD	89,93±150,6	111,13±168,6	1043,81±1449 8	7,461	<b>0,024*</b>
	Medyan (n)	16,69 (11)	10,86 (11)	399,94 (13)		
LDL	Ort±SD	115,30±25,6 7	124,09±47,36	140,18±38,60	2,343	<b>0,310</b>
	Medyan (n)	110,50 (10)	115,00 (11)	148,00 (11)		
Trigliserid	Ort±SD	126,57±67,5 8	124,63±53,89	180,00±52,35	4,357	<b>0,113</b>
	Medyan (n)	129,00 (7)	108,50 (8)	174,00 (7)		
HB	Ort±SD	13,00±1,79	13,32±1,51	12,96±1,81	0,778	<b>0,678</b>
	Medyan (n)	12,60 (10)	13,15 (14)	13,45 (14)		
HCT	Ort±SD	39,69±4,90	40,98±2,86	38,74±4,04	2,709	<b>0,258</b>
	Medyan (n)	38,65 (10)	41,15 (14)	39,50 (14)		
TSH	Ort±SD	1,69±1,55	3,99±3,46	1,22±0,72	8,556	<b>0,014*</b>
	Medyan (n)	1,10 (8)	2,31 (11)	1,23 (12)		
Free T4	Ort±SD	13,68±2,24	15,01±6,45	15,19±3,34	0,868	<b>0,648</b>
	Medyan (n)	13,84 (7)	13,36 (9)	14,80 (11)		
Vit B12	Ort±SD	476,71±187, 71	572,91±380,62	435,00±175,4 7	0,215	<b>0,961</b>
	Medyan (n)	427,00 (7)	364,00 (11)	395,00 (10)		
BHI Sağ	Ort±SD	2,11±0,85	1,20±0,54	0,86±0,62	19,697	<b>0,001*</b> *
	Medyan (n)	1,85 (12)	1,10 (15)	0,65 (16)		
BHI Sol	Ort±SD	1,96±0,72	1,17±0,37	0,83±0,52	19,154	<b>0,001*</b> *
	Medyan (n)	1,75 (12)	1,30 (15)	0,65 (16)		

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test; \*p<0,05; \*\*p<0,01



Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olguların açlık kan şekeri ölçümleri, tokluk kan şekeri ölçümleri, kreatinin değerleri, AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olguların HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,049$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre; grup 1 olguların HbA1c değeri, grup 2 olgulara göre anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşüktür ( $p=0,051$ ;  $p>0,05$ ); grup 3 olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür ( $p=0,019$ ;  $p<0,05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olguların mikroalbüminüri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,024$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre; grup 3 olguların mikroalbüminüri değeri, grup 1 ve grup 2 olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ( $p=0,016$ ;  $p=0,026$ ;  $p<0,05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

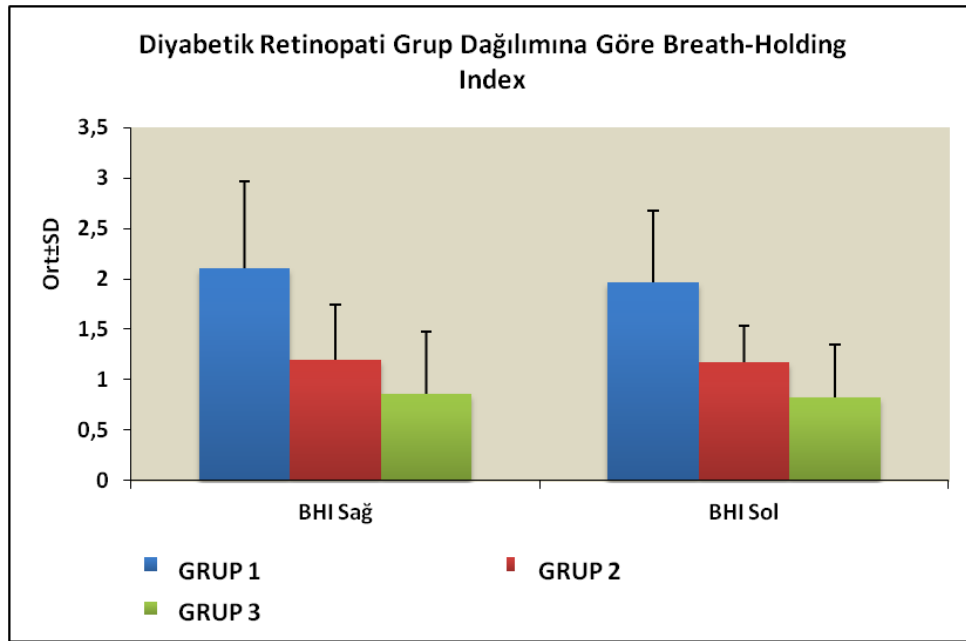
Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olguların LDL, trigliserid, hemoglobin, hematokrit , serbest T4, vitamin B12 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olguların TSH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,014$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre; grup 2 olguların TSH değeri, grup 1 olanlara göre anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde yüksek saptanırken ( $p=0,058$ ;  $p>0,05$ ); grup 3 olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ( $p=0,004$ ;  $p<0,01$ ).

Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olguların sağ breath-holding index ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre; Grup 3 olan olgularda sağ breath-holding index değeri, grup 1 ve grup 2 olanlara göre anlamlı düzeyde düşüktür ( $p=0,001$ ;  $p=0,008$ ;  $p<0,01$ ). Grup 2

olgularda, sağ breath-holding index değeri, grup 1 olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olguların sol breath-holding index ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre; diyabetik retinopati grup 3 olgularda sol breath-holding index değeri, grup 1 ve grup 2 olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür ( $p=0,001$ ;  $p=0,012$ ;  $p<0,05$ ). Diyabetik retinopati grup 2 olgularda sol breath-holding index değeri, grup 1 olanlara göre anlamlı düzeyde düşüktür ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).



