



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Diyabetik Hasta Grupları ile Serebral MR Perfüzyon
Arasındaki İlişki

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim İLİK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Harun ARSLAN

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Diyabetik Hasta Grupları ile Serebral MR Perfüzyon
Arasındaki İlişki

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim İLİK

VAN-2019

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/ 03/ 2019 tarih

04 nolu etik kurul kararı ile çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı

tarafından **TTU-2019-8292** No'lu proje olarak desteklenmiştir.

ONAY

Radyodiagnostik Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. İbrahim İLİK'e ait "Diyabetik Hasta Grupları ile Serebral MR Perfüzyon Arasındaki İlişki" konulu tez çalışması Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/ 03/ 2019 tarih 04 nolu etik kurul kararı ile uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve desteklerini esirgemeyen, pozitif ve yaratıcı kişiliği ile örnek aldığım tez hocam Doç. Dr. Harun ARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım, Doç. Dr. Cemil GÖYA'ya, Doç. Dr. Mesut ÖZGÖKÇE'ye, Dr. Öğr. Üyesi Ali Mahir GÜNDÜZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin AKDENİZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Nurşen TOPRAK'a ve Dr. Öğr. Üyesi Adem YOKUŞ'a,

Uzmanlık eğitimimde beraber çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen eski öğretim üyelerinden Doç. Dr. Alpaslan YAVUZ'a ve Doç. Dr. Abdussamet BATUR'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum ve keyif aldığım değerli dostlarım ve meslektaşlarım Uzm. Dr. İbrahim AKBUDAK'a, Uzm. Dr. Sümeyra ALAGÖZ'e, Uzm. Dr. İlyas DÜNDAR'a, Uzm. Dr. Fatma DURMAZ'a, Dr. Suat İNCE'ye, Dr. Saim TÜRKOĞLU'na, Dr. Ensar TURKO'ya, Dr. Hanifi KOCA'ya, Dr. M. Bilal AKINCI'ya, Dr. Mehmet YÜKSEK'e, Dr. Ramazan ÇELİK'e, Dr. Leyla ÇOBAN'a ve Dr. Ramazan YILDIZ'a,

Büyük özveri ve çaba sarfeden teknisyen, sekreter ve diğer radyoloji ekibine,

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına TTU-2019-8292 No'lu proje ile bu çalışmaya verdiği desteğinden dolayı,

Sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan canım aileme,

Tanıştığım günden beri pozitif ve güleç kişiliği ile beni hep destekleyen, yalnız bırakmayan sevgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen canım eşim Zehra AKMAN İLİK'e

Babasının tatlısı birtanecik oğlum Mustafa Emir İLİK'e

Teşekkür ederim.

Dr. İbrahim İLİK

ÖZET

Amaç: Diyabetik Hasta Grupları ile Serebral MR Perfüzyon Arasındaki İlişki incelemeyi amaçladık.

Materyal-metot: 52 diyabetik hasta ve 39 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Diyabetik hastalar proliferatif retinopati(PRP), non-proliferatif retinopati(NPRP), ve retinopati olmayan diyabet(RP olmayan DM) olarak üç gruba ayrıldı. Görüntülemeler 1.5T Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. T2* ağırlıklı eko planar görüntüleme sekansı ile DSC Perfüzyon ağırlıklı MR (PA-MR) ile görüntüler alındı. Görüntüleme sonucu kaydedilen veriler iş istasyonuna gönderildi (syngo-via, Siemens Medikal sistemler). Yazılım yardımı ile elde edilen ham veriler ile CBF haritaları elde edildi. Her iki serebral hemisferde gri cevherden region of interest (ROI) ile elde edilen veriler beyaz cevherden referans olarak seçilen bölgedeki ROI ile elde edilen veriye oranlandı. Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, grup ortalamalarını karşılaştırmada ANOVA, farklı grupları belirlemede Duncan testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda diyabetik hasta grupları (PRP, NPRP ve RP olmayan DM) arasında NPRP ve RP olmayan DM grubunda her iki serebral hemisferde bölgesel olarak rCBF değerleri diğer gruplara göre daha düşük olmakla beraber istatistik olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Diyabetik hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında rCBF değerleri diyabetik hasta grubunda daha düşüktü. Bununla beraber her iki frontal lob anterior ve inferior, her iki singulat girus, her iki temporal lob medial, sağ oksipital lob ve her iki talamusta rCBF değerlerinde istatistik olarak anlamlı farklılık izlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışma T2DM'de diyabet grupları arasındaki serebral perfüzyonun bölgesel etkilerini incelemiştir. Diyabet grupları arasında bölgesel perfüzyon değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Sağlıklı kontrol grubuna göre bölgesel hipoperfüzyon genel olarak incelenen tüm loblarda görüldü ve çoğunda istatistik olarak fark izlendi. Özellikle temporal lob medial (hipokampal) kesimde hipoperfüzyon belirgindi.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Serebral Perfüzyon, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Diyabetik Retinopati

ABSTRACT

Purpose: We aimed to examine the relationship between Diabetic Patient Groups and Cerebral MR Perfusion.

Material-method: 52 diabetic patients and 36 healthy control group were included in the study. The diabetic patients were divided into three groups as proliferative retinopathy (PRP), non-proliferative retinopathy (NPRP) and non-retinopathy diabetes (non-RP DM). The imaging processes were performed by using 1.5T Magnetic Resonance Imaging (MRG) device. The images were obtained with DSC Perfusion-weighted MR (PW-MR) with T2*-weighted echo planar imaging sequence. The data recorded as a result of imaging were sent to the work station (syngo-via, Siemens Medical systems). The CBF maps were created with raw data obtained with software. The data obtained from region of interest (ROI) from gray substance in the both cerebral hemispheres were proportioned to the data obtained from ROI in the area that was selected as the reference from white substance. Our study uses descriptive statistics for continuous variables, ANOVA for comparing group averages, and Duncan test for determining different groups. The relationship among variables was calculated with Pearson's correlation coefficients.

Findings: In our study, it was determined that the rCBF values were regionally lower on both cerebral hemisphere in the NPRP and Non-RP DM groups compared to the other groups and there was no statistically significant difference among the diabetic patient groups (PRP, NPRP and Non-RP DM). Between the diabetic patients and healthy control groups, rCBF values were lower in the diabetic patient group. However, a statistically significant difference was observed in rCBF values in both frontal lobes anterior and inferior, both cingulate gyrus, both temporal lobes medial, right occipital lobe and both thalami.

Conclusion: As a result, the regional effects of cerebral perfusion among diabetic groups in T2DM were examined in this study. No significant difference was observed in terms of the regional perfusion values among the diabetic groups. According to the healthy control group, regional hypoperfusion was generally observed in all lobes examined and a statistical difference was determined in the majority of them. Hypoperfusion was prominent especially in the temporal lobe medial (hippocampal) section.

Keywords: Diabetes Mellitus, Cerebral Perfusion, Magnetic Resonance Imaging, Diabetic Retinopathy



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1.BÖLÜM: GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.BÖLÜM: GENEL BİLGİLER.....	2
3.BÖLÜM: GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
4.BÖLÜM: BULGULAR.....	18
5.BÖLÜM: TARTIŞMA.....	29
6.BÖLÜM: SONUÇLAR.....	37
7.BÖLÜM: KAYNAKLAR.....	43
8.BÖLÜM: ÖZGEÇMİŞ.....	50

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Diyabet ve prediyabet tanı kriterleri.....	5
Tablo 2.	Frontal lob anteriorda diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).....	19
Tablo 3.	Frontal lob inferiorda diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).....	20
Tablo 4.	Singulat girusta diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).....	20
Tablo 5.	Temporal lob anteriorda diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).....	21
Tablo 6.	Temporal lob medialde diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).....	21
Tablo 7.	Oksipital lobda diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).....	22
Tablo 8.	Talamusta diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).....	22
Tablo 9.	Frontal lob anteriorda diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	23
Tablo 10.	Frontal lob inferiorda diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	24

Tablo 11.	Singulat girusta diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	24
Tablo 12.	Temporal lob anteriorda diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	25
Tablo 13.	Temporal lob medialde diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	26
Tablo 14.	Oksipital lobda diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	26
Tablo 15.	Talamusta diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	27
Tablo 16.	rCBF ile farklı parametreler arasında korelasyon analizleri.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Diyabet Patogenezi.....	7
Şekil 2.	DSC tekniğinde intensite-zaman eğrisi.....	12
Şekil 3.	Diyabetik hasta grubunda tanımlayıcı istatistik.....	18
Şekil 4.	Sağlıklı kontrol grubunda tanımlayıcı istatistik.....	19



RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

- Resim 1. Çalışmamızda elde edilen DSC tekniğinin intensite-zaman eğrisi.....38
- Resim 2. T1 ağırlıklı görüntüler üzerinden bazı referans noktaların seçimi. Beyaz cevher için (sol). Talamus için (sağ). Temporal lob medial için (orta)..... 39
- Resim 3. Frontal lob anteriorda CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).....40
- Resim 4. Singulat girusta CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).....40
- Resim 5. Sağ temporal lob anteriorda CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).....41
- Resim 6. Temporal lob medialde CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).....41
- Resim 7. Oksipital lobda CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).....42
- Resim 8. Talamusta CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).....42

KISALTMALAR DİZİNİ

RP: Retinopati

PRP: Proliferatif Retinopati

NPRP: Non-proliferatif Retinopati

DM: Diabetes Mellitus

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PA-MRG: Perfüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

rCBF: Rölatif Serebral Kan Akımı

rCBV: Rölatif Serebral kan hacmi

ROI: Region of Interest

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

ADA: Amerikan Diabet Birliği

AGE: Glikozilasyon Son Ürünleri

PKC: Protein Kinaz C

SVD: Serebral Küçük Damar Hastalığı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Gd: Gadolinyum

EPI: Ekoplanar Görüntüleme

GRE: Gradient Eko

SE: Spin Eko

ASL: Arteryel Spin İşaretleme

DSC: Dinamik Susceptibilite Kontrast

GM: Gri Madde

IR: İnsülin Rezistansı

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

ACC: Anterior Singulat Korteks

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) kan glukoz yüksekliği ile seyreden karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Genelde Tip 1 ve Tip 2 DM olarak sınıflandırılır. Etyopatogeneizde Tip 1 DM' de insülin salgılayan pankreas beta hücrelerindeki otoimmün hasar sorumlu tutulurken, Tip 2 DM' de obezite ve insülin direnci suçlanmaktadır (1). Özellikle Tip 2 DM son yıllarda giderek artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmekte ve diyabetin klinik önemi özellikle makrovasküler komplikasyonlar (kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalığı), mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik retinopati, diyabetik nöropati ve diyabetik nefropati) olmak üzere kronik komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır.

DM dünya genelinde yaygın bir hastalıktır ve diyabetik retinopati (RP) sıklığı giderek artış gösteren mikrovasküler bir komplikasyonu olarak görölmektedir. Diyabetik RP, yeni kan damarlanmalarının oluşumu ile görölen proliferatif retinopati (PRP) ve non proliferatif retinopati (NPRP) olarak iki kısımda sınıflandırılmaktadır.

Perfüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (PA-MRG) yönteminde, herhangi bir takipçi ajanın serebrovasküler sistemden geçişi sırasında oluşturduğu sinyal değişikliklerinden yararlanılarak fizyolojik bilgi edinilir. Böylelikle beyin dokusunda herhangi bir nedenle bozulan kan akımındaki değişiklikler kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilir. Takipçi ajan deuterium oksit ve gadopentetate dimeglumin gibi ekzojen ya da su protonları gibi endojen olabilir (2).

Bu nedenle bu tez çalışmamda Diyabetik Hasta Grupları (PRP, NPRP ve RP olmayan DM grupları) ile Serebral MR Perfüzyon Arasındaki İlişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

DM, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülinin mutlak-göreceli azlığı veya hedef dokulardaki etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarında çeşitli bozukluklara yol açan, neredeyse tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan kronik metabolik bir hastalıktır (3).

2.1.2 Sınıflandırma

İlk kez 1979 yılında National Diyabetes Data Group (NDDG) (4) daha sonra da 1985 yılında World Health Organization (WHO) (5) tarafından diyabetin geniş bir sınıflaması yapılmıştır. WHO'nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak da adlandırmıştı. Daha sonra Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 1998 yılında önerilen yeni sınıflama ise etyolojik olup keza insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine Tip 1 ve Tip 2 diyabet terminolojisini de önermektedir.

DİABETES MELLİTUS'UN ETİYOLOJİK SINIFLAMASI (ADA 2017) (6)

I-Tip 1 diyabet (B hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

A- İmmunolojik

B- İdiopatik

II-Tip 2 diyabet

İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu ağırlıklı olarak neden olabilir.

III-Gestasyonel (Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen diyabet, gebelikten önce belirgin olmayan diyabet)

IV- Diğer nedenlerden dolayı spesifik diyabet tipleri, örneğin, monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerde görülen erişkin tipi diyabeti (MODY) gibi), ekzokrin

pankreas hastalıkları (kistik fibroz gibi) ve ilaç veya kimyasal- uyarılmış diyabet (örneğin, HIV / AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrası glukokortikoid kullanımı ile)

2.1.3. Epidemiyoloji

Epidemik olarak DM, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, birçok kişinin sağlığını tehdit etmektedir (7). Ama günümüzde bütün dünya DM pandemisi ile mücadele etmektedir. Küresel olarak, diyabetli insanların sayısı 2003'de 194 milyondan 2025'de 380 milyona kadar artarak bir sonraki yirmi yılda neredeyse iki kat olacağı beklenmektedir (8). Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerinde eklenmesi özellikle tip 2 DM prevalansında artış izlenmiştir. Diyabetin sinsi seyirli olmasından dolayı prevalansının saptanmasında zorluk çekilmektedir ve bununla beraber bölgesel ve ırksal farklılıklar bulunmaktadır. DM'nin dünyanın bazı kesimlerinde görülme sıklığı daha azdır. Grönland ve Alaska eskimolarında DM prevalansı çok düşük olup saptanan olguların geneli tip 2 diyabettir (9). Tam tersine Amerika'da yaşayan Pima Kızılderililerinde prevalans % 55' in üstündedir ve dünya üzerindeki en yüksek diyabet prevalansı bu ırktadır (10). Ülkemizde 1999 yılında tamamlanan Dünya Sağlık Örgütü destekli Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesinde (TURDEP-I) % 7,2 oranında olan diyabet sıklığı 2010' daki TURDEP-II de %13,7 olarak saptanmıştır. Tip 2 diyabette yaş arttıkça insidansda artarken kadınlarda Tip 2 diyabet prevalansı 65 yaşına kadar erkeklerden daha yüksek iken, 65 yaş üzerinde ise fark yoktur.

2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 DM, obezitenin artması ile birlikte prevalansı artan sık görülen bir hastalıktır. Son yıllarda prevalansı giderek artmıştır ve bu artış büyük oranda obezite ve sedanter yaşam şekli ile ilişkilendirilmiştir (11). Hastalığın patogenezi karışıktır. Çünkü hastalarda değişen düzeylerde insülin direnci ve görece insülin yetersizliği bulunmaktadır (12). Bu iki durum da DM gelişimine katkıda bulunur. Bunun dışında hiperglisemi tek başına pankreas beta hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini artırabilir. Bu durumlara sekonder hiperglisemi kısır döngüsü metabolik durum daha da kötüleşir (13).

Pankreas Beta hücrelerinde insülin salınımı için intrasellüler glukoz transportu gereklidir. Bir kısmı glukoz transporter 2 (GLUT-2) ile gerçekleşir. GLUT-2 ekspresyonunun genetik olarak değiştirildiği ve yüksek miktarda yağlı diyet ile beslenen normal farelerde glukoz intoleransı gelişmiştir. Bu durum diyabet gelişimi ve diyet ile alınan yüksek miktarda yağ arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir (14).

İnsülin direnci Tip 2 DM gelişimi için en önemli belirleyici olarak kabul görmektedir. Bu durum yaş, kilo alımı ile daha ciddi seviyelere çıkmaktadır. Tip 2 DM gelişimi için yüksek riske sahip olan normal kilolu kişilerde açlık ve tokluk hiperinsülinemisi, gelecekte kilo alımı ve sonuç olarak hiperglisemiye yatkınlık açısından öngörülmektedir (15). Mevcut hipergliseminin muhtemelen insülin gen ekspresyonunu bozarak, pankreas beta hücreleri üzerine toksik etkiyle durumun ilerlemesine sebep olacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda adipositlerden salınan leptin, adiponektin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve resistin gibi adipokinler insülin direncinin gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır (16).