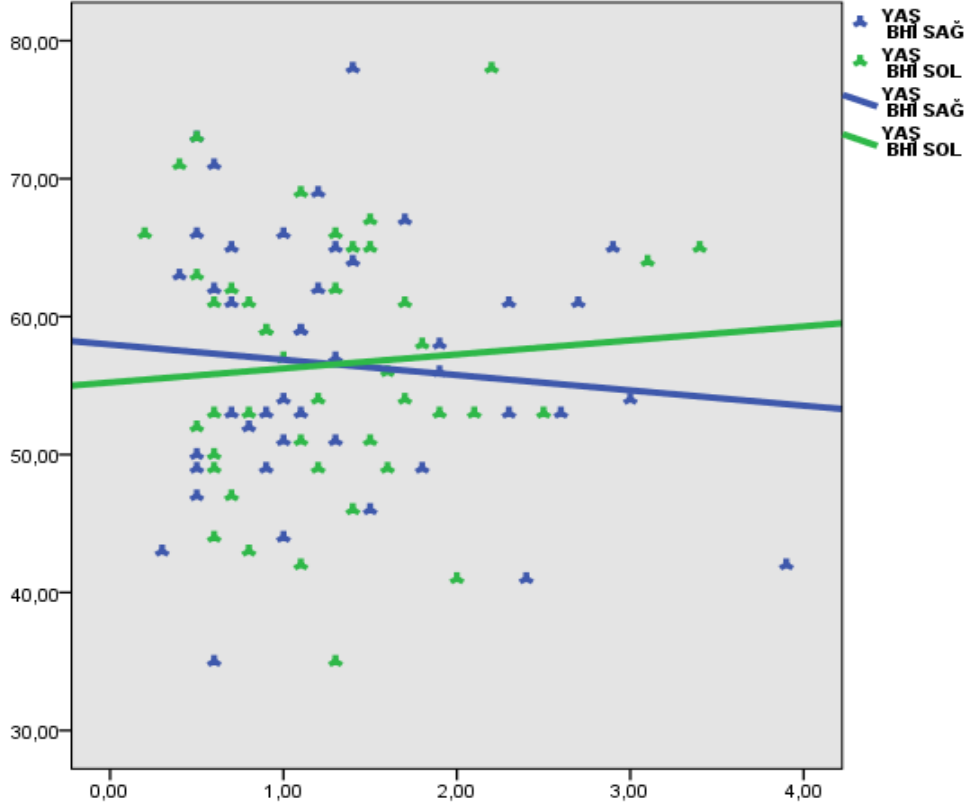
**şekil 11.** Diyabetik Retinopati Grup Dağılımına Göre Breath-Holding Index lmleri

**Tablo 18.** Sağ ve Sol Breath-Holding Index Değerlerine Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Breath-Holding Index					
		Sağ			Sol		
		r	p		r	p	
<b>Yaş</b>		0,002	<b>0,992</b>		0,005	<b>0,974</b>	
<b>Diyabet Süresi</b>		-0,180	<b>-0,064</b>		0,248	<b>0,686</b>	
		Ort±SD (Medyan)	Test Değeri	p	Ort±SD (Medyan)	Test Değeri	p
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın (n=20)</b>	1,50±0,96	1,297	<b><sup>d</sup>0,202</b>	1,36±0,69	0,822	<b>0,416</b>
	<b>Erkek (n=23)</b>	1,17±0,68			1,18±0,71		
<b>Aile Öyküsü</b>	<b>Yok (n=29)</b>	1,27±0,76 (1,00)	-0,377	<b><sup>e</sup>0,707</b>	1,19±0,65 (1,10)	-0,844	<b><sup>e</sup>0,399</b>
	<b>Var (n=14)</b>	1,44±0,97 (1,15)			1,41±0,79 (1,30)		
<b>Sigara</b>	<b>İçmiyor (n=30)</b>	1,35±0,76 (1,10)	-0,729	<b><sup>e</sup>0,466</b>	1,36±0,70 (1,35)	-1,748	<b><sup>e</sup>0,080</b>
	<b>İçiyor (n=13)</b>	1,26±1,01 (1,00)			1,04±0,68 (0,80)		
<b>Hipertansiyon</b>	<b>Yok (n=21)</b>	1,22±0,94	-0,783	<b><sup>d</sup>0,438</b>	1,23±0,77	-0,288	<b><sup>d</sup>0,774</b>
	<b>Var (n=22)</b>	1,42±0,72			1,29±0,64		
<b>Hiperlipidemi</b>	<b>Yok (n=26)</b>	1,42±0,93	0,989	<b><sup>d</sup>0,329</b>	1,38±0,79	1,361	<b><sup>d</sup>0,181</b>
	<b>Var (n=17)</b>	1,18±0,64			1,08±0,52		
<b>Nefropati</b>	<b>Yok (n=33)</b>	1,43±0,87 (1,20)	-1,757	<b><sup>e</sup>0,079</b>	1,35±0,72 (1,20)	-1,497	<b><sup>e</sup>0,134</b>
	<b>Var (n=10)</b>	0,97±0,60 (0,75)			0,97±0,57 (0,80)		
<b>Nöropati</b>	<b>Yok (n=29)</b>	1,36±0,90 (1,20)	-0,078	<b><sup>e</sup>0,938</b>	1,22±0,69 (1,20)	-0,389	<b><sup>e</sup>0,697</b>
	<b>Var (n=14)</b>	1,26±0,70 (1,05)			1,34±0,75 (1,15)		
<b>İnsülin Kullanımı</b>	<b>Yok (n=12)</b>	1,60±0,84 (1,35)	-1,546	<b><sup>e</sup>0,122</b>	1,74±0,90 (1,55)	-2,346	<b><sup>e</sup>0,019*</b>
	<b>Var (n=31)</b>	1,22±0,81 (1,00)			1,07±0,51 (1,10)		
<b>Oral Anti diyabetik Kullanımı</b>	<b>Yok (n=8)</b>	0,84±0,66 (0,55)	-2,533	<b><sup>e</sup>0,011*</b>	0,94±0,52 (0,65)	-1,594	<b><sup>e</sup>0,111</b>
	<b>Var (n=35)</b>	1,44±0,83 (1,20)			1,33±0,72 (1,30)		
<b>Statin Kullanımı</b>	<b>Yok (n=34)</b>	1,39±0,91 (1,10)	-0,299	<b><sup>e</sup>0,765</b>	1,30±0,74 (1,25)	-0,658	<b><sup>e</sup>0,511</b>
	<b>Var (n=9)</b>	1,07±0,34 (1,10)			1,10±0,54 (1,00)		