Tip 2 DM hastalığı bulunan ailelerin normoglisemik zayıf çocuklarında non-oksidatif glukoz metabolizması ile ilişkili kas dokusunda azalmış glikojen sentezinin gözlenmesi ile Tip 2 DM patogenezinde genetik faktörlerin önemi ortaya koymuştur (17).

Genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliğinin patogenezdaki önemi ise Tip 2 DM'si olan ailelerin diyabetik olmayan çocuklarının incelendiği bir çalışmada gösterilmiştir. Normal vücut ağırlığında olan çocukların insülin duyarlılıkları ailesinde diyabet olmayan sağlıklı bireyler ile benzer iken, obezite varlığında sağlıklı bireylere göre belirgin düzeyde insülin duyarlılıklarının azaldığı görülmüştür (18).

DM gelişiminde çevresel ve genetik faktörler ele alındığında çevresel faktörlerin daha fazla rol aldığı görülmektedir. Meksika'da yaşayan Pima yerlilerinde diyabet prevalansı, ABD'de yaşayan Pima yerlilerinin beşte biri kadardır(%6,9'e karşı %38) (19).

Obezite, diyabet patogenezi ve ateroskleroz arasındaki ilişkide inflamasyonun rolünün olduğu birçok çalışmada araştırılmıştır (20).

2.1.5 Diyabetes Mellitus Tanısı

Uzun yıllar boyunca DM tanısı için kullanılan kriterlerin her toplumda benzer sonuçları olduğu görülmesi üzerine tanı kriterleri belirlenmiştir. İlk açlık kan şekeri (AKŞ) eşik değeri 140 mg/dL (7,8 mmol/L) kabul edilirken yapılan analizler sonucunda DM tanısı için AKŞ eşik değeri 126 mg/dL(7,0mmol/L) olarak belirlenmiştir. 75g oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nden 2 saat sonra ölçülen kan şekeri için eşik değer 200 mg/dL(11,1 mmol/L) olarak tanımlanmıştır. HbA1c testi 2-3 aylık bir periyottaki kan şekeri seviyesinin ortalamasını gösteren kronik hipergliseminin bir belirteci olarak kullanılmaktadır. HbA1c testi için ise eşik değer olarak %6,5 gösterilmiştir (21, 22).

Amerikan Diyabet Derneği AKŞ 100 mg/dL(5,6 mmol/L) ile 125 mg/dL(6,9 mmol/L) arasında olanları, 75g OGTT 2 saat sonrası KŞ 140mg/dL(7,8mmol/L) ile 199 mg/dL(11,0 mmol/L) arasında olanları ve HbA1c testi için %5,7 ile %6,4 arasında olanları prediyabetik hastalar olarak diyabet için artmış risk kategorisine almıştır (Tablo 1) (23). Pankreastaki beta hücre rezervini kandaki C peptid düzeyi gösterir. Kabaca 1,5 ng/ml altındaki kan C-peptid düzeyleri beta hücre fonksiyonlarındaki yetmezliği göstermektedir (24).

DEĞİŞKEN	PREDİYABET	DİYABET
HbA1c, %	5.7-6.4	≥6.5
AKŞ mmol/L mg/dL	5.6-6.9 100-125	≥ 7.0 ≥ 126
75 mg OGTT 2. Saat KŞ mmol/L mg/dL	7.8-11.0 140-199	≥11.1 ≥200
Rastgele KŞ mmol/L mg/dL	- -	≥11.1 + DM semptomları ≥200 + DM semptomları

Tablo 1. Diyabet ve Prediyabet tanı kriterleri.

2.1.6 Tip 2 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Tip 2 DM'de hastalık başlangıcı sinsidir ve tanıda gecikme olağandır. Bunun sonucunda tanı anında bazı hastalarda diyabetin komplikasyonları görülebilmektedir. DM' de makrovasküler (ateroskleroz, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) komplikasyonlar morbiditeden sorumludur.

DM' de; ketoasidoz, hiperglisemi ve hipoglisemi koması gibi akut metabolik komplikasyonlar ve hipergliseminin neden olduğu uzun dönem komplikasyonlar (vasküler problemler) bulunur (25). Uzun dönem kronik komplikasyonlar küçük kan damarlarının hasarlandığı mikrovasküler ve arterlerin hasar gördüğü makrovasküler komplikasyonlar olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nefropati ve nöropatiyi iken makrovasküler komplikasyonlar ise kardiovasküler hastalıkları, inme ile sonuçlanan serebrovasküler hastalıkları ve periferik arter hastalıklarını içerir (25).

DM' de hipergliseminin kronik komplikasyonlarını açıklayan, birbiriyle benzeşen üç farklı teoriden bahsedilmiştir (26);

a) Hücre içi glukozun artışı ve hücrel proteinlerin non enzimatik glikozilasyon yoluyla ileri glikozilasyon son ürünlerine (Advanced Glycation End products: AGEs) yol açtığı şeklindedir. AGE'nin kollajen ve ekstrasellüler matriks proteinleri gibi protein yapılarına çapraz bağlantısı, ateroskleroza hızlandırması, glomerüler disfonksiyona katkıda bulunması, nitrik oksit sentezini azaltması, endotel disfonksiyonunu indüklemesi ve ekstrasellüler matriks bileşimi ve yapısını değiştirmesi gösterilmiştir.

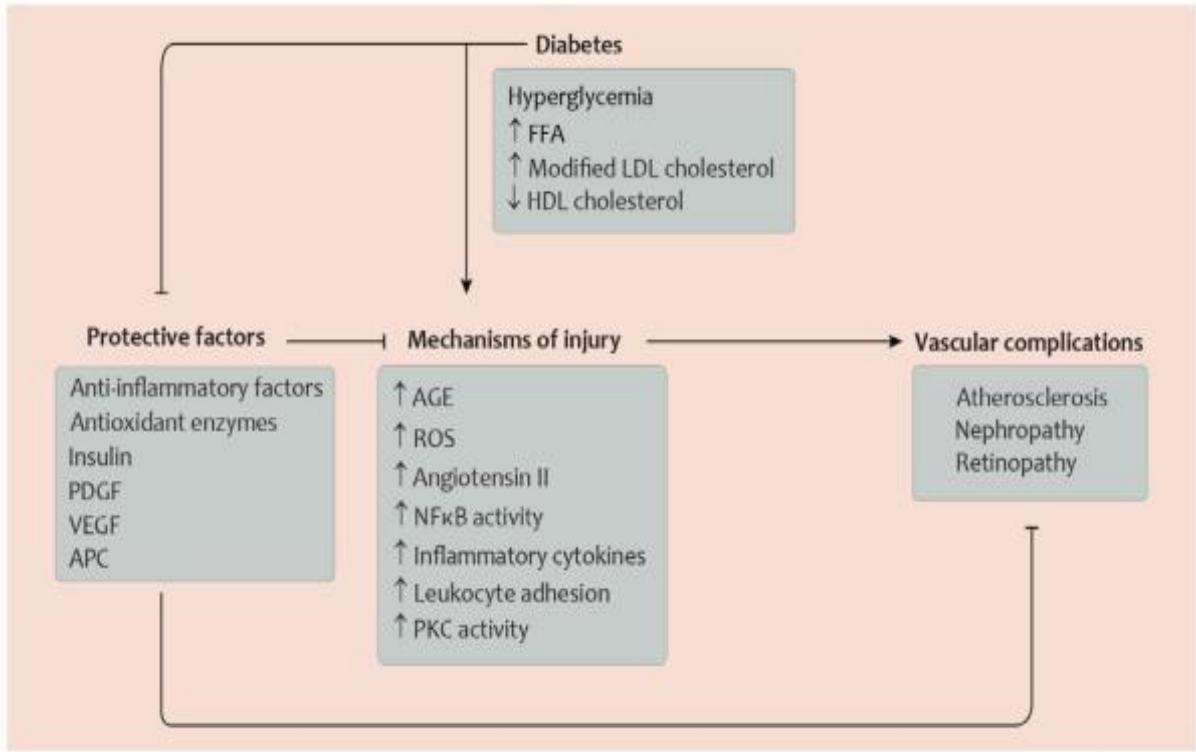
b) Hipergliseminin glukozun sorbitol yolu aracılığıyla olan metabolizmasını anlatmaktadır. Hücre içi glukoz önce fosforilasyon ve sonrasında glikoliz ile metabolize olur. Hücre içi glukoz yükseldiği zaman, glukozun bir kısmı aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüştürülür. Yüksek sorbitol değerleri hücrel düzeyde fizyolojiyi farklı etkiler (miyoinozitolda azalma, redoks potansiyelinde değişiklik) ve hücrel fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

c) Hipergliseminin, intrasellüler sinyal iletiminde gerekli protein kinaz C (PKC)'nin bazı izoformlarının aktivasyonuna ve diaçil gliserol artışına neden olduğu gösterilmiştir. PKC diyabetik komplikasyonlara neden olan çeşitli hücrel olaylara etki etmektedir. Örneğin, Glukozun PKC'yi aktive etmesi in vitro olarak endotelial hücrelerde ve nöronlarda fibronektin, tip IV kollajen, kontraktıl proteinler ve ekstrasellüler matriks protein genlerinin transkripsiyonunu değiştirmektedir. DM ile ilişkili komplikasyonlarda growth faktörlerinin de önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) diyabetik PRP' de lokal olarak yükselmiştir ve lazer fotokoagülasyon yapıldıktan sonra azalır.

Sonuç olarak, hiperglisemi oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu ile komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunabilir (Şekil 1).

Serebral küçük damar hastalığı (SVD), serebral beyaz ve gri maddede beyin hasarı ile sonuçlanan, perforan beyin damar arterlerini, kılcal damarları ve venüllerini etkileyen hastalıktan kaynaklandığı düşünülen klinik, bilişsel, nörogörüntüleme ve nöropatolojik bulgular sendromunu tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir terimdir (27).

Tip 2 diyabet, artmış inme ve azalmış kognitif fonksiyon riskiyle ilişkilidir. Serebral SVD ile ilgili olarak, tip 2 diyabetli hastalarda DM olmayan bireylere kıyasla artmış bir laküner infarkt prevalansı tanımlanmıştır (28). Ayrıca, diyabet ve lakunar felci olan hastalar, diyabetik olmayanlara göre daha kötü bir prognoz göstermektedir (29).



Şekil 1. Diyabet Patogenezi. (Kısaltmalar: AGE, gelişmiş glikasyon son ürünleri; APC, aktive edilmiş protein C; FFA, serbest yağ asitleri; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; NFκB, nükleer faktör κB; PDGF trombosit kaynaklı büyüme faktörü; PKC, protein kinazı C; ROS, reaktif oksijen türleri; VEGF, vasküler endotel büyüme faktörü. Leah A. Klein'in eseri).

Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda hipergliseminin kronik zararlı etkileri klasik olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarıdır. Retina veya böbrekler gibi mikroanjyopatinin klasik hedef organlarına ek olarak, beyin daha yakın zamanda diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar için hedef organ olarak tanımlanmıştır (30).

T2DM hastalarında oksipital alanlar sadece serebrovasküler reaktivitenin değil aynı zamanda nöral aktiviteyi ve beyin hacminde azaldığını göstermiştir (31-33). Oksipital bölgelerdeki bu anormallikler, görme yolu boyunca vaskülopati ve nöropati içeren, iyi bilinen bir diyabet komplikasyonu olan potansiyel görme bozukluğuna bağlanabilir (34).

Diyabet, endotel fonksiyonunu (35) ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini değiştirerek mikro dolaşımı ve bölgesel metabolizmayı etkiler (36).

2.1.6.1. Diyabetik Retinopati

2.1.6.1.1 Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi

Tip 2 DM durumunda RP prevalansı 5. Yılda %25-40 iken, 15. yılda bu sayı %50-85'e çıkmaktadır (37). Yüzdelerin ilki oral antidiyabetik (OAD), ikincisi ise insülinle ile tedavi edilen olgulara aittir. Yüzdelerine bakılırsa insülinle tedavi Tip 2 DM' lilerde, OAD'lerle tedaviye göre retinopati oluşma riskini arttırmaktadır.

2.1.6.1.2. Diyabetik Retinopati Sınıflama

Diyabetik retinopatide ilk bulgu mikroanevrizmadır. Damarsal geçirgenlik artışı eksuda ve maküla ödemi ile sonuçlanırken, retina kapillerlerinin obstrüksiyonu intraretinal mikrovasküler anormalliğe neden olur. Diabetik RP'nin ileri evresinde ise ince, sızıntıya yatkın ve kırılğan yeni vasküler yapıların geliştiği neo-vaskülarizasyon ile karakterizedir (38).

RP, oftalmoskopik bulgulara göre ikiye ayrılmaktadır:

1. NPRP: Mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, yumuşak ve sert eksudalar izlenir.
2. PRP: Vitreus içi hemorajilerin eşlik ettiği ya da etmediği neo-vaskülarizasyon mevcuttur.

2.1.6.1.3. Diyabetik Retinopatide Fizyopatogenez ve Komplikasyon Mekanizmaları

DM ağırlıklı olarak retinanın mikrovasküler dolaşımını etkiler ve bu doku için gerekli olan mikrovasküler yapısal değişikliklerle sonuçlanır. Retinal mikrovasküler yapılar, bazal membranda perisitler ile çevrelenmiş şekilde bulunan endotelyal hücrelerden oluşmuştur (39, 40). İlk görülen histopatolojik lezyonlar olan vasküler bazal membranın diffüz kalınlaşması ve perisitlerin seçici kaybı, olağan fundus muayenesinde ortaya konamaz.

NPRP'nin ilk klinik görüntüsünü mikroanevrizmalar oluşturur. Noktasal ve lekelenme tarzında hemorajiler, venöz dilatasyon/hemorajiler, sert eksuda (zayıf damarlardan sızan plazma proteinleri), yumuşak eksudalar (atılmış pamuk lekelenmeleri, iskemi sonucunda hasarlanan iskemi sinir lifi şişlikleri) ve intraretinal mikrodamarsal anormallikler (düzensiz genişleme ve tortiyöz variköz yapılar) nonproliferatif basamağın karakteristik lezyonlarıdır. Bu basamağa fokal kapiller ve arteriyel darlık beraberlik göstermektedir.

Retinal iskemi sonucunda vazoproliferatif maddelerin salınımı ve proliferatif sürecin özelliği olan, neovaskularizasyon oluşumu gerçekleşir. Retinanın proliferatif damarlanması, vitröz kanamaya ve retinal ayrışmaya yol açar ve tedavi edilmezse sıklıkla görme bozulur (41-45).

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interleukin-1beta (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin diabetik RP'li hastaların vitröz sıvılarında arttığı görülmüştür (46). Ayrıca insan retina epitel hücrelerinin, TNF- α ve IL-1 β ile maruziyetinin, glukoz tüketimini, mitokondrial süperoksit üretimini, mitogen activated proteine kinase (MAPK) aktivasyonunu ve nükleer faktör-kappa b (NF- κ b) sinyal yollarını artırdığı gösterilmiştir (47).

Başka bir çalışmada, diabetik RP'li hastaların bakılan vitröz sıvı örneklerinde, interlökin-6 (IL-6), IL-1 β ve TNF- α düzeylerinde artış izlenmiştir (48, 49). Vitreus içine IL-1 β uygulanması yapılan ratlarda, NF-Kb aktivasyonunu arttırmış ve bu durum vasküler permeabilitede artış ve artmış lökostaz ve aselüler kapillerlerin oluşumu ile sonuçlanmıştır (50). Endotelial hücrelerde TNF- α ve IL-1 β ile inkübasyon sonrası VEGF, vascular endothelial growth faktör reseptör-1 (VEGFR-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2)'ı gibi proinflamatuvar sitokin artışı izlenmiştir (51).

Diabetik RP gelişiminde ve ilerlemesinde proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile ilgili çok fazla kanıt olmasına rağmen, mekanizmasının ayrıntısı ve hücre hedefler tam olarak ortaya konamamıştır (51).