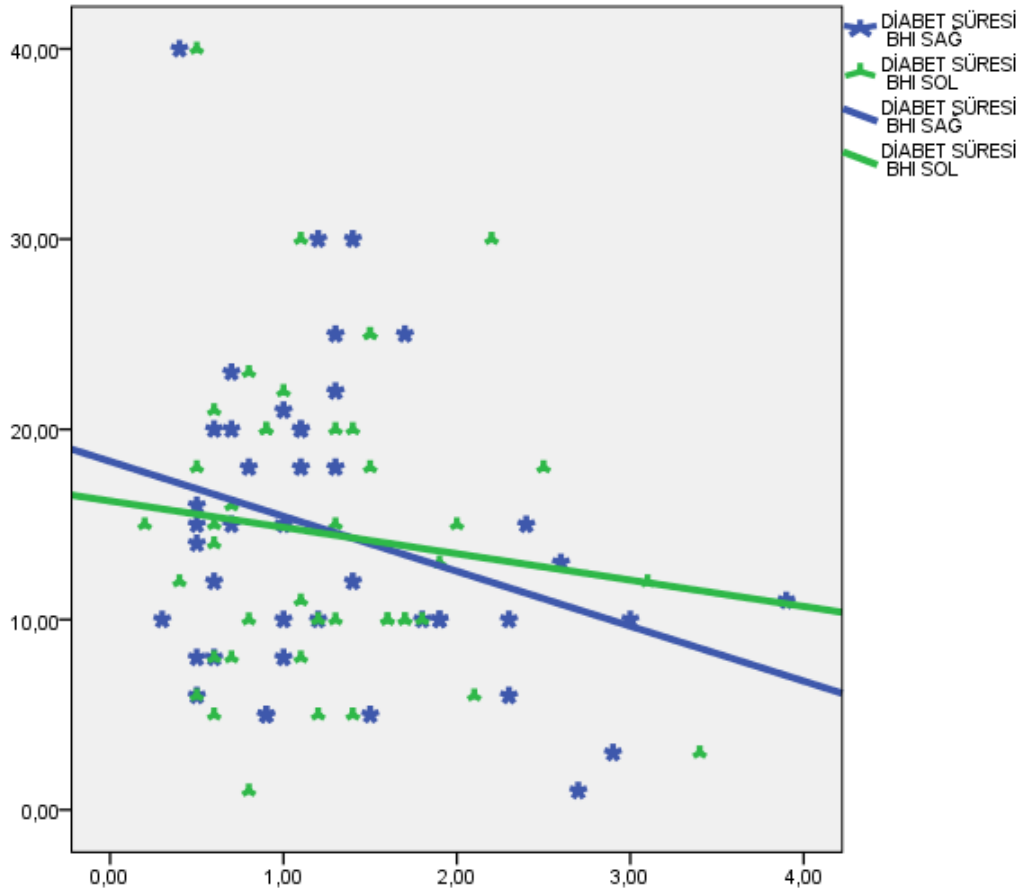
<sup>d</sup>Student-t Test; <sup>e</sup>Mann Whitney U Test; r=Spearman's Korelasyon Katsayısı; \*p<0,05

Çalışmaya katılan olguların yaşları ile sağ ve sol breath-holding index ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 12.** Sağ ve Sol Breath-Holding Index Ölçümleri ile Yaş İlişkisi

Çalışmaya katılan olguların diyabet süreleri ile sağ ve sol breath-holding index ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 13.** Sağ ve Sol Breath-Holding Index Ölçümleri ile Diyabet Süresi İlişkisi

Çalışmaya katılan olguların sağ ve sol breath-holding index ölçümleri cinsiyete, aile öyküsüne, sigara kullanımına, hipertansiyon gözlenme durumuna, hiperlipidemi gözlenme durumuna, nefropati varlığına, nöropati varlığına göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya katılan olguların sağ breath-holding index ölçümleri insülin kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ( $p=0,122$ ;  $p>0,05$ ); sol breath-holding index ölçümleri insülin kullanımına göre anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,019$ ;  $p<0,05$ ). İnsülin kullanmayan olgularda sol breath-holding index ölçüm değeri insülin kullanan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Çalışmaya katılan olguların sağ breath-holding index ölçümleri oral antidiyabetik kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,011$ ;  $p<0,05$ ). OAD kullanımı gözlenen olgularda sağ breath-holding index değeri,

OAD kullanmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. Olguların sol breath-holding index ölçümleri OAD varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya katılan olguların sağ ve sol breath-holding index ölçümleri statin ve antihipertansif ilaç kullanım durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya katılan olguların sağ ve sol breath-holding index ölçümleri ile açlık kan şekeri ölçümleri, tokluk kan şekeri ölçümleri, kreatinin değerleri, AST ve ALT değerleri, LDL, trigliserid, Hba1c, mikroalbüminüri, TSH ve vitamin B12 değerleri arasında ilişki bulunmamıştır. ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Parsiyel arteryel CO<sub>2</sub> basıncında meydana gelen değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkan serebral kan akımı dağılımına serebrovasküler reaktivite (Serebral vazomotor reaktivite) ismi verilir.<sup>18</sup> Hiperkapni gibi bir stimulusa karşı kan akım hızında meydana gelen bu adaptasyon; hemodinamik bir parametredir.<sup>95</sup> Serebral vazomotor reaktivitenin (CVR) değerlendirilmesi, serebral sirkülasyonun rezerv kapasitesi hesaba katıldığında, sistemik modifikasyona ya da kan akım hızında artış ve düşüş gerektiren beynin metabolik aktivitesine cevap olarak damarların adaptasyon yeteneği hakkında bilgi sağlamaktadır. Serebral vazomotor reaktivite; CO<sub>2</sub> inhalasyonu, nefes tutma, asetozolamid uygulanması gibi vazodilatör situmuluslara cevap olarak akım hızında meydana gelen değişikliklerin ölçülmesiyle kolaylıkla incelenebilir.<sup>96</sup>

Bir stimulusa karşı oluşan serebral kan akımı (CBF) cevabının ölçülmesi, serebral vasküler fonksiyonun yanında vasküler komponentin etkilendiği farklı serebral hastalıkların çalışılması ve tanısında yararlı bilgiler sağlayabilmektedir.<sup>97</sup> Serebral damar direncine karşı oluşan vazodilatör cevap, serebrovasküler hastalıkların prognostik önemini ortaya koymaktadır.<sup>98</sup> Normal serebral arter akım hızı, PaCO<sub>2</sub>'deki yükselme sonucunda ortaya çıkan vazodilatasyona bağlı olarak artış gösterir. Vazodilatör cevabın değişmemesi ile ortaya konan azalmış serebral vazomotor reaktivite serebral otheregülasyonun rezerv kapasitesinin düşük olduğunu yansıtmaktadır.<sup>92</sup>

Serebral vasomotor reaktiviteyi değerlendirmek için, pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyon tomografisi (SPECT), Xenon-bilgisayarlı tomografi (Xe-CT), dinamik kontrast duyarlı manyetik rezonans görüntüleme (DSC-MRI) gibi farklı teknikler kullanılabilir.<sup>99</sup> Bu teknikler; günümüzde asetozolamid uygulanması ya da CO<sub>2</sub> inhalasyonu gibi vazoaktif maddelerin kullanıldığı çeşitli stres testlerine karşı bölgesel hemodinamik yanıtları saptama ve haritalama kapasitesine sahiptirler.<sup>100</sup> Bu metodlar pahalıdır, özelleşmiş ekipman gerektirir, çoğunluğu radyasyon içerir ve uygulanmaları için zaman gerekir. Bu nedenle rutin klinik pratikte kullanımları sınırlıdır.

Vasodilatör stimulus ile birlikte Transkraniyal Doppler Ultrasonografi, serebral vazomotor reaktiviteyi değerlendirmede göreceli olarak kolay uygulanabilen, tekrar edilebilir, invaziv olmayan ve daha az pahalı metoddur.<sup>99</sup> Transkraniyal Doppler ultrasonografi büyük serebral damarlarda, kan akım hızını değerlendirmek ve serebral vazomotor reaktiviteyi ölçmek için basit ve invaziv olmayan bir teknik sağlamaktadır.<sup>92</sup> Bu avantajları nedeniyle çalışmamızda serebral vazomotor reaktivitenin değerlendirilmesinde TCD kullanılmıştır.