Retinanın mikrovasküler yatağı küçük serebral damarların embriyolojik kökenlerini, anatomik özelliklerini ve fizyolojik özelliklerini yansıtır (52). Genel popülasyonda yapılan kesitsel çalışmalarda retinal mikrovasküler anormallikleri olan kişilerin, MRG'de görülen serebral enfarktüs, beyaz cevher bulguları ve mikroblesmelerin retinopatisi olmayanlara göre daha muhtemel olduğunu göstermektedir (53, 54). Başka bir çalışmada ileriye dönük çalışmalar (55), mikrovasküler retina anormalliklerinin varlığının, belirgin ve alt klinik infarktlarla ilişkili olduğunu kanıtlamaktadır. Daha yakın zamanlarda, herhangi bir retinopatinin varlığı da daha yüksek lökoaraiozise ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (56).

Retinopati, kümülatif hiperglisemik maruziyet ve daha uzun hastalık süresi (57), ve beyin değişiklikleriyle ilişkilidir (58).

2.2. Manyetik Rezonans Perfüzyon Görüntüleme

Perfüzyon, kan ile doku arasında kapiller düzeyde oksijen ve metabolit alışverişi olarak tanımlanır. 100 gr beyin dokusundan belirli zamanda geçen kanın miktarı serebral perfüzyonu verir. Perfüzyon görüntüleme yöntemlerinde doku ya da organa ulaşan kanın hemodinamisi fonksiyonel olarak ölçülmektedir. Perfüzyon MRG tekniği kan akımına mikroskopik düzeydeki duyarlılığı gösterir (59). Lokal serebrovasküler hemodinaminin ve metabolik aktivitenin araştırılmasında perfüzyon MRG kullanılan yöntemlerden en başta gelenlerden biridir (60). Beyin damarsal hastalıklarında (arteriovenöz malformasyonları (AVM), arteriovenöz şantlar, anjiyopatiler, Moya moya hastalığı gibi kapiller ektaziler) beyin parankiminin vasküler regülasyonunda değişiklik oluşturan ve klinik belirtiler ortaya çıkaran hemodinamik bozukluklukları değerlendirmek için kullanılır (61).

Perfüzyon kanın dokudaki geçişi ile ilişkili olduğundan dolayı vasküler takipçi metodu ile beyine giden kanın takip edilmesi ve beyin dokusuna ait perfüzyon miktarının ölçülmesi esasına dayanır. Bu amaca yönelik 3 tip vasküler takipçi kullanılır (62-64).

a)Yayılabılır ajanlar (diffusible): Bu ajanlar kapiller ağ yoluyla dokuya girerek venöz yol ile dokudan ayrılırlar. Xenon Bilgisayarlı Tomografi (BT) perfüzyon görüntüleme, SPECT ve bazı pozitron emisyon tomografi (PET) cihazlarında kullanılırlar. Bu ajanlardan bazıları FDG-F18, NaF-18, Tc-99m perteknetattır.

b) İnvasküler kompartman ajanları: Bu maddeler dokuya geçmediğinden dolayı inceleme esnasında vasküler kompartmanda kalırlar. MR ve BT kontrast maddeleri bu sınıflamaya dahildir.

c) Mikrokürecikler: Bu maddeler belirli bir zaman içerisinde mikrovasküler ağa hapsolurlar. İnvasküler kompartmandaki Gadolinyum (Gd) kullanımı sıklıdır. Gd'nin perfüzyon için başlıca özelliği emilmemesi ve metabolize edilmemesidir.

Kanın beyin dokusuna ulaşması ve yayılmasını değerlendirmek için endojen ve ekzojen olmak üzere iki farklı işaretleyici kullanılır.

2.2.1 Ekzojen Takipçi Yöntemi

Kanın kontrast madde ile işaretlenmesine dayanır. Bu yöntem 2 şekilde uygulanabilir.

- 1) Dinamik görüntüleme: Bu metod vasküler ajan olarak kullanılan manyetik kontrast ajanın, yani gadoliniumun intravenöz enjeksiyonu sonrasında tekrarlayan görüntüleme işlemi şeklindedir (2).
- 2) Kararlı durum (steady-state) görüntüleme: Bu yöntemde ise intravenöz infüzyon sonrası kontrast ajanın belli bir konsantrasyona ulaşması ile görüntü alınır (63, 65).

Dinamik incelemede paramanyetik kontrast ajanın kapiller ağdan geçerken, çevresindeki lokal manyetik alan değişikliklerden yararlanır. Bu değişimler inceleme sırasında sinyal farklılığı olarak karşımıza çıkar. Gd kontrast ajanı T1 ağırlıklı (T1A) serilerde parlaklığa neden olurken, T2 veya T2* ağırlıklı serilerde sinyal kaybına uğratar ve “T2 duyarlılık etkisi” olarak bilinir. Kapillerlerin sayısı ve içindeki gadolinium miktarına göre sinyal kaybı değişiklik gösterir. Kontrast ajanın bolus verilmesini sonrasında 5-6 sn. içinde hızlı ve aralıklı görüntüleme yapılır. Burada amaçlanan kontrast ajanın dokudan geçişinde lokal manyetik alandaki değişimlerin MR sinyali olarak kaydedilmesidir. Kontrast ajanın bolus verilmesinin önemi belirli dozdaki gadoliniuma göre yüksek konsantrasyonlarda bolus verilen gadoliniumun kısa bir sürede damarda bulunmasıdır. Böylece yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkan sinyal değişimleri de fazla olacaktır (65, 66). Kontrast ajanın meydana getirdiği sinyal kaybı MR cihazındaki yazılımlar ile beraber zaman-intensite eğrisi oluşturulur ve hemodinamik parametreleri değerlendirmek için konsantrasyon-zaman eğrisine dönüştürülür (63, 67).

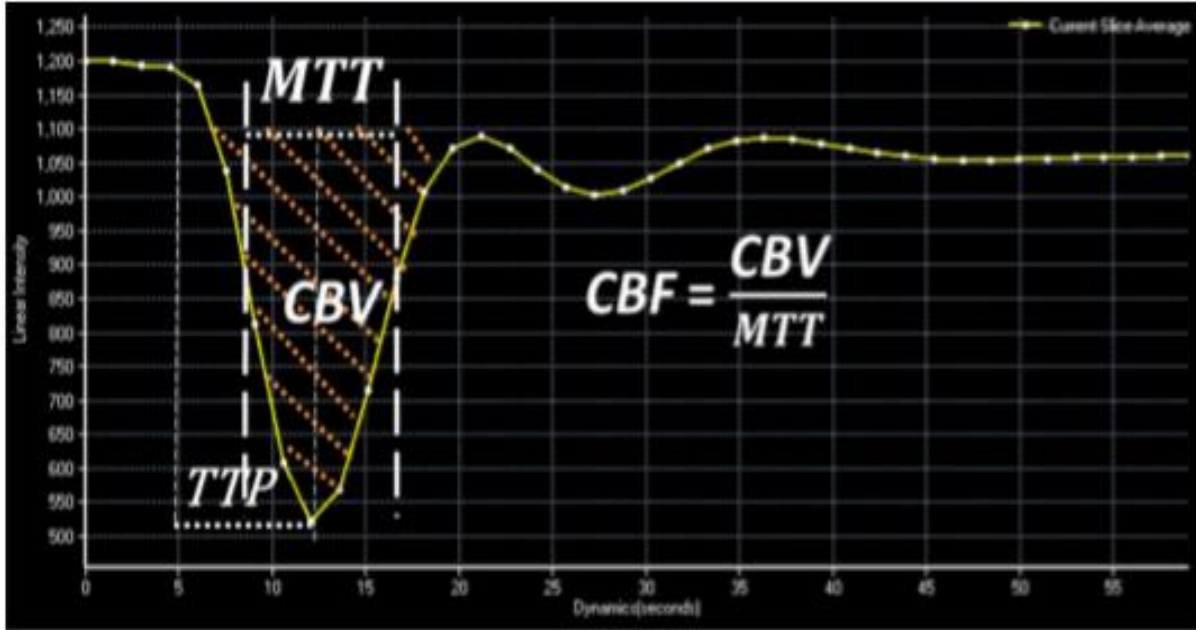
Perfüzyon MRG’de ölçülen hemodinamik parametreler;

Serebral kan hacmi (Cerebral blood volume=CBV): Belirli bir bölgede 100 gr beyin dokusundaki kan volümünü verir. Birimi ml/100 gr beyin dokusudur. CBV haritaları konsantrasyon zaman eğrilerinin altında kalan alanın matematik integrasyonu ile elde edilir.

Serebral kan akımı (Cerebral blood flow=CBF): Belirli bir bölgeden geçen 100 gr beyin dokusundaki kan miktarını verir. Birimi ml/100 gr beyin dokusudur.

Ortalama geçiş zamanı (Mean transit time=MTT): Kontrast ajanın belirli bir bölgeden ortalama geçiş zamanıdır. Birimi saniyedir. Beyin dokusunda akan kanın arterden girişi ile venden çıkışı arasında yol aldığı mesafe ile ilgili olup CBV ve CBF ile ilişkilidir ($MTT = CBV/CBF$).

Pik zamanı (Time to peak= TTP): Kontrast ajanın beyin dokusunun bir bölgesinde pik değerine ulaşması için geçen süreyi tanımlar.



Şekil 2. DSC tekniğinde intensite-zaman eğrisi (68).

Bu parametreler kantitatif değerlendirme gibi görünse de kontrast ajanın veriş hızı, miktarı, hastanın total kan volümü ve kardiyak problemler gibi pek çok durumdan etkilendiklerinden bu veriler göreceli verilerdir. Bundan dolayı “relative” kelimesinin baş harfi ile ifade edilirler (rCBV, rCBF, MTT gibi). Sonuç olarak ölçülen bölgenin kan akımının gerçek sayısal değerini tespit etmek mümkün değildir. Bundan dolayı elde edilen sinyal değerleri, simetrik taraf ile karşılaştırarak değerlendirme yapılmalıdır.

2.2.1.1. Dinamik Görüntüleme

Dinamik susceptibilite kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (DSC-MRG); Bolus olarak verilen kontrast ajanın dokudaki sinyal farklılıkları çok kısa sürede gerçekleştiğinden ve zaman içinde değişkenlik gösterebildiğinden, bunların belirlenmesi için ultra hızlı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ekoplanar görüntüleme (EPI: Echoplanar imaging) bunun için kullanılan ultra hızlı bir donanımdır. EPI ile spin eko (SE) ve gradient eko (GRE) sekansları kullanılabilir. GRE sekansı, aynı time to repeat (TR) zamanında daha çok kesit alınmasına ve tüm beyinin görüntülenebilmesine olanak sağlar. Aynı zamanda kontrast miktarı da SE sekansına göre daha düşük düzeydedir (SE sekansına göre yaklaşık 1.5-2 katı kadar daha düşük). Bunun yanında dezavantaj olarak GRE tekniğinde T2* duyarlılık etkisinin daha çok olması, büyük vasküler yapılar komşuluğunda ve doku-kemik veya doku-hava ara

yüzleri düzeyinde artefakta yol açması sayılabilir. GRE sekansı orta ve geniş çaplı damarlara duyarlıdır (62, 63).

SE sekansı ise ağırlıklı olarak mikrovasküler yapıya, yani kapiller yatağa sensitiftir. Bundan dolayı öncelikle tümör anjiogenezinde veya kapiller alan ile ilişkili iskemik süreçlerde GRE sekansına göre daha hassastır. Artefaktlar ise SE sekansında GRE sekansına göre daha az görülür. Ancak tüm beyni tarayabilmek için GRE sekansına ile karşılaştırıldığında daha çok süreye ihtiyaç duyulması dezavantajdır. Tüm bu durumlara rağmen, literatürde birbirlerine belirgin üstünlük sağlamadıkları bildirilmiştir. Bu nedenle rutin kullanımda her iki sekans da uygulama alanı bulmaktadır (66, 69, 70).

Dinamik kontrast enhancement (DCE) perfüzyon görüntüleme, T1A görüntülerde kullanılmaktadır (Dinamik kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (DCE-MRG)). Bu perfüzyon yönteminde doku ya da lezyon içerisindeki endotelial permeabilitenin ölçülmesi amaçlanmaktadır. DSC-MRG'den farklı olarak T1A görüntüler kullanılır. Kan beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda Gd kapiller ağ dışına doku ve interstisyum içine geçmekte meydana getirdiği güçlü dipol-dipol etkileşimle T1 relaksasyon süresinin kısalmasına ve T1A görüntülerde sinyalin yükselmesine neden olmaktadır, bu etki relaksitivite olarak adlandırılır. Gd relaksitivitenin "susceptibility" etkilerinden daha güçlü olmasından dolayı, T1A puls sekansları T2 ya da T2* görüntülere göre daha düşük doz Gd kullanılmasına yol açmıştır. Gd dokuya geçtikten sonra 15-20 sn'de bir alınan görüntüler nedeniyle inceleme süresi daha uzun olmaktadır (70-72).

2.1.1.2 Kararlı durum veya steady-state perfüzyon görüntüleme

Bu teknikte T1A ile tüm beynin yüksek uzaysal çözünürlüklü görüntülenmesi alınır ve CBV'nin daha net hesaplanmasına olanak sağlar. Bu yöntemde kontrast maddenin intravasküler alandan hücre dışına geçmediğini kabul eder. Kontrast verilmeden önce "baseline" görüntüler alınır. Daha sonra kararlı durum zamanında postenjeksiyon görüntüler alınır. Kontrast sonrası kararlı durumdaki görüntülerden "baseline" görüntüler çıkarılarak mutlak CBV haritası meydana getirilir. Kararlı durum perfüzyon görüntülenmenin bazı dezavantajları bulunur. Subtraksiyondan dolayı görüntülerin sinyal görüntü oranı düşüklüğü, kontrast öncesi ve sonrası görüntüler arasında hasta hareketinin ölçüleri etkilemesi, kan beyin bariyerinin yıkıldığı durumlarda takipçi (tracer)'nin dokuya geçmemesi dezavantaj olarak sayılabilir (69).

2.2.2. Endojen Takipçi Yöntemi

Arteriyel spin işaretleme (ASL), endojen takipçi yöntemi olarak kullanım görmektedir. ASL'de dışarıdan bir kontrast maddeye gerek yoktur ve invaziv değildir (73). Arteriyel kanda akan su protonları incelenecek alana varmadan özel radyofrekans pulsları ile manyetik olarak işaretlenmesi tekniğidir.

İki teknikle endojen takipçi yöntemi yapılabilmektedir (63):

a) Continuous labeling (Sürekli işaretleme); Proksimaldeki arter içindeki suya devamlı RF pulsu uygulanmasına dayanır.

b) Pulsed or intermittent labeling (Aralıklı işaretleme); Öncelikle kısa bir RF sonrasında belirli bir zaman sonra distal kesimde incelenecek kesitin görüntülenmesine dayanır.

Kandaki manyetik olarak işaretlenmiş su protonları ve işaretlenmemiş su protonlarından alınan sinyal değişikliklerinin ölçülmesi ile hemodinamik parametreler elde edilmektedir (65). DSC yönteminden farklı olarak ASL'de işaretlenmiş su sadece damar içinde kalmayarak beyin parankimine de difüzyon göstermektedir. Software sorunları nedeniyle her MR cihazında mevcut olmaması, uzun çekim zamanları gerektirmesi nedeni ile endojen takipçi yöntemi rutin kullanımda değildir (73).

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi:

2019 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında tanı ve takibi yapılan 52 diyabetik hasta ve 39 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışma gruplarında rutin çekimlerine ek olarak perfüzyon görüntüleri alındı. Diyabetik hastalar proliferatif retinopati(PRP), non-proliferatif retinopati(NPRP), ve retinopati olmayan diyabet(RP olmayan DM) olarak üç gruba ayrıldı. Retinopati sınıflaması için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına konsülte edildi. Kontrol grubu ise kliniğimize başvuran ek bir hastalığı olmayan kontrastlı kranial MRG çekimi için gelen 39 hastadan seçildi. Hastaların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde 10 dakika istirahat sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ölçülüp kaydedildi. Diyabet süreleri hastalığın başlangıç tarihi hasta anamnezine göre alınıp hesaplandı. Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) değerleri açlık kan biyokimyasından elde edilip kaydedildi. Vücut kitle indeksi (BMI) değerleri Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde boy ve vücut ağırlığı bilgilerinden vücut ağırlığının boyun cm cinsinden kareköküne bölünmesi ile elde edilip kayıt edildi. Hasta yaşları sistemde kayıtlı bilgilerden elde edildi.

Diyabetik hasta grubu için dahil edilme kriterleri; 18-80 yaş aralığındaki Tip 2 DM'li hastalar, hariç tutma kriterleri ise Tip 1 DM'li hastalar, perfüzyonu etkileyecek kalp yetmezliği ve kronik akciğer hastalığı bulunan hastalar, serebrovasküler hastalık öyküsü veya inme/iskemik değişikliklerle uyumlu MR görüntüleme bulguları olan hastalar, serebral atrofi ile uyumlu MR görüntüleme bulguları olan hastalar, nörolojik hastalık öyküsü olan hastalar, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar, kan dolaşımını değiştirebilen ilaçları (örn. B-blokerler) kullanan hastalar ve ayrıca standart MR dışlama kriterleri, kontrol grubu için ise Tip 1 veya Tip 2 DM olmayan ve ek bir hastalığı bulunmayan bireyler.

Bu çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/ 03/ 2019 tarih 04 nolu etik kurul kararı onay alınmıştır.

3.2. MRG Protokolü:

Görüntülemeler kranial koile sahip 1.5T MRG cihazı kullanılarak (Magnetom Amira, Siemens Medikal sistemler, Forcheim, Almanya) gerçekleştirildi. Tüm hastalardan ek patolojilerin ekartasyonu için rutin beyin MRG yanında DSC PA-MRG ile görüntüler alındı. DSC PA-MRG sekansı için kullanılan T2* ağırlıklı eko planar görüntüleme sekansı için TR:1930ms, TE:38ms, matrix: 575x575, veri akım süresi 60sn, FOV:266 mm, kesit kalınlığı: 5mm parametreleri kullanıldı. İntravenöz kontrast madde olarak vücut ağırlığının kilogramı başına 0.2mmol Gd verilmiş olup kontrast madde otomatik enjektör yardımı ile 5ml/sn hızla verildi. Bunu takiben 20ml salin yapıldı. Görüntü alımına kontrast madde verilmesinin ardından 6.sn içerisinde başlanmış olup 104 sn süreyle görüntü alındı. Bu süre içerisinde 500 ham görüntü elde edildi.

3.3 Görüntülerin Değerlendirilmesi:

Görüntüleme sonucu kaydedilen veriler sonrasında değerlendirme yapılabilmesi için iş istasyonuna gönderildi (syngo-via, Siemens Medikal sistemler). Yazılım yardımı ile elde edilen ham veriler işlenerek arteriyel input faktör(AIF) üzerinden global olarak ölçülüp CBF haritaları elde edildi. Elde edilen bu haritalar üzerinden kortikal gri cevherden frontal bölge anterior için 1.5-2 cm², frontal bölge inferior için 0.6-1 cm², singulat girus için 0.5-0.9 cm², temporal bölge anterior için 1.5-2 cm², temporal bölge medial için 1.5-2 cm², oksipital bölge için 1-1.5 cm², talamus için 0.6-1 cm² alana sahip region of interest(ROI)'ler kullanılarak kantitatif ölçümler elde edildi. Referans olarakta aynı hemisferin sentrum semiovale düzeyindeki beyaz cevherinden yaklaşık 0.8-1.3 cm² alana sahip ROI'ler kullanılarak kantitatif ölçümler alındı. Sağ ve sol hemisferler için ayrı ayrı ölçüm yapıldı. Gri cevherden elde edilen rCBF değerleri aynı hemisferdeki beyaz cevher rCBF değerlerine oranlandı. Böylece hastada perfüzyonu etkileyebilecek durumların etkisi azaltıldı. Değerler tek bir radyolog tarafından bütün hastalarda aynı anatomik düzeyden ve her düzey için 3 ölçümün ortalaması ile elde edildi.

3.4 İstatistiksel Analiz:

Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için Sayı ve Yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Bağımsız T-testi veya Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır.

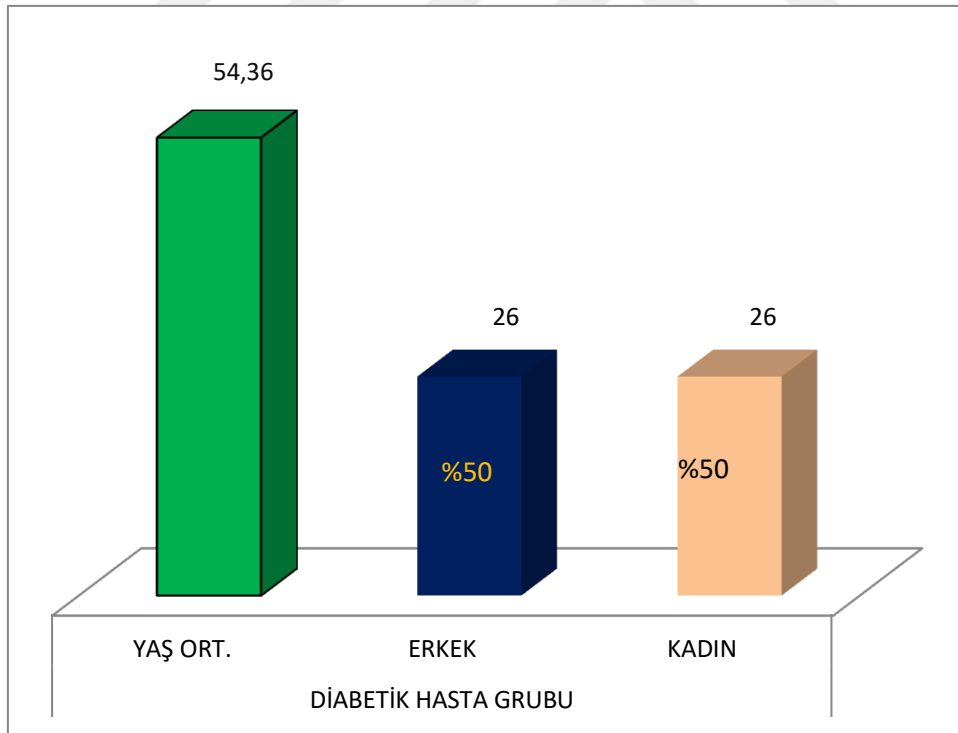
Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver.23) istatistik paket programı kullanılmıştır.



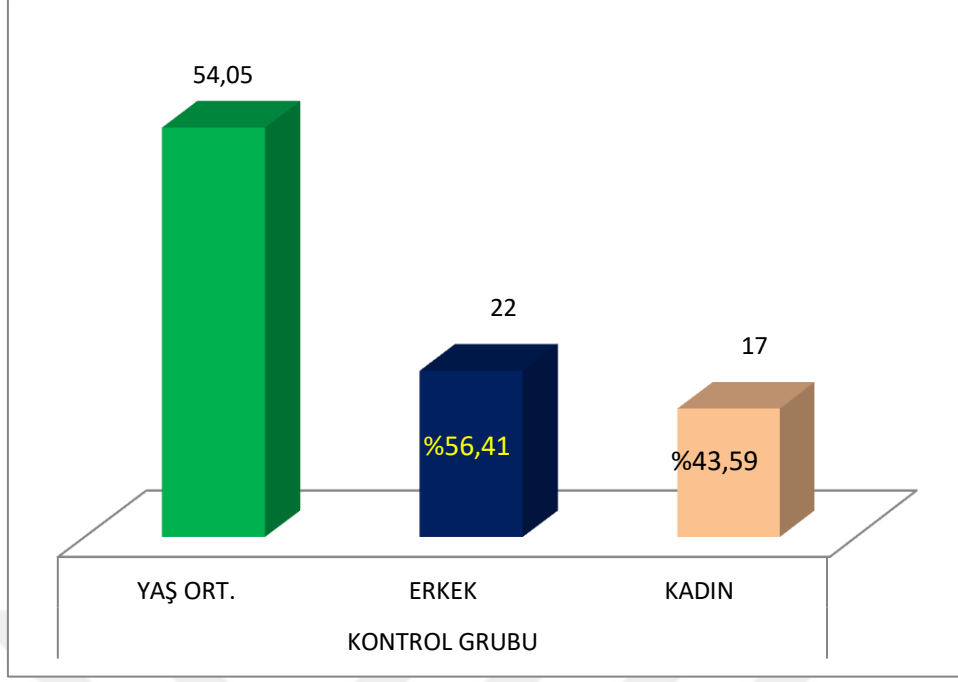
4-BULGULAR

Diyabet polikliniğinde takipli 52 diyabetik hasta (%57,14) ve 39 sağlıklı kontrol grubu (%42,86) olmak üzere 91 hastadan oluşan çalışma grubu mevcuttu. Diyabetik hasta grubunda hastalarının % 50'si erkek, % 50'si kadın idi. Kontrol grubunda ise %56,41' i erkek, %43,59'u kadın idi. Yaş ortalamaları diyabetik hasta grubunda 54,36 iken kontrol grubunda 54,05 idi (Grafik-1,2). Diyabetik hasta grubu göz hastalıkları konsültasyonuna göre non proliferatif diyabetik retinopati (NPDR), proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve retinopatisi olmayan diyabet (RP olmayan DM) olarak sınıflandırıldı. NPDR hasta sayısı 13 (%25), PDR hasta sayısı 19 (%36,53) ve RP olmayan DM hasta sayısı 20 (%38,47) idi.

Sistolik kan basıncı ortalama 141 mm Hg, diyastolik kan basıncı ortalama 78 mm Hg ölçüldü. Diyabet süresi en düşük 1 yıl iken, en yüksek 25 yıl olup ortalaması 11,3 yıl idi. BMI en düşük 20 en yüksek 40 olup ortalama 30,6 idi.



Şekil 3. Diyabetik hasta grubunda tanımlayıcı istatistik



Şekil 4. Sağlıklı kontrol grubunda tanımlayıcı istatistik

Diyabetik hasta grubundaki rCBF ölçümleri;

Frontal lob anteriorda rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,11ml/dk, NPRP grubunda 2,23ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,16ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,29ml/dk, NPRP grubunda 2,18ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,11ml/dk idi (Bakınız Tablo 2.). Frontal Lob Anteriorda sağ serebral hemisfer için rCBF değeri PRP grubunda, sol serebral hemisfer için rCBF değeri RP olmayan DM grubunda daha düşük olmakla beraber rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer içinde hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

FRONTAL LOB ANTERİÖR

	Sağ Hemisfer					Sol Hemisfer				
	Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.	Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.
rCBF Hasta 1	2,11	,52	1,50	3,30	,795	2,29	,59	1,40	3,50	,583
2	2,23	,45	1,30	2,70		2,18	,55	1,30	3,10	
3	2,16	,49	1,40	3,00		2,11	,52	1,20	3,10	

Tablo 2. Frontal lob anteriorda diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).

Frontal lob inferiorunda rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,36ml/dk, NPRP grubunda 1,92ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,11ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,48ml/dk, NPRP grubunda 2,26ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,15ml/dk idi (Bakınız Tablo 3.). Frontal Lob inferiorunda sağ serebral hemisfer için rCBF değeri NPRP grubunda, sol serebral hemisfer için rCBF değeri RP olmayan DM grubunda daha düşük olmakla beraber rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer içinde hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

FRONTAL LOB İNFERİÖR

		Sağ Hemisfer					Sol Hemisfer				
		Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.	Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.
rCBF Hasta	1	2,36	,67	1,30	4,10	,118	2,48	,51	1,50	3,40	,311
	2	1,92	,43	1,20	2,60		2,26	1,01	1,30	4,40	
	3	2,11	,58	1,00	3,20		2,15	,52	1,30	3,00	

Tablo 3. Frontal lob inferiorunda diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).

Singulat girusta rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,59ml/dk, NPRP grubunda 2,52ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,41ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,35ml/dk, NPRP grubunda 2,66ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,36ml/dk idi (Bakınız Tablo 4.). Singulat girusta sağ serebral hemisfer için rCBF değeri RP olmayan DM grubunda, sol serebral hemisfer için rCBF değeri RP olmayan DM grubunda ve PRP grubunda daha düşük olmakla beraber rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer içinde hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

SİNGULAT GİRUS

		Sağ Hemisfer					Sol Hemisfer				
		Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.	Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.
rCBF Hasta	1	2,59	,58	1,70	4,10	,671	2,35	,59	1,50	3,90	,245
	2	2,52	,62	1,80	4,00		2,66	,68	1,50	3,60	
	3	2,41	,63	1,20	3,70		2,36	,45	1,70	3,10	

Tablo 4. Singulat girusta diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).

Temporal lob anteriorda rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 1,96ml/dk, NPRP grubunda 1,82ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 1,81ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,01ml/dk, NPRP grubunda 1,86ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 1,84ml/dk idi (Bakınız Tablo 5.). Temporal lob anteriorda her iki serebral hemisfer için rCBF değerleri NPRP ve RP olmayan DM grubunda daha düşük olmakla beraber rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer içinde hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

TEMPORAL LOB ANTERİÖR

Sağ Hemisfer						Sol Hemisfer					
		Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.	Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.
rCBF Hasta	1	1,96	,56	1,30	3,50	,597	2,01	,38	1,30	2,80	,487
	2	1,82	,41	1,20	2,80		1,86	,57	,60	2,50	
	3	1,81	,50	1,00	3,10		1,84	,47	1,00	2,60	

Tablo 5. Temporal lob anteriorda diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).

Temporal lob medialde rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,15ml/dk, NPRP grubunda 1,78ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,10ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,06ml/dk, NPRP grubunda 2,19ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,05ml/dk idi (Bakınız Tablo 6.). Temporal lob medialde sağ serebral hemisfer için rCBF değeri NPRP grubunda, sol serebral hemisfer için rCBF değeri RP olmayan DM grubunda ve PRP grubunda daha düşük olmakla beraber rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer içinde hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

TEMPORAL LOB MEDİAL

Sağ Hemisfer						Sol Hemisfer					
		Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.	Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.
rCBF Hasta	1	2,15	,53	1,40	3,10	,139	2,06	,48	1,30	3,10	,712
	2	1,78	,60	,50	2,70		2,19	,56	1,50	3,00	
	3	2,10	,46	1,20	3,10		2,05	,51	1,30	3,30	

Tablo 6. Temporal lob medialde diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).

Oksipital lob rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,14ml/dk, NPRP grubunda 2,16ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,14ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,24ml/dk, NPRP grubunda 2,23ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,15ml/dk idi (Bakınız Tablo 7.). Oksipital lobda sağ serebral hemisfer için rCBF değeri PRP ve RP olmayan DM grubunda, sol serebral hemisfer için rCBF değeri RP olmayan DM grubunda daha düşük olmakla beraber rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer içinde hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

OKSİPİTAL LOB

		Sağ Hemisfer					Sol Hemisfer				
		Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.	Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.
rCBF Hasta	1	2,14	,47	1,30	3,10	,993	2,24	,38	1,30	3,10	,836
	2	2,16	,41	1,30	2,80		2,23	,46	1,40	2,90	
	3	2,14	,49	1,40	3,30		2,15	,64	1,30	3,50	

Tablo 7. Oksipital lobda diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).

Talamus rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,46ml/dk, NPRP grubunda 2,16ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,31ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için PRP grubunda ortalama 2,47ml/dk, NPRP grubunda 2,49ml/dk, retinopati olmayan DM grubunda 2,33ml/dk idi (Bakınız Tablo 8.). Talamusta sağ serebral hemisfer için rCBF değeri NPRP grubunda, sol serebral hemisfer için rCBF değeri RP olmayan DM grubunda daha düşük olmakla beraber rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer içinde hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

TALAMUS

		Sağ Hemisfer					Sol Hemisfer				
		Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.	Ort.	Std.Sap.	Min.	Max.	p.
rCBF Hasta	1	2,46	,57	1,50	3,50	,358	2,47	,49	1,50	3,50	,692
	2	2,16	,44	1,40	2,90		2,49	,70	1,60	3,80	
	3	2,31	,65	1,20	3,50		2,33	,64	1,30	3,70	

Tablo 8. Talamusta diyabetik hasta gruplarındaki rCBF ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları (1-PRP, 2-NPRP, 3-RP olmayan DM grubu).