TCD ile serebral vazomotor reaktivite çalışmalarında vazodilatör stimulus olarak farklı yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemler temel olarak kan basıncının düşürülmesi, eksojen bir kimyasal enjeksiyonu ya da PaCO<sub>2</sub>'nin yükseltilmesi prensiplerine dayanmaktadır. Uygulanan tüm metodların birbirlerine göre çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.<sup>74</sup> Biz çalışmamızda serebral vazomotor reaktivite değerlendirilmesinde, diğer yöntemlere göre daha kolay uygulanabilir olan ve yatak başında gerçekleştirilebilen nefes tutma testini kullandık.

Hiperkarbiye serebrovasküler cevapta, yaş önemli bir faktördür. Hartl ve ark. yaşlı hastalarda CO<sub>2</sub> reaktivitesini genç hastalara göre belirgin düşük olduğunu bildirmişlerdir.<sup>101</sup> Molina ve ark. yaptığı çalışmada CVR ve yaş arasında gözlenen beklenmedik direkt ilişkinin, araştırmanın göreceli olarak genç popülasyonda (ortalama yaş 55) ve 70 yaş üstünde az sayıda hastada yapılmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.<sup>102</sup> Çalışmamızda da yaş ile CO<sub>2</sub> reaktivitesi arasında beklenen ilişki ortaya konamamıştır. Bu durum hasta popülasyonunun ortalama yaşının 56 olması ve 70 yaş üstü sınırlı sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmiş olması ile açıklanabilir.

Diyabetle ilişkili vasküler komplikasyonlar sadece periferik organlarda değil, serebral sirkülasyonda da ciddi etkilere sahiptir.<sup>81</sup> Diyabetik hastalarda özellikle iki tip vasküler hasar izlenmektedir. Bu vasküler patolojiler böbrek, retina ve periferik sinir kapillerleri ile arteriollerinde ortaya çıkan tıkaçıcı olmayan mikrosirkülasyon disfonksiyonu ve arteriyel dolaşımda ortaya çıkan aterosklerotik lezyonlarla karakterize olmuş makroanjyopatiyi içermektedir. Diyabette mikrovasküler disfonksiyon artmış vasküler permeabilite ve kan akımı ile damar tonusunda otonöregülasyonun bozulması şeklinde ortaya çıkmaktadır.<sup>103</sup>



Hiperglisemi, insülin direnci, hiperlipidemi ve hiperhomosisteinemi diyabetin önemli patofizyolojik bileşenleridir ve çeşitli yollarla endotel/vasküler disfonksiyona neden olurlar.<sup>55</sup> Kronik hiperglisemi düz kas hücrelerinin elastisitesini azaltmakta; kan damarlarının, beyin dokusu için yeterli kalitede kan ve besin ihtiyacını sürdürme kabiliyetini düşürmektedir.<sup>81</sup> Kronik hiperglisemi, serebral kan akım hızında azalma ile ilişkilendirilmiştir.<sup>104</sup> Bentsen ve ark. uzun süredir diyabeti bulunan 16 hastada gerçekleştirdikleri çalışmada hastaların %20'sinde oto-regülasyonun bozulduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Croughwell ve ark. kardiyak cerrahi uygulanan diyabetik hastalarda oto-regülasyonda bozulma olduğunu göstermişlerdir. Vazodilatör stimulus olarak CO<sub>2</sub>'nin kullanıldığı bir çalışmada Dandona ve ark. 59 diyabetik hastanın 26'sında serebrovasküler reaktivitenin ortadan kalktığını göstermişlerdir. Asetazolamidin kullanıldığı bir çalışmada Rodriguez ve ark. 20 yıldan uzun süredir diyabeti bulunan beş hastanın üçünde vazodilatör uyarana yanıtın yetersiz olduğunu göstermişlerdir. Vazodilatör uyarıcı olarak asetazolamidin kullanıldığı başka bir çalışmada De Chiara ve ark. uzun süredir diyabeti bulunan hastaların orta serebral arter kan akış hızında sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük oranda artış olduğunu bildirmişlerdir.<sup>80</sup>

Fülesdi ve arkadaşları uzun süreli tip 2 diyabeti bulunan hastalarda serebrovasküler reaktivite ile serebral rezerv kapasitesinin azaldığını ve bu durumun hastalığın süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>105</sup>

Griffith ve ark. ile Rodriguez ve ark. diyabetin süresi, serum glukoz konsantrasyonu ve HbA1c seviyesi ile asetazolamid uygulaması sonrası serebral kan akımı değişimi arasında bir ilişki bulamamışlardır. Ancak Kadoi ve ark. HbA1c seviyesi ile serebrovasküler reaktivitede bozulma arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Veriler arasındaki bu farklılık çalışmalara dahil olan hastaların demografik özelliklerinin farklı olmasına bağlanabilir. Rodriguez ve ark. çalışmasına katılan hastaların ortalama yaşı 30 iken Kadoi ve ark. çalışmasında hastaların ortalama yaşı 64 olmuştur.<sup>23</sup> Serebral vazomotor reaktivite üzerine yaş, cinsiyet ve diğer kişisel özelliklerin etkisi olmasından dolayı farklı yaş gruplarının dahil edildiği çalışmalarda bu farklılıkların gözlenmesi beklenebilir. Bizim çalışmamızda da diyabet süresi, serum glukoz konsantrasyonu ve

HbA1c seviyesi ile serebral vazomotor reaktivite arasında ilişki gösterilememiştir. Bu durum çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama diyabet süresinin yaklaşık 14 yıl olması, sınırlı grup hastanın çalışmaya dahil edilmiş olması ve hastaların diğer demografik özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Endotel; damar duvarı homeostazisinin sürdürülmesinde önemli rol oynar, vasküler tonusu regüle eden biyolojik olarak aktif maddeleri sentezler, trombozu engeller ve düz kas büyümesini etkiler. Endotelin salgıladığı vazoaaktif maddelerin en önemlilerinden bir tanesi nitrik oksittir.<sup>106</sup> Diyabet endotel fonksiyonları ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini değiştirerek mikrosirkülasyonu ve bölgesel metabolizmayı etkiler.<sup>24</sup> Endotel disfonksiyonu diyabetik vasküler hastalığın erken bir belirteçidir ve kardiyovasküler riskin bağımsız bir prediktörüdür.<sup>54</sup> Endotel disfonksiyonu, vasküler reaktivitede ortaya çıkan değişikliklerin önemli bir belirleyicisidir ve diyabet hastalarında vasküler komplikasyonların ortaya çıkışında majör rol oynar.<sup>26</sup> Diyabet hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulması ve vazomotor fonksiyonların azalması bölgesel kan akımı değişiklikleri ile doku perfüzyonunda azalmaya neden olabilir.<sup>46</sup> Vasküler patolojiyi başlatan tetikleyici etken, yüksek glukoz konsantrasyonlarının nitrik oksit (NO) ile serbest oksijen radikalleri (ROS) arasındaki dengeyi bozması ve sonuç olarak endotel disfonksiyonu ortaya çıkarmasıdır. Hiperglisemi ile uyarılan süperoksit anyonu üretimi nitrik oksidi güçlü bir oksidan madde olan ve fosfolipid membranlardan kolayca geçebilen peroksinitrite dönüştürür.<sup>56</sup> Bunun yanında sürekli oksidan stresin endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin etkisini azalttığı ve NO üretimini engellediğine dair kanıtlar da mevcuttur.<sup>57</sup> Diyabetten en ciddi etkilenen yolak nitrik oksit gibi görünmektedir. Bu yolağın kaybına PaCO<sub>2</sub>'ye yanıt ile basınç-akış otoregülasyonunun kaybı eşlik eder.<sup>23</sup> Asil ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada diyabet hastalarında serebral otoregülasyondaki değişiklikler, serebral perfüzyonun hemodinamik değişikliklere karşı defansını ortadan kaldırmıştır.<sup>79</sup>