Diyabetik hasta ve sağlıklı kontrol grubunda rCBF ölçümleri;

Frontal lob anteriorda rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,15ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,44ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,19ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,44ml/dk idi. (Bakınız Tablo 9.). Frontal lob anteriorda her iki serebral hemisferde diyabet grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rCBF değeri daha düşük olup rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer için hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

SAĞ FRONTAL LOB ANTERİÖR rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,4462	,52408	1,60	4,50	,008
	Hasta	52	2,1577	,48481	1,30	3,30	
	Total	91	2,2813	,51938	1,30	4,50	
SOL FRONTAL LOB ANTERİÖR rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,4436	,55384	1,50	3,90	,037
	Hasta	52	2,1962	,54914	1,20	3,50	
	Total	91	2,3022	,56174	1,20	3,90	

Tablo 9. Frontal lob anteriorda diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.

Frontal lob inferiorda rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,15ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,56ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,29ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,63ml/dk idi. (Bakınız Tablo 10.). Frontal lob inferiorda her iki serebral hemisferde diyabet grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rCBF değeri daha düşük olup rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer için hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

SAĞ FRONTAL LOB İNFERİOR rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,5667	,63093	1,60	4,30	,002
	Hasta	52	2,1558	,59587	1,00	4,10	
	Total	91	2,3319	,64116	1,00	4,30	
SOL FRONTAL LOB İNFERİOR rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,6333	,91747	1,30	5,90	,047
	Hasta	52	2,2981	,67344	1,30	4,40	
	Total	91	2,4418	,80015	1,30	5,90	

Tablo 10. Frontal lob inferior da diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.

Singulat girusta rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,50ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,88ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,43ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,89ml/dk idi. (Bakınız Tablo 11.). Singulat girusta her iki serebral hemisferde diyabet grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rCBF değeri daha düşük olup rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer için hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p < 0,05$).

SAĞ SİNGULAT GİRUS rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,8897	,86444	1,70	5,00	,014
	Hasta	52	2,5038	,60260	1,20	4,10	
	Total	91	2,6692	,74710	1,20	5,00	
SOL SİNGULAT GİRUS rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,8923	,87641	1,70	5,30	,003
	Hasta	52	2,4308	,57001	1,50	3,90	
	Total	91	2,6286	,74912	1,50	5,30	

Tablo 11. Singulat girusta diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.

Temporal lob anteriorda rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 1,86ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,06ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 1,90ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,04ml/dk idi. (Bakınız Tablo 12.). Temporal lob anteriorda her iki serebral hemisferde diyabet grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rCBF değeri daha düşük olmakla beraber rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer için hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

SAĞ TEMPORAL LOB ANTERİÖR rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,0641	,44985	1,30	3,20	,058
	Hasta	52	1,8692	,49884	1,00	3,50	
	Total	91	1,9527	,48565	1,00	3,50	
SOL TEMPORAL LOB ANTERİÖR rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,0462	,46217	1,40	3,10	,163
	Hasta	52	1,9077	,46604	,60	2,80	
	Total	91	1,9670	,46692	,60	3,10	

Tablo 12. Temporal lob anteriorda diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.

Temporal lob medialde rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,03ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,39ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,09ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,59ml/dk idi. (Bakınız Tablo 13.). Temporal lob medialde her iki serebral hemisferde diyabet grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rCBF değeri daha düşük olup rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer için hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

SAĞ TEMPORAL LOB MEDİAL rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,3974	,63887	1,50	4,10	,005
	Hasta	52	2,0385	,53730	,50	3,10	
	Total	91	2,1923	,60649	,50	4,10	
SOL TEMPORAL LOB MEDİAL rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,5949	,71265	1,60	4,50	,000
	Hasta	52	2,0904	,50614	1,30	3,30	
	Total	91	2,3066	,65009	1,30	4,50	

Tablo 13. Temporal lob medialde diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.

Oksipital lobda rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,14ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,42ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,20ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,37ml/dk idi. (Bakınız Tablo 14.). Oksipital lobda her iki serebral hemisferde diyabet grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rCBF değeri daha düşük olmakla beraber rCBF ölçümlerinde sağ serebral hemisfer için hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

SAĞ OKSİPİTAL LOB rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,4256	,62185	1,60	3,60	,016
	Hasta	52	2,1481	,45697	1,30	3,30	
	Total	91	2,2670	,54834	1,30	3,60	
SOL OKSİPİTAL LOB rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,3718	,61257	1,50	4,40	,156
	Hasta	52	2,2038	,50564	1,30	3,50	
	Total	91	2,2758	,55704	1,30	4,40	

Tablo 14. Oksipital lobda diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.

Talamusta rCBF ölçümleri sağ serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,32ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,63ml/dk idi. Sol serebral hemisfer için diyabetik hasta grubunda ortalama 2,42ml/dk, sağlıklı kontrol grubunda 2,71ml/dk idi. (Bakınız Tablo 15.). Talamusta her iki serebral hemisferde diyabet grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rCBF değeri daha düşük olup rCBF ölçümlerinde her iki hemisfer için hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

SAĞ TALAMUS rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,6308	,70043	1,50	4,70	,025
	Hasta	52	2,3250	,57424	1,20	3,50	
	Total	91	2,4560	,64588	1,20	4,70	
SOL TALAMUS rCBF	Grup	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
	Kontrol	39	2,7103	,58750	1,60	3,90	,024
	Hasta	52	2,4212	,60044	1,30	3,80	
	Total	91	2,5451	,60887	1,30	3,90	

Tablo 15. Talamusta diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu rCBF ölçümleri ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları.

Diyabetik hasta gruplarında yapılan korelasyon testlerinde (Tablo 16);

Hasta yaşı ile rCBF arasında istatistik olarak anlamlı korelasyon izlenmedi.

Hasta sistolik ve diyastolik kan basınçları ile rCBF arasında istatistik olarak anlamlı korelasyon izlenmedi.

Diyabet süresi ile rCBF arasında istatistik olarak anlamlı korelasyon izlenmedi.

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile her iki temporal lob medialde rCBF arasında istatistik olarak negatif korelasyon izlendi.

Vücut kitle indeksi (BMI) ile sol oksipital lob ve sol talamusta rCBF ile negatif korelasyon izlendi.

CBF için Ölçümler arası korelasyon (ilişki) katsayıları (düzeyleri)

	YAŞ	SISTOLİK	DIYASTOLİK	DIABET SURESI	LDL	BMI
SAĞ FRONTAL LOB ANTERİOR	-,030	-,135	-,014	-,075	-,036	-,112
SOL FRONTAL LOB ANTERİOR	-,017	-,198	-,032	,004	-,221	-,233
SAĞ FRONTAL LOB GYRUS REKTUS	,140	,118	,066	-,057	,137	-,084
SOL FRONTAL LOB GYRUS REKTUS	-,035	,031	,120	,163	-,101	-,087
SAĞ CİNGULAT GYRUS	,164	,201	,179	,010	-,017	-,070
SOL CİNGULAT GYRUS	-,131	-,181	,021	-,007	-,135	-,168
SAĞ TEMPORAL LOB ANTERİOR	,035	,138	,047	,008	,012	-,049
SOL TEMPORAL LOB ANTERİOR	,008	-,106	,055	,001	-,113	-,229
SAĞ TEMPORAL LOB MEDIAL	,012	,053	,070	-,076	-,277*	-,057
SOL TEMPORAL LOB MEDIAL	-,064	-,177	,056	-,003	-,320*	-,209
SAĞ OKSİPİTAL LOB	-,105	-,005	-,048	-,101	,015	-,083
SOL OKSİPİTAL LOB	-,010	-,127	,010	-,072	-,182	-,343*
SAĞ TALAMUS	,182	,117	,099	,019	,020	-,134
SOL TALAMUS	,089	-,058	,149	,057	-,104	-,418**

*p<0,05; **p<0,01; *Pearson korelasyon katsayıları*

Tablo 16. rCBF ile farklı parametreler arasında korelasyon analizleri.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda diyabetik hasta grupları (PRP, NPRP ve RP olmayan DM) arasında NPRP ve RP olmayan DM grubunda her iki serebral hemisferde bölgesel olarak rCBF değerleri diğer gruplara göre daha düşük olmakla beraber istatistik olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Diyabetik hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında rCBF değerleri diyabetik hasta grubunda daha düşüktü. Bununla beraber her iki frontal lob anterior ve inferior, her iki singulat girus, her iki temporal lob medial, sağ oksipital lob ve her iki talamusta rCBF değerlerinde istatistik olarak anlamlı farklılık izlenmiştir.

Beyin perfüzyon çalışmaları ile sağlıklı bireylerde ve farklı beyin hastalıklarında kapiller düzeyde kan akımı ve kan volümü ile ilgili dinamik veriler ile bulgular elde edilmektedir. Beyin perfüzyonunu için Pozitron emisyon tomografisi (PET) (74-76) ve gadolinium bolus enjeksiyonu ile birlikte perfüzyon ağırlıklı MR görüntüleme (PA-MRG) en iyi bilinen yöntemlerdir. (77, 78).

Perfüzyon MRG santral sinir sistemini ilgilendiren birçok hastalıkta yeni ve ilgi çekici bir teknik olmasından dolayı kullanıma başlanmıştır. Literatürde bu alanda çok sayıda çalışma vardır.

Son dönemlerde perfüzyon MRG ile ilgili araştırmalar beynin damarsal hastalıkları ile beraber dejeneratif bozukluklarını da ele almıştır. Bu dejeneratif hastalıklara örnek olarak Alzheimer, Parkinson, MS ve Diyabetes Mellitus sayılabilir.

Firbank ve arkadaşlarının Parkinson ile ilgili yaptıkları araştırmada (79), Parkinsona sekonder gelişen demans olgularında perfüzyon MRG ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) beraberliğinin etkinliğini incelemiştir. Tc99 HMPAO ile elde edilen SPECT' te ve perfüzyon MRG de incelenen aynı bölgelerde izleyici ajanın tutulumunun azaldığı bölgeler tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada da Johnson ve arkadaşları Alzheimer hastalarında, kognitif fonksiyonları normal olan kontrol grubu ile arterial spin labeling tekniği ile Perfüzyon MRG incelemesi yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir (80). Hasta grubunda özellikle parietal bölge ve posterior singulat giruslar düzeyinde hipoperfüzyon gözlemlenmiştir. Varga ve arkadaşları 2009 yılında Multiple skleroz (MS) hasta grubu ile kontrol grubu arasında hemodinamik bir değişikliğin varlığını araştırmış (81) ve DSC

Perfüzyon MRG yöntemini kullanmıştır. Bu çalışmada değişik alanlardan alınan perfüzyon parametreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak hasta grubunda CBF değerinde anlamlı azalma izlenmektedir.

Bizde çalışmamızda DSC PA-MRG tekniği ile Diyabetik Hasta Grupları (PRP, NPRP ve RP olmayan DM) ile Serebral MR Perfüzyon Arasındaki İlişkiyi incelemeyi amaçladık.

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) insülin direnci ile karakterize yaygın bir metabolik hastalıktır. T2DM'nin bilişsel bozulma ve demans riskinin artmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (82). Genel popülasyonda, beyin kan akımı (CBF) düzensizliği bilişsel işlev bozukluğu gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilir (83, 84). T2DM hastaları üzerinde giderek artan sayıda araştırma hiperglisemi ile serebrovasküler patoloji arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (85, 86). Beynin kronik ve sinsi iskemisine neden olabilir (87). Bu nedenle, serebral perfüzyondaki bozukluklar genellikle T2DM hastalarında bilişsel bozuklukların önemli bir etiolojisi hakkında varsayılır. Tip 2 diyabet bilişsel bozulma ve vasküler demans riskini arttırmaktadır (88). Bu nedenle diyabetli ve diyabetsiz hastalar arasındaki serebral perfüzyondaki farklılıklar bilişsel işlevdeki farklılıklarını açıklayabilir.

Yüksek vücut kütlesi ve sistemik basınç, serebral perfüzyonu daha da etkileyebilir ve yaşlılarda bilişsel azalmaya katkıda bulunabilir (89). Bizim çalışmamızda diyabetik grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı ve BMI arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Popülasyona dayalı bir çalışmada diyabet durumu, hem hipokampal atrofi hem de lacunar infarkt riskini ikiye katladı. Hastalık süresi en uzun olan diyabetik hastalarda, insülin alanlarda ve komplikasyon olanlarda daha ciddi patolojik beyin anomalileri vardı (90). Bizim çalışmamızda da diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında rCBF değerleri diyabetik hasta grubunda daha düşüktü. Bu düşüş en fazla temporal lob medialde (hipokampal bölge) izlenmekteydi.

Dandona ve arkadaşları (91), 1978 yılında ilk kez diyabetik hastalarda CBF'yi rapor etmiş, 59 diyabetik ve 28 kontrol grubundan oluşan bu çalışmada normokapni ve daha sonrasında verilen %5 karbonmonoksit (CO) sonrası her iki grupta yaşla beraber CBF de anlamlı düşüş gözlemlenmişler. Ayrıca CO sonrası kontrol grubunda CBF değerleri artarken diyabetik grupta 26 hastada artarken 23 hastada azaldı. 10 hastada değişmedi. Böylece diyabetik hastalarda serebral kan damarlarında değişken reaktivite olduğu varsayıldı. Bu durumda diyabetik hastalarda serebrovasküler rezerv azalmaktadır ve ihtiyaç durumunda CBF de yeterli artış olmayacağından dolayı serebrovasküler hastalık için riskli grup olarak

gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 52 Diyabetik hasta ve 39 kontrol grubu mevcuttu. Yaş ile birlikte rCBF değerlerinde anlamlı korelasyon izlenmedi. CO değişkeni yerine bizde diyabetik grup (PRP, NPRP, RP olmayan DM) mevcuttu. Bu gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Wenqing Xia ve ark. (92) Tarafından T2DM hastalarında anormal beyin kan akımı (CBF) paternlerinin olup olmadığını ve anormal CBF ile bilişsel performans arasındaki olası ilişkileri ve T2DM hastalarında hipertansiyonun CBF değişikliklerine etkisini araştırmışlardır. T2DM olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında T2DM hastaları, öncelikle görsel alanda ve default mode network (DMN) (işlevsel bir sistemin parçası olduğu varsayılan birbirine bağlı bir beyin yapıları grubunu ifade eder. Bu oluşuma dahil yapılar sıklıkla medial prefrontal korteks, posterior singulat girus ve parietal lob inferior iken daha nadir olarakta lateral temporal korteks, prekuneus ve hipokampal bölgelerdir) adı verilen oluşumda azalmış CBF sergilemiştir. Bu bölgelerde azalmış CBF, bilişsel performans ile korele idi. Prekuneus ve orta oksipital girusda CBF için hipertansiyon ve diyabet arasında anlamlı bir etkileşim vardı. Buna ek olarak kan basıncı T2DM hastalarında CBF ile negatif korelasyon gösterdi. Ayrıca bu çalışma büyük bir T2DM hasta grubu örneğinde invazif olmayan istirahat CBF'sini ölçmüştür. T2DM olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, T2DM hastaları doğrudan bilişsel performansla ilişkili olan düşük CBF sergilemiştir. İlginç bir şekilde, hipertansiyonun T2DM hastalarında CBF' yi daha fazla azalttığı ve kötü kontrol edilen kan basıncının azalmış CBF ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise benzer bir şekilde oksipital lob, singulat girus, frontal korteks ve temporal lobda (hipokampal bölgede daha belirgin) rCBF değerlerinde azalma mevcuttu. Hipokampal bölgede belirgin düşüklük diyabetin özellikle hipokampal bölgeyi daha fazla etkilemesi ile uyumlu idi. Bu durumda diyabet hastalarında demans riskinin normal popülasyona göre yüksek olduğunu açıklayabilir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ile sol talamus dışında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Tiehuis ve arkadaşları, (93) Tip 2 diyabetli toplam 98 hasta ve 47 kontrol katılımcısına nöropsikolojik değerlendirme ve total beyin kan akımı (CBF) ölçümü yapıldı. İç karotid arterlerde ve baziler arterdeki hacim akışını iki boyutlu faz kontrast manyetik rezonans anjiyografi yöntemi ile ölçerek invazif olmayan bir şekilde değerler elde edildi. Tip 2 diyabetli hastalar nöropsikolojik testlerde daha kötü performans gösterdiler. 100 ml beyin parankimi hacmi başına toplam CBF, diyabetli ve diyabetsiz hastalar arasında farklılık göstermedi. Tüm grupta total CBF, bilişsel işlevsellik ile pozitif olarak ilişkiliydi. Bu ilişki tip 2 diyabetten etkilenmedi. Jacobus F. A. Jansen, ve ark. (94) 41 T2DM ve 39 T2DM olmayan