Bu şartlar altında arteriol ve kapillerlerde otoregülasyonun bozulması ile Tip 1<sup>19,21,25</sup> ve Tip 2 DM'li<sup>22,26,104</sup> hastalarda serebrovasküler reaktivitede bozulmayı açıklayabilir. Gerçekleştirilmiş olan çalışmalar hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında serebral vazomotor reaktivitenin azaldığını göstermişleridir.<sup>19,104</sup>

0,69 değerinin altındaki BHI değerleri bozulmuş serebrovasküler reaktivitenin belirteci olarak kabul edildiğinde<sup>93</sup> alışmamızda olguların %30,2'sinin sağ breath-holding index değeri, %27,9'unun ise sol breath-holding index değeri 0,69 ve altında gözlenmiştir. Çalışmaya kontrol grubu dahil edilmediğinden sağlıklı kontrollerle değerlendirme yapılmamıştır.

Beyin parankiminde ortaya çıkan laküner enfarktların en önemli nedenlerinden bir tanesi diabetes mellitustur.<sup>80,107,108</sup> Geçmişte gerçekleştirilen otopsi çalışmalarında diyabetik hastaların küçük serebral damarlarında mikroateromlar, lipid-hyalin depozitleri ve bazal membran kalınlaşmasını içeren patolojik değişiklikler saptanmıştır. Bu değişiklikler asetazolamid uygulaması sonrası direnç damarlarında daha yavaş ve düşük oranda yanıt ortaya çıkışını açıklayabilir. Diyabet beyin parankiminde ortaya çıkan laküner stroklar için en önemli risk faktörlerinden bir tanesi olarak kabul edilmektedir.<sup>80</sup> Diyabet hastalarında küçük damar hastalığına bağlı strok genel popülasyona kıyasla daha sık gözlenir. Diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonlarının, özellikle de retinopati ve nefropati varlığı beraberinde strok ve sessiz serebral isekemi riskini de arttırır.<sup>19</sup>

Retinopati, diyabetin en karakteristik mikrovasküler komplikasyonudur ve popülasyon tabanlı çalışmalar diyabetin süresi ile retinopati gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Kapiller bazal membran kalınlaşması diyabetik retinopatideki dominant yapısal değişikliklerdir.<sup>103</sup>

Diyabetik mikrosirkülasyonda tıkayıcı lezyonlar mevcut olmasa da diğer yapısal değişiklikler gözlenir. Gözlenen bu değişikliklerin en önemlisi kapiller bazal membranda kalınlaşmadır. Ekstraselüler matrikste ortaya çıkan bu değişiklik diyabet ve hiperglisemiye karşı ortaya çıkan metabolik bir yanıtı yansıtır olabilir.<sup>103</sup>

Genel olarak hipertansiyon ve diyabete bağlı olarak ortaya çıkan retinal hipoksiden kaynaklanan kan-retina bariyerindeki bozulmanın retinal mikroanjyopati patogenezinde merkezi bir rol oynadığı kabul edilir. Kan-retina bariyeri, kan-beyin bariyerinin analogu olarak düşünülebilir. Bu bağlamda kan-beyin bariyerinin bozulması serebral mikroanjyopati patogenezinde anahtar rol oynuyor olabilir.<sup>65</sup>

Diyabetin patoloji üzerine etkileri nedeniyle çok sayıda çalışma renal glomerül duvarı düzeyinde ortaya çıkan değişimler üzerine odaklanmıştır. Glomerül duvarı renal filtrasyon özelliklerinde değişimler gösterir ve serum proteinleri ekstrasvazasyona uğrar. Boyut kısıtlaması, elektriksel yük sonucu itme ve bazal membranın moleküler konfigürasyonu gibi glomerülün seçici geçirgenliğinden sorumlu mekanizmaların majör değişiklik geçirdiği gösterilmiştir. Diyabet hastalarında santral sinir sisteminde kapiller dansite değişiklikleri ve kapiller bazal membran kalınlaşması ile birlikte bütünlüğünün bozulduğu daha önce bildirilmiş olan kan-beyin bariyerinde de benzer değişiklikler meydana geliyor olabilir.<sup>109</sup>

Diyabetik hastalarda gerçekleştirilmiş çok sayıda çalışmada retinopati varlığı ve şiddeti ile kardiyovasküler hastalık riski arasında korelasyon gösterilmiştir. Bunun yanında retinal mikrovasküler anormallikler renal fonksiyonlarda kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur.<sup>11,12</sup> Çalışmamızda diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olgularda nefropati gözlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, grup 3 olgularda nefropati gözlenme oranı diğer gruplardaki olgulara göre dikkat çekici düzeyde yüksektir. Bu bulguyla bağlantılı olarak diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olguların mikroalbüminüri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Grup 3 olguların mikroalbüminüri değeri, grup 1 ve grup 2 olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Retina damarları ile serebral damarlar aynı embriyolojik kökeni, anatomik altyapıyı ve fizyolojik özellikleri paylaşırlar.<sup>65,68,70,71</sup> Bu nedenle retina damarlarında ortaya çıkan patolojik değişiklikler hastalarda beyinde ortaya çıkan benzer mikroanjiyopatik süreçleri yansıtabilir ve diyabetik hastalarda retinopati, serebral mikroanjiyopatinin dışavurumu şeklinde gözlenebilir. Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda retinal mikrovasküler patolojiler, radyolojik ve klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce serebral küçük damar hastalığının öngörülmesinde erken ve sensitif bir araç olarak değerlendirilebilir.<sup>65</sup>

Retina ve beyindeki mikrovasküler sistemler aterosklerotik, hemodinamik ve diğer metabolik faktörlerden etkilenirler. Popülasyon tabanlı epidemiyolojik çalışmalar arteriyovenöz çentiklenmeler, mikroanevrizmalar ve hemorajiler gibi retinal

mikrovasküler anormalliklerin strok ve serebral beyaz cevher lezyonları gelişimi riskini arttırdığını göstermişlerdir. Diyabet hastalarının hem retina hem de beyinde mikrovasküler lezyon gelişimi açısından risk altında oldukları bilinmektedir. Bu nedenle diyabeti olan hastalarda, hasta olmayan kişilere kıyasla retinal ve serebral mikrovasküler lezyonlar arasında daha kuvvetli bir ilişki olduğunu düşünmek mantıklıdır.<sup>64</sup>