hasta grubu ile 3T MRG kullanarak internal karotid arterden (makrovasküler) kan akışı ve gri maddeden (GM) mikrovasküler (perfüzyon) ölçümü yaptı. T2DM'ye sahip katılımcılar, beyin korteksinde ve subkortikal GM'de düşük CBF değerlerine sahipti. Subkortikal GM hipoperfüzyonun atrofi düzeltildikten sonra kaldığı ve T2DM'nin atrofiden bağımsız olarak CBF üzerindeki etkisinin düşük olduğunu gösteren tek bölge özelliğine sahipti. Subkortikal CBF, depresyon ile ilişkilendirildi. Diyabette diğer bölgelerdeki CBF, karotis kan akışı veya CBF bilişsel işlevle bir ilişki gözlenmedi. Sonuç olarak, toplam 'distributed deviating voxels' (normal bir değerden istatistiksel olarak sapan voksel sayısı "dağıtılmış sapma vokselleri" olarak kaydedilir) tanımlayan yeni bir yöntem, bilişsel performansla ilişkili olmayan subkortikal GM'de T2DM ile ilişkili hipoperfüzyon göstermiştir. Bizde çalışmamızda DSC PA-MRG tekniği kullanılarak ölçümler alındı. Her iki serebral hemisferde diyabetik hasta grupları arasında (PRP, NPRP, ve RP olmayan DM) rCBF değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Ancak diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu bölgesel rCBF değerleri diyabetik hasta grubunda daha düşüktü. Serebral atrofisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Nagamachi S, ve ark. (95) 27 diyabetik ve 12 non-diyabetik hastada bölgesel serebral kan akımı (rCBF) ölçümü için N-isopropyl-123I-iodoamphetamine (123I-IMP) ile tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullandı. Hiçbirinde bilgisayarlı tomografik (BT)' de serebral enfarktüs yoktu. Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında açlık plazma glukoza ve HbA1c düzeyleri dışında fizyolojik veya laboratuvar verilerinde anlamlı bir fark yoktu. RCBF'yi ölçmek için sürekli arter kan örnekleme kullanılarak bir referans örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Serebrum ve serebellumun her bölgesindeki ortalama rCBF, diyabetik grupta, diyabetik olmayan gruba göre anlamlı derecede düşüktü. Sabri O, ve ark. (96) Pür serebral mikroanjyopatili 57 hastada diyabetin bölgesel serebral glukoz metabolizması-kan akımı (rMRGlu-rCBF) üzerindeki etkisini araştırmış. 57 hastanın 16 sında tedavi gerektiren diyabet durumu mevcuttu. Hastalara 1 hafta içinde 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography(18F-FDG PET) and 99Tcm-hexamethylpropylene amine oxime single photon emission tomography (99TcmHMPAO SPET) ve magnetic resonance imaging (MRI) çalışması yapıldı. Diyabetik ve diyabetik olmayan mikroanjyopati hastaları 19 yaş kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Diyabetik hastalarda tüm bölgelerde rMRGlu-rCBF değerleri anlamlı derecede düşük bulundu, diyabetik olmayan hastalar ise anlamlı sonuç vermedi. Bununla birlikte, diyabet, atrofi ve mikroanjyopatinin morfolojik ciddiyeti faktörleri ile varyans analizi, diyabetik gruptaki düşük rMRGlu-rCBF'nin, eşlik eden atrofiye bağlı olduğunu, ne

diyabetin ne de mikroanjyopatinin rMRGlu-rCBF'yi etkilemediğini göstermiştir. Bu nedenle, diyabetes mellitusta rMRGlu-rCBF'deki bir düşüşün aslında sadece eşlik eden atrofi tarafından üretilen bir eser olduğu sonucuna varılabilir. Sonuçlarımız atrofiyi düzelttikten sonra bölgesel ve genel MRGlu ve CBF'nin diyabetik hastalarda normal sınırlar içinde olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise DSC PA-MRG tekniği kullanıldı. Her iki serebral hemisferde diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında bölgesel rCBF değerleri diyabetik hasta grubunda daha düşüktü. Serebral atrofisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Rusinek ve arkadaşları (97) prospektif olarak 87 hastada serebral perfüzyon için sağlıklı kontrol grubu, insülin direncine (IR) sahip ancak diyabetli olmayan hastalar ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) olmak üzere üç çalışma grubu oluşturdu. ASL perfüzyon yöntemi kullanıldı. 87 çalışma deneyinin tümü bir arada değerlendirildiğinde, istirahat CBF'si ile end tidal CO₂, cinsiyet, bilişsel puan, obezite ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda bu çalışma IR'li hastalarda anlamlı CBF ve vasküler reaktivite bozuklukları olduğunu göstermektedir. Bu bozulmalar, T2DM grubunda izlenmemiştir. Siobhan M Hoscheidt, ve ark. (98) yaptığı çalışmada IR, kötü serebrovasküler sağlık durumu ve demans için artan risk ile ilişkilidir. IR'ın bilişsel, asemptomatik orta yaşlı bireyler arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile makro ve mikrodamarlardaki serebral kan akımı üzerine homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) tarafından endeksli etkisini incelemişlerdir. 120 hasta ile yapılan ASL perfüzyon çalışmasında yüksek HOMA-IR'ın büyük damarlardaki akım hızında ve kortikal perfüzyonda azalma ile korelasyonunu göstermektedir. Yüksek HOMA-IR, özellikle internal karotis arterlerde (ICAS), frontal ve temporal lob bölgelerinde belirgin olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde düşük serebral perfüzyon ile ilişkilidir. Bulgular orta yaştaki yüksek IR'li bireylerde makrovasküler kan akışının ve mikrovasküler perfüzyonun çözülmesi için yeni kanıtlar sunmaktadır. Bizim çalışmamızda diyabetik hastalar PRP grubu, NPRP grubu ve RP olmayan DM grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında NPRP ve RP olmayan DM grubunda rCBF değerleri PRP grubuna göre daha düşük olmakla beraber istatistik olarak anlamlı fark yoktu. Yaş, cinsiyet, BMI, sistolik kan basınçları arasında anlamlı korelasyon yoktu. Diyastolik kan basıncı ile sol talamus dışında anlamlı korelasyon yoktu. Ancak diyabet grubunda kontrol grubuna göre rCBF değerleri düşüktü ve istatistik olarak anlamlı farklılık vardı.

Yüksek dereceli bilişsel kontrolden sorumlu kritik bir bölge olan anterior singulat korteks(ACC)' in dorsal kısmı boyunca artmış rCBF görülmüştür (99). Hiperperfüzyonu sıklıkla hafif bilişsel bozulmalarda gözlenir ve bu durum nöropatolojiye karşı telafi edici bir cevabı temsil eder. Bilişsel bozulmaların yaşlı T2DM hastalarında (> 65 yaş) daha genç yaştakilerden daha belirgin olduğu göz önüne alındığında, bu çalışmada artmış ACC perfüzyonu artan glikoz ve oksijen ihtiyacına vasküler bir yanıtı yansıtabilir (100). Bizim çalışmamızda ise diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre singulat kortekste azalmış rCBF izlendi.

WeiyngDai ve ark. (101), T2DM'nin, anterior ve posterior bölgelerinde istirahat CBF'sinin azaldığını ve yaş, hipertansiyon ve hematokrit için karşılaştırılan kontrollere kıyasla artmış HOMA-IR ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İstirahat CBF düşüklüğünün fonksiyonel performansla ilişkilendirilir. T2DM hastalarında, oksipital bölge posterior, serebellum, posterior singulat, prekuneus, talamus, parietotemporal, bazal ganglion bölgeleri ve DMN' nin prefrontal bölge anteriordaki alanında azalmış CBF gösterilmiştir. Azalan CBF, global olarak daha yüksek hematokrit ile kuvvetle korele idi. Bu bulgular hipertansiyon ve yaş varlığından bağımsızdır. Ek olarak azalmış CBF, bazal bellek performansı ve IR ile ve iki yıllık izlemde düşük bellek ve bilişsel fonksiyon skorlarıyla ilişkiliydi. Bu çalışmada yaşlılık ve daha yüksek hematokrit azalmış CBF ile hipertansiyon ise bölgesel olarak artmış CBF ile ilişkilendirilmiştir. Hematokrit ve global CBF arasındaki ters ilişki, mikrosfer teknikleri (102, 103) ve Xe-133 BT yöntemleri (104) kullanılarak yapılan önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Bu durumu açıklayan teoriler; 1-düşük hematokrit düşük oksijen arzı sağlar ve böylece beyin otheregölasyonu nedeniyle kan akışında artışa neden olur. 2- düşük hematokrit viskozitenin azalmasına yol açar ve ayrıca kan akış hızını arttırır. Kadın katılımcılarda, erkek katılımcılara göre kadınlarda erkeklerden daha düşük hematokrit sonucu oluşabilecek anlamlı derecede yüksek CBF gözlemlenmiştir. Daha yaşlı popölasyonlarda kan basıncını azaltılması, CBF'nin artması ve kan akış hızıyla ilişkilendirilmiştir (105). T2DM'ye özgü azalmış CBF paterni (anterior ve posterior bölgelerde), Alzheimer hastalığı olan hastalarda gözlenen paterne çok benzemektedir (106, 107). Bizim çalışmamızda ise her iki serebral hemisferde diyabet hastalarında kontrol grubuna göre bölgesel olarak frontal lob, temporal lob, oksipital lobda rCBF değerlerinde azalma izlenmektedir. Aynı zamanda singulat girus ve talamusta da azaldığı izlenmektedir. rCBF değerleri yaş ve hipertansiyon ile korelasyon göstermedi.

Bazı çalışmalar T2DM ve diyabetik olmayan kontrol grupları arasında benzer cinsiyet dağılımlarına sahip değildi, ancak kadın denekler arasında erkek deneklerden daha yüksek

CBF vardı (108, 109). Bizim çalışmamızda kadın erkek oranı birbirine yakın idi. Çalışmamızda cinsiyet ile rCBF arasında korelasyon izlenmedi.

Diyabetin vasküler komplikasyonları hastalığın en ciddi belirtileridir. Ateroskleroz, diyabetli hastalarda yaşam ömrünün bozulmasının ana nedenidir, diyabetik nefropati ve retinopati sırasıyla son dönem böbrek hastalığına ve körlüğe en fazla katkıda bulunanlardır. Diyabetin vasküler komplikasyonlarının önlenmesinde en köklü klinik ilerlemeler, nefropati ve retinopati riskini azaltan yoğun kan glukozu düşürücü, kardiyovasküler hastalık riskini azaltan antihipertansif ilaç, panretinal fotokoagülasyon ve vasküler endotel büyümesini hedefleyen ajanlardır. Ayrıca diyabetik retinopatinin ilerlemesini yavaşlatan faktör (VEGF) ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltan statin tedavisi sayılabilir. Bu gelişmelere rağmen, diyabet komplikasyonları büyük bir problem olmaya devam etmektedir (110).

Bir çalışmada (111), tip 2 diyabet ve DR'li (daha önce kalp hastalığı olmayan) hastaların, diabetik RP olmayan hastalara kıyasla daha belirgin serebrovasküler hastalık (SVD) belirtileri göstermeleridir. Daha spesifik olarak, diabetik RP' nin varlığı daha ciddi SVD ile ilişkilidir. Ayrıca, daha şiddetli diabetik RP derecelerine sahip hastalar da daha şiddetli SVD dereceleri göstermektedir. Diabetik RP' li tip 2 diyabetli deneklerde, distal vasküler direncin göstergesi olan orta serebral arter pulsatil indeksi değerlerinde daha yüksek değerlere sahipti. Başka bir çalışmada (112) 50-70 yaş arası 95 diyabetik hasta (hastalardan 18'i diabetik RP) retinopatili ve retinopati olmayan olarak iki gruba ayrılmış. Bu çalışmada gruplar arasında yaş, eğitim süresi, hastalık süresi, glisemi düzeyi, HbA1c düzeyi, vücut kitle indeksi (BKİ), total kolesterol, trigliserit düzeyleri ve kan basıncı açısından istatistiksel olarak fark izlenmemiştir. Diabetik RP'li hastalara göre her iki hemisferdeki frontal, oksipital ve parietal loblarda ve serebral kortekste serebral perfüzyonda istatistiksel azalmalar bulunmuştur. Diğer serebral bölgelerle ilgili olarak diabetik hastalar ile diabetik RP arasındaki serebral kan akışında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki hemisferden frontal, oksipital ve parietal lob ve serebral kortekste diabetik RP ve serebral perfüzyon bozuklukları arasında negatif ilişki olduğunu gösterdi. Ayrıca, diabetik RP ile serebral perfüzyon bozuklukları arasında sol temporal loblarda ve sol serebral kortekste ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda diyabetik hasta gruplarında (PRP, NPRP ve RP olmayan DM) her iki serebral hemisferde bölgesel rCBF değerlerinde NPRP ve RP olmayan DM grubunda, PRP grubuna göre daha düşük değerler izlenmesine rağmen istatistik olarak anlamlı fark izlenmedi.

Bu çalışmada bazı sınırlamalar vardı. Çalışmamızdaki coğrafi bölgede sosyokültürel olarak eğitim seviyesini düşüklüğü nedeniyle ve diyabetin sinsi seyirli olmasından dolayı

diyabet süresi ile ilgili bilgiler subjectiftir. Seçilen anatomik bölgelerin bazılarında çok fazla damar etkisi olduğundan o bölgeye kurulan ROİ bu damarsal faktörden etkilenmiş olabilir. Bu etkiyi minimale indirmek için her lokalizasyon için 3 farklı ölçümün ortalaması alındı. Çalışmamıza dahil TD2M'li denekler toplumda yaşayan bir popülasyondan seçildi ve çoğu kontrol altındaydı.



6. SONUÇLAR

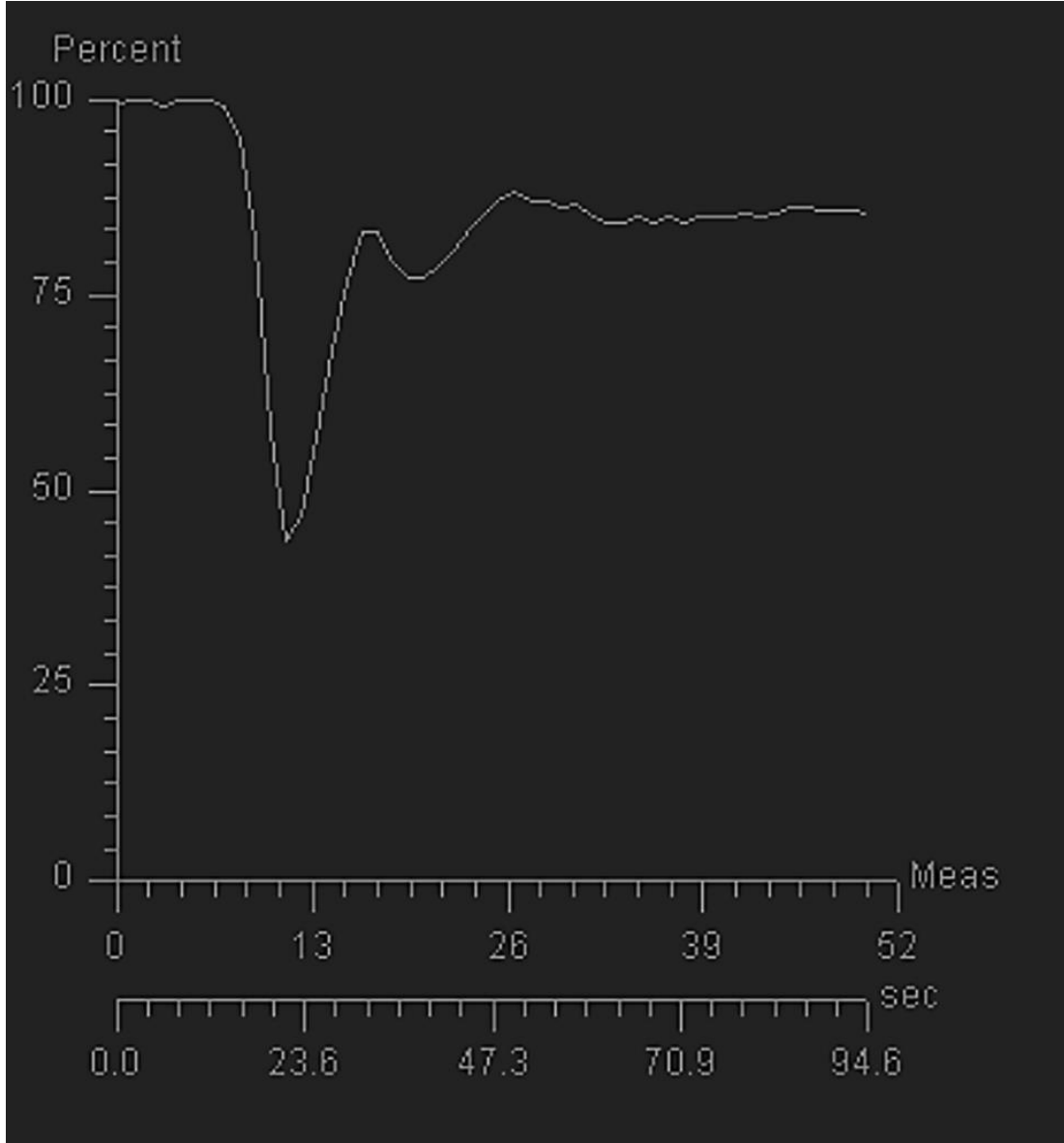
Sonuç olarak, bu çalışma T2DM'de diyabetik hasta grupları arasında serebral perfüzyonun bölgesel etkilerini incelemiştir. T2DM'de diyabet grupları arasında bölgesel perfüzyon değerleri açısından fark yoktu. T2DM'de sağlıklı kontrol grubuna göre bölgesel hipoperfüzyon genel olarak incelenen tüm loblarda görüldü ve her iki frontal lob anterior ve inferior, her iki singulat girus, her iki temporal lob medial, sağ oksipital lob ve her iki talamusta istatistik olarak fark izlendi. Özellikle temporal lob medial (hipokampal) kesimde hipoperfüzyon belirgindi.