Klein ve ark. 1700'ün üzerinde hastayı dahil etmiş oldukları populasyon tabanlı bir çalışmada hastaların HbA1c seviyeleri ile diyabetik retinopati gelişimi ve prognozunun anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer şekilde HbA1c seviyeleri yüksek hastalarda retinopati evresinin daha ileri olduğunu gözlemledik. Hafif retinopatisi bulunan olguların HbA1c değeri, orta evre retinopatisi bulunan olgulara göre anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşükken; ileri evre retinopatisi bulunan olgulara kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.<sup>110</sup>

Gerçekleştirilmiş bir çalışmada strok öyküsü bulunmayan orta yaş bireylerde başlangıçta saptanan retinal mikrovasküler patolojilerin uzun dönemde MR görüntüleme ile saptanan subklinik serebrovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Retinopati belirtilerinin var olması serebral enfarkt riskini 2 kat, lakuner enfarkt riskini ise 3 kat arttırmıştır. Retinal arteriovenöz kırılma saptanan hastalarda sadece beyin enfarktı riski değil, beraberinde beyaz cevher lezyonu gelişme riski de iki kat yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen bulgular retinal mikrovasküler patolojilerin 10 yılın üzerinde bir süre içerisinde iskemik beyin değişikliklerinin öngörülmesinde faydalı olabileceği üzerine kanıtlar sunmuştur.<sup>65</sup> Bunun yanında Petitti ve Bhatt gerçekleştirdikleri çalışmada retinopatinin diyabetik hastalarda iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>66</sup>

Toplumlarda ateroskleroz riski çalışmasında (ARIC) retinal mikrovasküler anormalliklerin ve yaygın arteriyolar daralmanın klinik strok insidansında artış ile MR görüntülemede saptanan subklinik serebral enfarkt ve beyaz cevher lezyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>67</sup> Benzer şekilde epidemiyolojik çalışmalar şiddetli retinopatisi

bulunan hastaların koroner arter hastalığından ölüm risklerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Kadoi ve arkadaşları retinopatisi bulunan hastaların retinopatisi bulunmayanlara ve kontrol grubuna kıyasla bozulmuş serebral CO<sub>2</sub> reaktivitesi sergiledikleri gözlenmiştir.<sup>23</sup> Lippera ve ark. ise gerçekleştirmiş oldukları bir çalışmada proliferatif retinopatisi bulunan hastalarda serebrovasküler reaktivitenin nonproliferatif retinopatisi bulunan hastalara kıyasla daha düşük olduğunu bulmuşlardır.<sup>111</sup>

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara benzer şekilde bizim çalışmamızda da retinopati evresi ile serebrovasküler değişiklikler arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda diyabetik retinopati grup dağılımlarına göre olguların sağ ve sol breath-holding index ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır. İleri evre retinopatisi bulunan olgularda olgularda sağ ve sol breath-holding index değeri, hafif ve orta evre retinopatisi bulunan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Orta derecede retinopatisi bulunan olgularda ise sağ ve sol breath-holding index değeri, hafif dereceli retinopatisi bulunan hastalara kıyasla anlamlı şekilde düşük saptanmıştır.

## **SONUÇ**

Diyabetik retinopatisi bulunan erişkin diyabet hastalarında retinopati şiddeti ile serebral vazomotor reaktivite değişikliklerinin ilişkisini değerlendirmek amacıyla yürütmüş olduğumuz bu çalışmada retinopati evresinin serebral vazomotor reaktivite değişimi ile ilişkili olduğunu bulduk.

## 6. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S64-71.
2. Dermanovic Dobrota V, Hrabac P, Skegro D, Smiljanic R, Dobrota S, Prkacin I, Brkljacic N, Peros K, Tomic M, Lukinovic-Skudar V, Basic K. The impact of neuropathic pain and other comorbidities on the quality of life in patients with diabetes. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Dec 3;12(1):171.
3. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : report of a WHO/IDF consultation. 2006
4. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas Sixth Edition*. Accessed at 25.12.2014
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169-80.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. Jan 2010; 33(Suppl 1): S62–S69.
7. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):137-88.
8. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* April 2008 vol. 26 no. 2 77-82
9. Jousen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, Schraermeyer U, Kociok N, Fauser S, Kirchhof B, Kern TS, Adamis AP. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004 Sep;18(12):1450-2.
10. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2540-53.

- 11.** Wong TY, Coresh J, Klein R, Muntner P, Couper DJ, Sharrett AR, Klein BE, Heiss G, Hubbard LD, Duncan BB. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Sep;15(9):2469-76.
- 12.** Edwards MS1, Wilson DB, Craven TE, Stafford J, Fried LF, Wong TY, Klein R, Burke GL, Hansen KJ. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis.* 2005 Aug;46(2):214-24.
- 13.** Ding J, Cheung CY, Ikram MK, Zheng YF, Cheng CY, Lamoureux EL, Tai ES, Subramaniam T, Wong TY. Early retinal arteriolar changes and peripheral neuropathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2012 May;35(5):1098-104.
- 14.** Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci.* 2007 Nov;10(11):1369-76.
- 15.** Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature.* 2010 Nov 11;468(7321):232-43. doi: 10.1038/nature09613.
- 16.** Paulson OB, Hasselbalch SG, Rostrup E, Knudsen GM, Pelligrino D. Cerebral blood flow response to functional activation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 Jan;30(1):2-14.
- 17.** Lucas SJ, Tzeng YC, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S, Ainslie PN. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension.* 2010 Mar;55(3):698-705.
- 18.** Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009 May;296(5):R1473-95.
- 19.** Kozera GM, Wolnik B, Kunicka KB, Szczyrba S, Wojczal J, Schminke U, Nyka WM, Bieniaszewski L. Cerebrovascular reactivity, intima-media thickness, and



nephropathy presence in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):878-82.