Etik standartlara uygunluk:

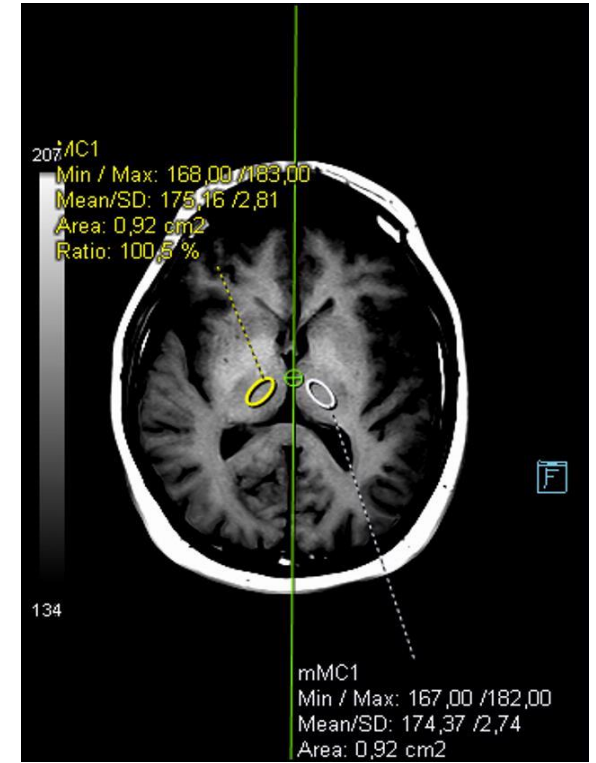
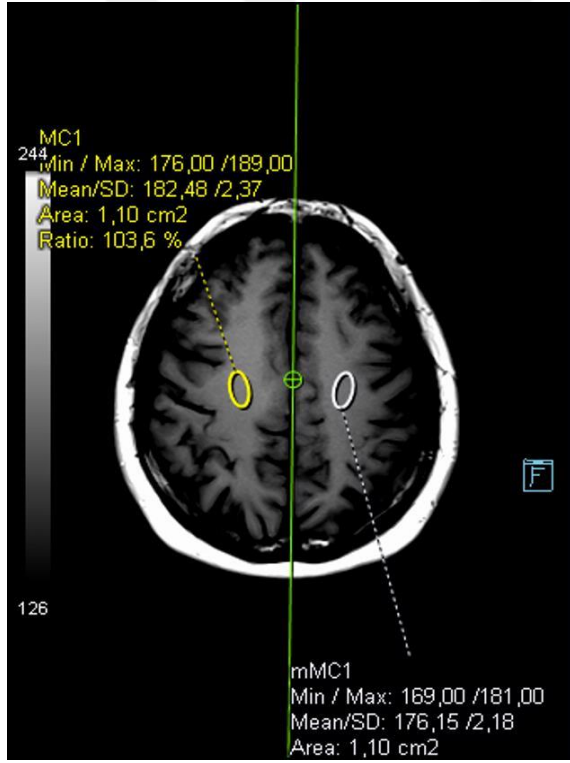
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/ 03/ 2019 tarih 04 nolu etik kurul kararı ile çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

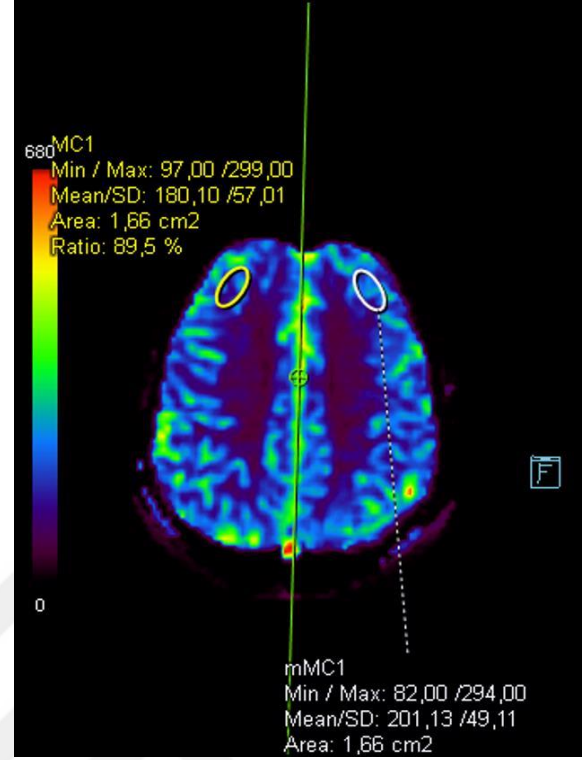
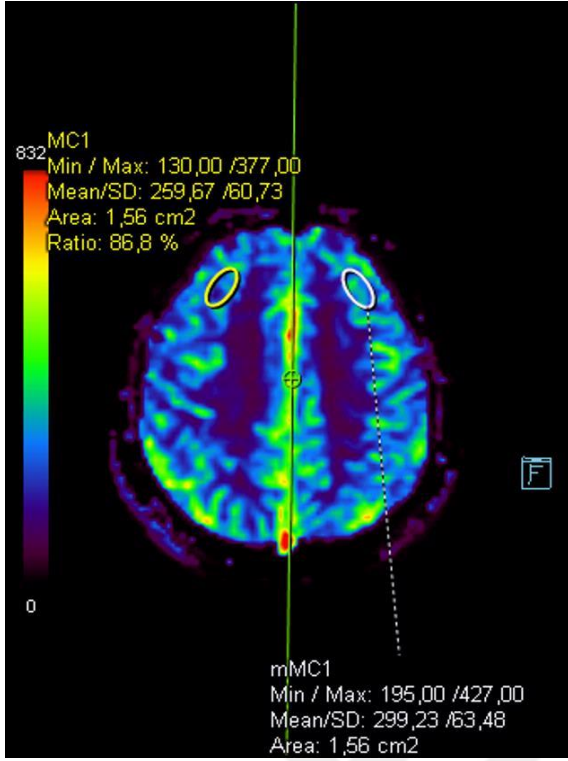
Hasta onamı çalışmaya katılan tüm katılımcılardan alınmıştır.



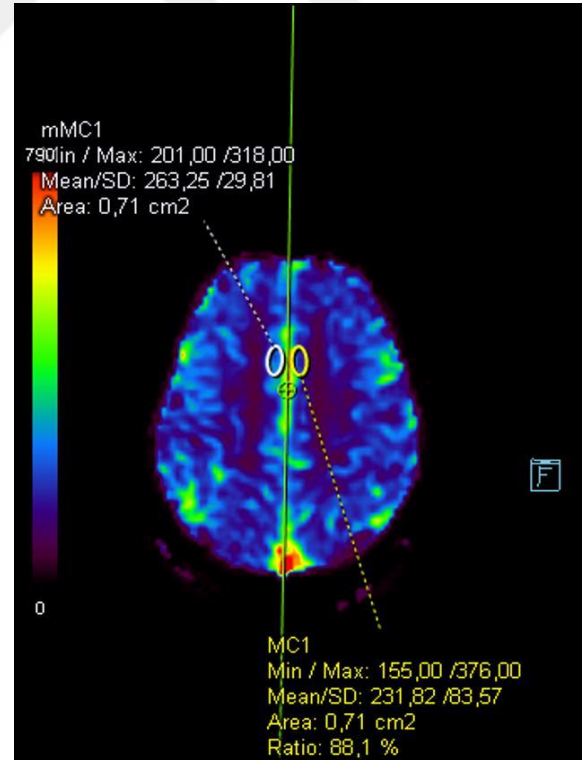
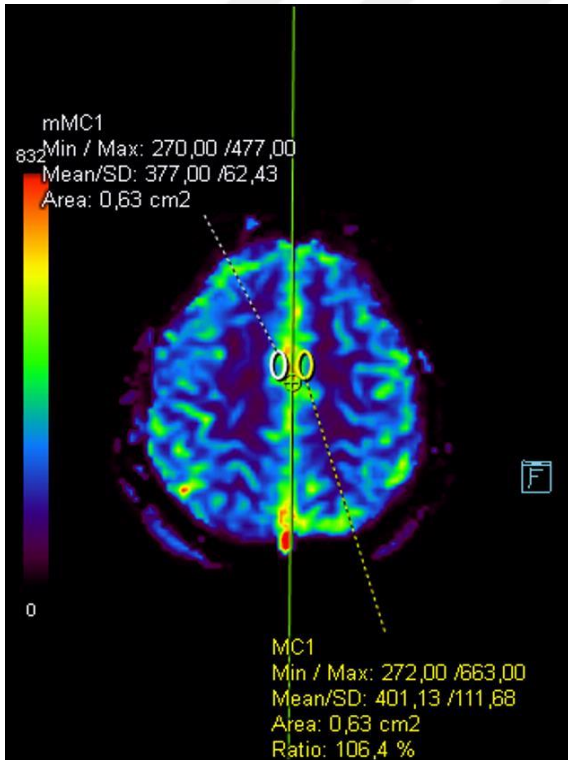
Resim 1. Çalışmamızda elde edilen DSC tekniğinin intensite-zaman eğrisi.



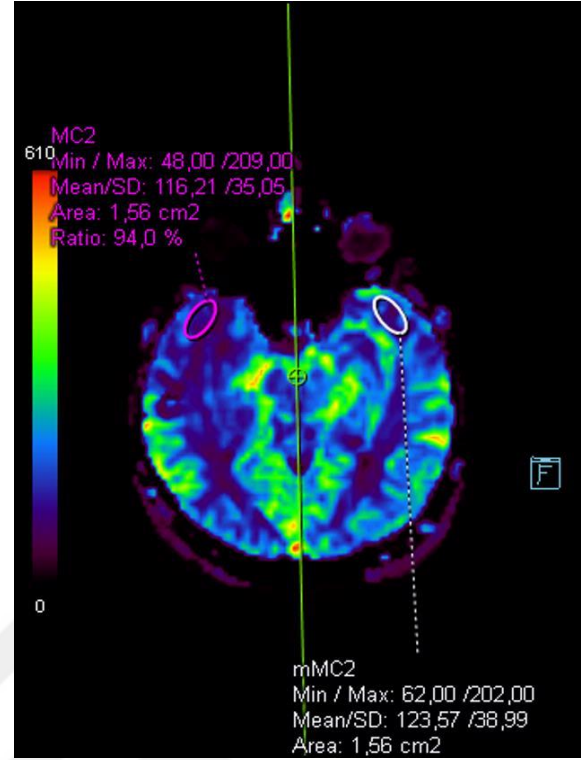
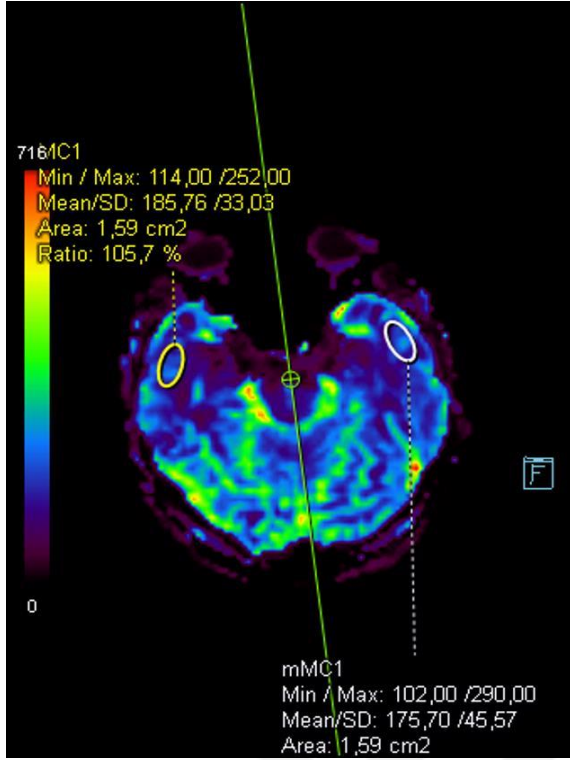
Resim 2. T1 ağırlıklı görüntüler üzerinden bazı referans noktalarının seçimi. Beyaz cevher için (sol). Talamus için (sağ). Temporal lob medial için (orta).



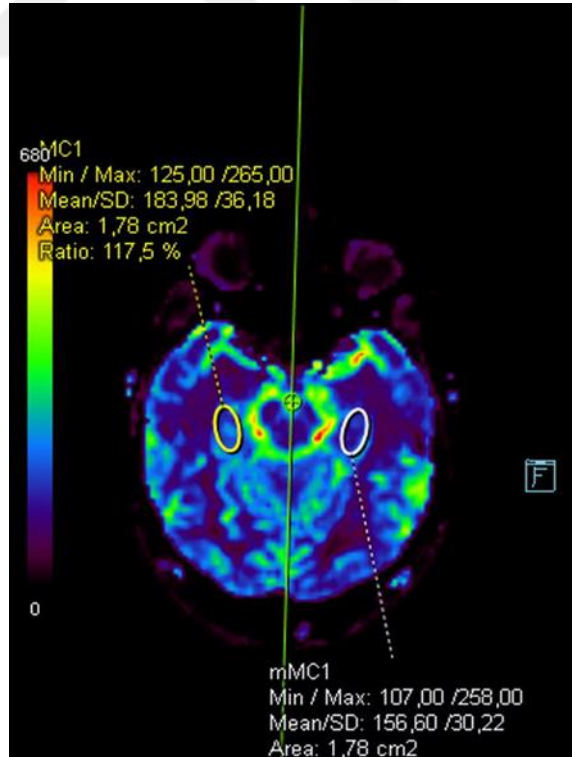
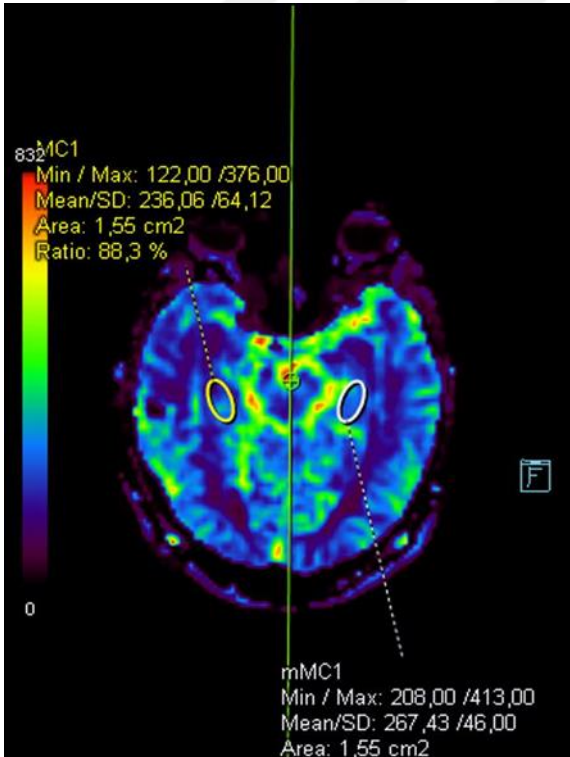
Resim 3. Frontal lob anteriorda CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).