- 20.** Rodríguez-Flores M, García-García E, Cano-Nigenda CV, Cantú-Brito C. Relationship of obesity and insulin resistance with the cerebrovascular reactivity: a case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jan 3;13:2. doi: 10.1186/1475-2840-13-2.
- 21.** Fülesdi B, Limburg M, Oláh L, Bereczki D, Csiba L, Kollár J. Lack of gender difference in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity in patients suffering from type-1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2001;38(3):107-12.
- 22.** Huq R, Philbey CE, Mistri AK, Panerai RB, Robinson TG. Dynamic cerebral autoregulation assessed by respiratory manoeuvres in non-insulin-treated Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012 May;29(5):609-13.
- 23.** Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, Saito S, Ide M, Hiraoka H, Kawahara F, Goto F. Diabetic patients have an impaired cerebral vasodilatory response to hypercapnia under propofol anesthesia. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2399-403.
- 24.** Last D, Alsop DC, Abduljalil AM, Marquis RP, de Bazelaire C, Hu K, Cavallerano J, Novak V. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1193-9.
- 25.** Palazzo P, Maggio P, Altavilla R, Di Flaviani A, Giordani I, Malandrucco I, Picconi F, Passarelli F, Pasqualetti P, Ercolani M, Vernieri F, Frontoni S. Cerebral hemodynamics and systemic endothelial function are already impaired in well-controlled type 2 diabetic patients, with short-term disease. *PLoS One*. 2013 Dec 31;8(12):e83287.
- 26.** Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 Sep;48(9):1856-62.
- 27.** Bakker MJ, Hofmann J, Churches OF, Badcock NA, Kohler M, Keage HA. Cerebrovascular function and cognition in childhood: a systematic review of transcranial Doppler studies. *BMC Neurol*. 2014 Mar 6;14:43.

- 28.** Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol.* 2012 Sep;32(4):411-20.
- 29.** Das AK, Shah S. History of diabetes: from ants to analogs. *J Assoc Physicians India.* 2011 Apr;59 Suppl:6-7.
- 30.** Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013 Aug;13(3):368-70.
- 31.** C. Savona-Ventura. *The History of Diabetes Mellitus - A Maltese perspective.* Malta 2002
- 32.** Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care.* 2011 Jun;34(6):1249-57.
- 33.** American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care.* 2013 Apr;36(4):1033-46.
- 34.** Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002 Sep;25(9):1551-6.
- 35.** Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb;28(2):169-80.
- 36.** Bozbay C. Tip II diabetes mellitus'lu hastalarda bifazik analog ve nph-regüler insülin karışımlarının kilo aldırıcı etkilerinin değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık tezi. 2009
- 37.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, tedavi ve İzlem kılavuzu.* 6. Baskı-2013
- 38.** Nokoff N, Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Apr;1281:1-15.

- 39.** Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014 Oct;23(4):99-105.
- 40.** Kefeli A. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda farklı insülin tedavi protokollerinin kilo alımı ile ilişkisi. Tc. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. 2009
- 41.** TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020
- 42.** Aliahmad B, Kumar DK, Sarossy MG, Jain R. Relationship between diabetes and grayscale fractal dimensions of retinal vasculature in the Indian population. *BMC Ophthalmol.* 2014 Dec 1;14:152.
- 43.** Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. *Diabetes Spectrum.* 2008 July 21;3;160-165
- 44.** Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation.* 2003 Sep 30;108(13):1655-61.
- 45.** Keskin Ö, Balcı B. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar. *Kafkas J Med Sci* 2011; 1(2):81–85.
- 46.** Moghaddasi M. Mamarabadi M. Habibi AH. A comparison of cerebral vasomotor reactivity in diabetic and nondiabetic Iranian patients. *J Res Med Sci.* 2010 Jan-Feb; 15(1): 50–53.
- 47.** Avcı E, Çakır E. Diyabetes Mellitusun Mikrovasküler Komplikasyonu: Diyabetik Nefropati. *Selçuk Tıp Derg* 2014;30(Ek Sayı-1): 15-18
- 48.** Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications--can the presence of one predict the development of another? *J Diabetes Complications.* 2006 Jul-Aug;20(4):228-37.

49. Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World J Diabetes*. 2014 Dec 15;5(6):763-76.
50. Lim Akh. Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014 Oct 15;7:361-81.
51. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2220-4.
52. Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, Harris ND, Shaw PJ, Witte DR, Griffiths PD, Tesfaye S. Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2664-9.
53. Wessels AM, Rombouts SA, Simsek S, Kuijper JP, Kostense PJ, Barkhof F, Scheltens P, Snoek FJ, Heine RJ. Microvascular disease in type 1 diabetes alters brain activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes*. 2006 Feb;55(2):334-40.
54. Hamilton SJ, Watts GF. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. *Rev Diabet Stud*. 2013 Summer-Fall;10(2-3):133-56.
55. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K, Stefanadis C. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 20;62(8):667-76.
56. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(31):2436-43.
57. Pitocco D1, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. *Int J Mol Sci*. 2013 Oct 30;14(11):21525-50.
58. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1832(12):2216-31.

- 59.** Polat B, Batioğlu F. Diabetik Retinopatide Gncel Tıbbi Tedavi Yaklaşımları. *Ret-Vit* 2007;15:153-159
- 60.** Keenan HA, Costacou T, Sun JK, Doria A, Cavellerano J, Coney J, Orchard TJ, Aiello LP, King GL. Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):1995-7.
- 61.** Bello NA, Pfeffer MA, Skali H, McGill JB, Rossert J, Olson KA, Weinrauch L, Cooper ME, de Zeeuw D, Rossing P, McMurray JJ, Solomon SD. Retinopathy and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014 Apr 6;2(1):e000011
- 62.** Alış M. Tip 2 diyabetli diyabetik retinopatili hastalarda serum okside ldl düzeyleri ile retinopati evresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Glhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi. Yandal uzmanlık tezi-2012
- 63.** Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*. 2013 Jan 15;2013:343560.
- 64.** Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Garcia M, Klein R, Jonasson F, Klein BE, Eiriksdottir G, Harris TB, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Retinal and cerebral microvascular signs and diabetes: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study. *Diabetes*. 2008 Jun;57(6):1645-50.
- 65.** Cheung N, Mosley T, Islam A, Kawasaki R, Sharrett AR, Klein R, Coker LH, Knopman DS, Shibata DK, Catellier D, Wong TY. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1987-93.
- 66.** Petitti DB, Bhatt H. Retinopathy as a risk factor for nonembolic stroke in diabetic subjects. *Stroke*. 1995 Apr;26(4):593-6.
- 67.** Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, Klein R, Klein BE, Sharrett AR; ARIC Study Investigators. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1349-55.

- 68.** Ono T, Kobayashi J, Sasako Y, Bando Ko, Tagusari O, Niwaya K, Imanaka H, Nakatani T, Kitamura S. The impact of diabetic retinopathy on long-term outcome following coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 7;40(3):428-36.
- 69.** Hanff TC, Sharrett AR, Mosley TH, Shibata D, Knopman DS, Klein R, Klein BE, Gottesman RF. Retinal microvascular abnormalities predict progression of brain microvascular disease: an atherosclerosis risk in communities magnetic resonance imaging study. *Stroke.* 2014 Apr;45(4):1012-7.
- 70.** Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD, Couper DJ, Heiss G, Sorlie PD. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2006 Jan;37(1):82-6.
- 71.** Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH; ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA.* 2002 Jul 3;288(1):67-74.
- 72.** Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest.* 1948 Jul;27(4):484-92.
- 73.** Mardimae A, Balaban DY, Machina MA, Battisti-Charbonney A, Han JS, Katznelson R, Minkovich LL, Fedorko L, Murphy PM, Wasowicz M, Naughton F, Meineri M, Fisher JA, Duffin J. The interaction of carbon dioxide and hypoxia in the control of cerebral blood flow. *Pflugers Arch.* 2012 Oct;464(4):345-51.
- 74.** Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, Mandell DM, Poublanc J, Crawley AP, Mikulis DJ, Duffin J, Fisher JA. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *J Physiol.* 2013 Dec 1;591(Pt 23):5809-21.
- 75.** Sato K, Sadamoto T, Hirasawa A, Oue A, Subudhi AW, Miyazawa T, Ogoh S. Differential blood flow responses to CO<sub>2</sub> in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol.* 2012 Jul 15;590(Pt 14):3277-90.

- 76.** Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, Smith KJ, Tzeng YC, Eves ND, Ikeda K, Graham J, Lewis NC, Day TA, Ainslie PN. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol.* 2012 Jul 15;590(Pt 14):3261-75.
- 77.** Fortune JB, Bock D, Kupinski AM, Stratton HH, Shah DM, Feustel PJ. Human cerebrovascular response to oxygen and carbon dioxide as determined by internal carotid artery duplex scanning. *J Trauma.* 1992 May;32(5):618-27.
- 78.** Ergul A, Kelly-Cobbs A, Abdalla M, Fagan SC. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012 Jun;12(2):148-58.
- 79.** Asil T, Utku U, Balci K, Uzunca I. Changing cerebral blood flow velocity by transcranial Doppler during head up tilt in patients with diabetes mellitus. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Jan;109(1):1-6.
- 80.** Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RP, Neuwirth G, Legemate D, Valikovics A, Csiba L. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes.* 1997 Nov;46(11):1840-5.
- 81.** Tchistiakova E, Anderson ND, Greenwood CE, MacIntosh BJ. Combined effects of type 2 diabetes and hypertension associated with cortical thinning and impaired cerebrovascular reactivity relative to hypertension alone in older adults. *Neuroimage Clin.* 2014 Jun 5;5:36-41.
- 82.** Sarkar S, Ghosh S, Ghosh SK, Collier A. Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke. *Postgrad Med J.* 2007 Nov;83(985):683-9.
- 83.** Asil T. Transkraniyal Doppler ve Klinik Kullanımı. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;19(3-4):171-176.
- 84.** Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982 Dec;57(6):769-74.
- 85.** Markus HS. Transcranial Doppler ultrasound. *Br Med Bull.* 2000;56(2):378-88.

- 86.** DeWitt LD, Wechsler LR. Transcranial Doppler. *Stroke*. 1988 Jul;19(7):915-21.
- 87.** Asil T. İnme Tanısı ve Prognozun Belirlenmesinde Transkraniyal Doppler Kullanımı. *Turk J Phys Med Rehab* 2007; 53 Suppl 1; 4-6.
- 88.** Tzeng YC, Willie CK, Atkinson G, Lucas SJ, Wong A, Ainslie PN. Cerebrovascular regulation during transient hypotension and hypertension in humans. *Hypertension*. 2010 Aug;56(2):268-73.
- 89.** Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *Radiographics*. 1995 Jan;15(1):179-91.
- 90.** Jindal A, Mahapatra AK. Transcranial doppler in neurological disorders. *Neurol India* 1999;47:166.
- 91.** Uzuner GT, Uzuner N. Migren baş ağrılarında görsel uyarı ile arka serebral arterde oluşan nörovasküler reaktivite ve nefes tutma ile arka serebral arterde oluşan vasküler reaktivitenin değerlendirilmesi. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2011 17:1; 21-28
- 92.** Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke*. 1999 Mar;30(3):593-8.
- 93.** Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 2000 Apr 26;283(16):2122-7.
- 94.** Savage HI1, Hendrix JW, Peterson DC, Young H, Wilkinson CP. Differences in pulsatile ocular blood flow among three classifications of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Dec;45(12):4504-9.
- 95.** Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Transcranial Doppler hemodynamic parameters and risk of stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2453-8.



- 96.** Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M. Age and sex differences in cerebral hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Stroke*. 1998 May;29(5):963-7.
- 97.** Tancredi FB, Hoge RD. Comparison of cerebral vascular reactivity measures obtained using breath-holding and CO<sub>2</sub> inhalation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Jul;33(7):1066-74.
- 98.** de Boorder MJ, Hendrikse J, van der Grond J. Phase-contrast magnetic resonance imaging measurements of cerebral autoregulation with a breath-hold challenge: a feasibility study. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1350-4.
- 99.** Sfyroeras G, Karkos CD, Liasidis C, Spyridis C, Dimitriadis AS, Kouskouras K, Gerassimidis TS. The impact of carotid stenting on the hemodynamic parameters and cerebrovascular reactivity of the ipsilateral middle cerebral artery. *J Vasc Surg*. 2006 Nov;44(5):1016-22.
- 100.** Kastrup J, Rorsgaard S, Parving HH, Lassen NA. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term type I (insulindependent) diabetic patients with nephropathy and retinopathy. *Clin Physiol* 1986 Dec;6(6):549-59.
- 101.** Hartl WH, Furst H. Application of transcranial Doppler sonography to evaluate cerebral hemodynamics in carotid artery disease. *Stroke*. 1995; 26: 2293–2297.
- 102.** Molina C1, Sabín JA, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, Codina A. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: A case-control study. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2296-301.
- 103.** Akbari CM, LoGerfo FW. Diabetes and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1999 Aug;30(2):373-84.
- 104.** Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW. Regional cerebral blood flow decreases during chronic and acute hyperglycemia. *Stroke*. 1987 Jan-Feb;18(1):52-8.
- 105.** Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Káplár M, Molnár C, Kappelmayer J, Neuwirth G, Csiba L. Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1999 Jul-Aug;13(4):191-9.

- 106.** Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993 Dec;88(6):2510-6.
- 107.** Bamford JM, Warlow CP: Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke* 19:1074-1080, 1988.
- 108.** Arboix AA, Martí-Vilà JL, Garcia JH: Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke* 21:842-847, 1990.
- 109.** Bouchard P, Ghitescu LD, Bendayan M. Morpho-functional studies of the blood-brain barrier in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia* (2002) 45:1017–1025.
- 110.** Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA*. 1988 Nov 18;260(19):2864-71.
- 111.** Lippera S , Gregorio F, Ceravolo MG, Lagalla G, Provinciali L Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes. *Eur J Ophthalmol*. 1997 Apr-Jun;7(2):156-62.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

**Doğum Yeri:** Sincanlı/Afyonkarahisar

**Doğum Tarihi:** 26.06.1986

### Eğitim Bilgileri

**İlk Öğretim:** Hüseyin Sümer İlkokulu

**Ortaokul:** Kocatepe Anadolu Lisesi

**Lise:** Afyon Süleyman Demirel Fen Lisesi

**Yüksek Öğretim:** İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi/Türkçe Tıp

**Mezuniyet Sonrası:** 2010-2014 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Abd Tıpta Uzmanlık Öğrencisi