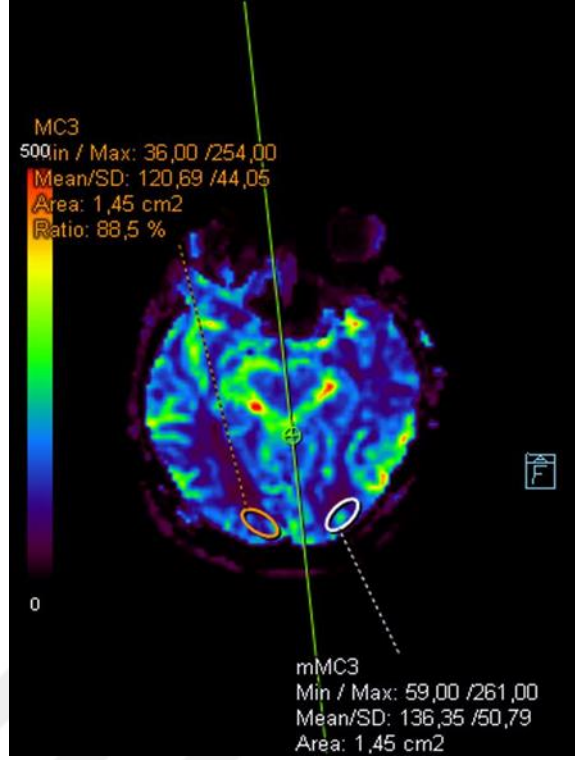
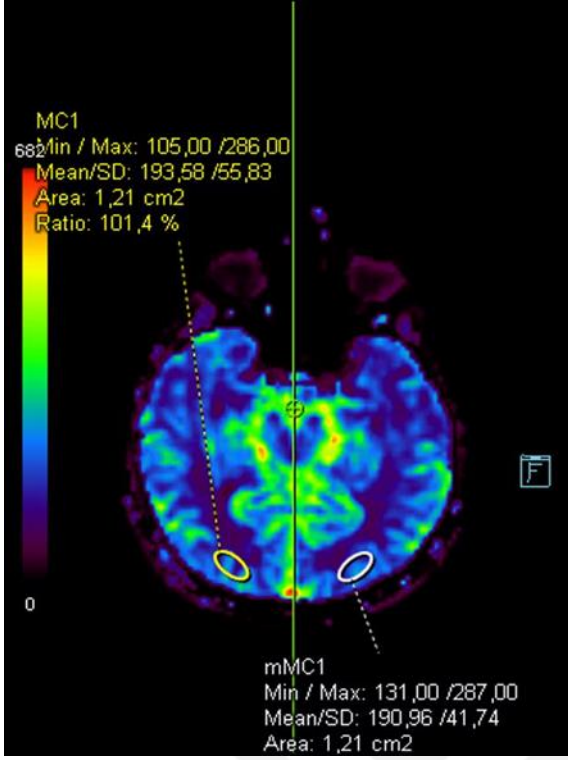
Resim 4. Singulat girusta CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).



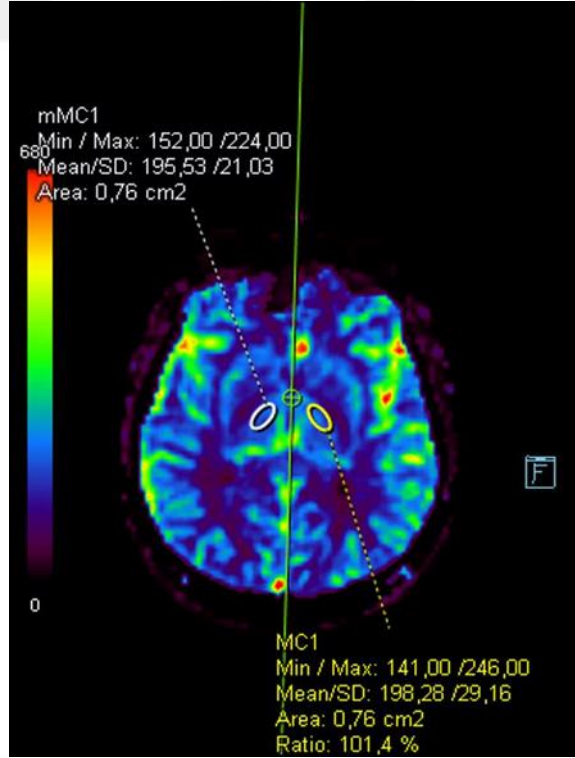
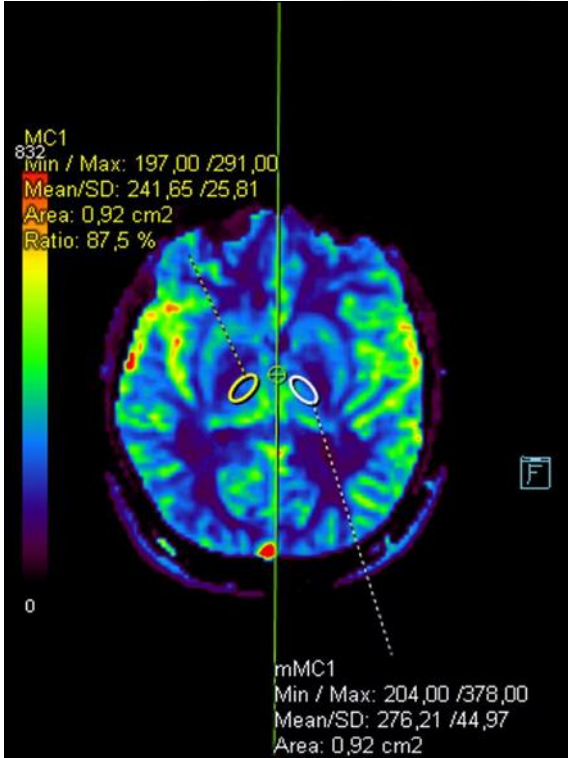
Resim 5. Sağ temporal lob anteriorda CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).



Resim 6. Temporal lob medialde CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).



Resim 7. Oksipital lobda CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).



Resim 8. Talamusta CBF haritaları ve ROI ile ölçülen rCBF değerleri. Sağlıklı grup (sol). Hasta grubu (sağ).

KAYNAKLAR

1. Saisho, Y., β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 2015. 6(1): p. 109.
2. Cha, S., E.A. Knopp, G. Johnson, S.G. Wetzel, A.W. Litt, and D. Zagzag, Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology*, 2002. 223(1): p. 11-29.
3. Braunwald, E., A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, and J.L. Jameson, *Harrison's principles of internal medicine*. 2001: McGraw Hill.
4. Group, N.D.D., Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 1979. 28(12): p. 1039-1057.
5. Federici, S., M. Bracalenti, F. Meloni, and J.V. Luciano, World Health Organization disability assessment schedule 2.0: An international systematic review. *Disability and rehabilitation*, 2017. 39(23): p. 2347-2380.
6. Association, A.D., 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 2017. 40(Supplement 1): p. S11-S24.
7. King, H., R.E. Aubert, and W.H. Herman, Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care*, 1998. 21(9): p. 1414-1431.
8. Federation, I.D., *Diabetes atlas*. Brussels: International Diabetes Federation, 2006.
9. Uusitupa, M., L. Niskanen, O. Siitonen, E. Voutilainen, and K. Pyörälä, Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*, 1993. 36(11): p. 1175-1184.
10. Watkins, P., P. Drury, and S. Howell, *Diabetes and its management* 5th ed. Blackwell Co, 1996. 3: p. 102-6.
11. Sullivan, P.W., E.H. Morrato, V. Ghushchyan, H.R. Wyatt, and J.O. Hill, Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the US, 2000–2002. *Diabetes care*, 2005. 28(7): p. 1599-1603.
12. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, 2005. 365(9467): p. 1333-1346.
13. Li, Y., W. Xu, Z. Liao, B. Yao, X. Chen, Z. Huang, G. Hu, and J. Weng, Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of β -cell function. *Diabetes care*, 2004. 27(11): p. 2597-2602.
14. Ohtsubo, K., S. Takamatsu, M.T. Minowa, A. Yoshida, M. Takeuchi, and J.D. Marth, Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell*, 2005. 123(7): p. 1307-1321.
15. Sigal, R.J., M. El-Hashimy, B.C. Martin, J.S. Soeldner, A.S. Krolewski, and J.H. Warram, Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes*, 1997. 46(6): p. 1025-1029.
16. Moran, A., H.-J. Zhang, L.K. Olson, J.S. Harmon, V. Poytout, and R.P. Robertson, Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *The Journal of clinical investigation*, 1997. 99(3): p. 534-539.
17. Rothman, D.L., I. Magnusson, G. Cline, D. Gerard, C.R. Kahn, R.G. Shulman, and G.I. Shulman, Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995. 92(4): p. 983-987.

18. Kahn, C.R., Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*, 1994. 43(8): p. 1066-1085.
19. Schulz, L.O., P.H. Bennett, E. Ravussin, J.R. Kidd, K.K. Kidd, J. Esparza, and M.E. Valencia, Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the US. *Diabetes Care*, 2006. 29(8): p. 1866-1871.
20. Vandanmagsar, B., Y.-H. Youm, A. Ravussin, J.E. Galgani, K. Stadler, R.L. Mynatt, E. Ravussin, J.M. Stephens, and V.D. Dixit, The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature medicine*, 2011. 17(2): p. 179.
21. Federation, I. and I. Atlas, International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*, 6th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
22. Gillett, M.J., International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *diabetes care* 2009; 32 (7): 1327–1334. *The Clinical Biochemist Reviews*, 2009. 30(4): p. 197.
23. Association, A.D., *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care* January 2014, vol. 37 no. Supplement. 1: p. S81-S90.
24. Martin, B.C., J.H. Warram, A. Krolewski, J. Soeldner, C. Kahn, and R. Bergman, Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *The Lancet*, 1992. 340(8825): p. 925-929.
25. Forbes, J.M. and M.E. Cooper, Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*, 2013. 93(1): p. 137-188.
26. Pratley, R.E. and G. Matfin, Pre-diabetes: clinical relevance and therapeutic approach. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2007. 7(3): p. 120-129.
27. Pantoni, L., Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*, 2010. 9(7): p. 689-701.
28. van Harten, B., F.-E. de Leeuw, H.C. Weinstein, P. Scheltens, and G.J. Biessels, Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes care*, 2006. 29(11): p. 2539-2548.
29. Palacio, S., L.A. McClure, O.R. Benavente, C. Bazan III, P. Pergola, and R.G. Hart, Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke*, 2014. 45(9): p. 2689-2694.
30. Woerdeman, J., E. van Duinkerken, M.P. Wattjes, F. Barkhof, F.J. Snoek, A.C. Moll, M. Klein, M.P. de Boer, R.G. IJzerman, and E.H. Serné, Proliferative retinopathy in type 1 diabetes is associated with cerebral microbleeds, which is part of generalized microangiopathy. *Diabetes Care*, 2014. 37(4): p. 1165-1168.
31. Tchistiakova, E., N.D. Anderson, C.E. Greenwood, and B.J. MacIntosh, Combined effects of type 2 diabetes and hypertension associated with cortical thinning and impaired cerebrovascular reactivity relative to hypertension alone in older adults. *NeuroImage: Clinical*, 2014. 5: p. 36-41.
32. Cui, Y., Y. Jiao, Y.-C. Chen, K. Wang, B. Gao, S. Wen, S. Ju, and G.-J. Teng, Altered spontaneous brain activity in type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study. *Diabetes*, 2014. 63(2): p. 749-760.
33. Espeland, M.A., R.N. Bryan, J.S. Goveas, J.G. Robinson, M.S. Siddiqui, S. Liu, P.E. Hogan, R. Casanova, L.H. Coker, and K. Yaffe, Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies. *Diabetes care*, 2013. 36(1): p. 90-97.

34. Heravian, J., A. Ehyaei, N. Shoeibi, A. Azimi, H. Ostadi-Moghaddam, A.-A. Yekta, M.J. Khoshshima, and H. Esmaily, Pattern visual evoked potentials in patients with type II diabetes mellitus. *Journal of ophthalmic & vision research*, 2012. 7(3): p. 225.
35. Trauernicht, A.K., H. Sun, K.P. Patel, and W.G. Mayhan, Enalapril Prevents Impaired Nitric Oxide Synthase–Dependent Dilatation of Cerebral Arterioles in Diabetic Rats. *Stroke*, 2003. 34(11): p. 2698-2703.
36. Mäkimattila, S., K. Malmberg-Cèder, A.-M. Häkkinen, K. Vuori, O. Salonen, P. Summanen, H. Yki-Järvinen, M. Kaste, S. Heikkinen, and N. Lundbom, Brain metabolic alterations in patients with type 1 diabetes–hyperglycemia-induced injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2004. 24(12): p. 1393-1399.
37. Klein, R., B.E. Klein, S.E. Moss, M.D. Davis, and D.L. DeMets, The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Archives of ophthalmology*, 1984. 102(4): p. 527-532.
38. Jindal, V., Neurodegeneration as a primary change and role of neuroprotection in diabetic retinopathy. *Molecular neurobiology*, 2015. 51(3): p. 878-884.
39. Darland, D.C. and P.A. D'Amore, Cell cell interactions in vascular development. 2001.
40. Provis, J.M., J. Leech, C.M. Diaz, P.L. Penfold, J. Stone, and E. Keshet, Development of the human retinal vasculature: cellular relations and VEGF expression. *Experimental eye research*, 1997. 65(4): p. 555-568.
41. Robert N. Frank, M.D., Diabetic retinopathy. *The New England Journal of Medicine*, 2004. 350: p. 48-58.
42. Aiello LP1, G.T., King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R., Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.*, 1998. 21(1): p. 143-56.
43. Gardner, T.W. and D.A. Antonetti, A prize catch for diabetic retinopathy. *Nature Medicine*, 2007. 13(2): p. 131-132.
44. Hammes, H.-P., Y. Feng, F. Pfister, and M. Brownlee, Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes*, 2011. 60(1): p. 9-16.
45. Chistiakov, D.A., A.G. Nikitin, S.A. Smetanina, L.N. Bel'chikova, L.A. Suplotova, M.V. Shestakova, and V.V. Nosikov, The rs11705701 G> A polymorphism of IGF2BP2 is associated with IGF2BP2 mRNA and protein levels in the visceral adipose tissue—a link to type 2 diabetes susceptibility. *The review of diabetic studies: RDS*, 2012. 9(2-3): p. 112.
46. Nehmé, A. and J. Edelman, Dexamethasone inhibits high glucose–, TNF- α –, and IL-1 β –induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2008. 49(5): p. 2030-2038.
47. Oshitari, T., S. Yamamoto, N. Hata, and S. Roy, Mitochondria-and caspase-dependent cell death pathway involved in neuronal degeneration in diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 2008. 92(4): p. 552-556.
48. Oh, I.K., S.-W. Kim, J. Oh, T.S. Lee, and K. Huh, Inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor and the relationship to diabetic retinopathy. *Current eye research*, 2010. 35(12): p. 1116-1127.
49. Yuuki, T., T. Kanda, Y. Kimura, N. Kotajima, J.i. Tamura, I. Kobayashi, and S. Kishi, Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2001. 15(5): p. 257-259.
50. Kowluru, R.A. and S. Odenbach, Role of interleukin-1 β in the development of retinopathy in rats: effect of antioxidants. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2004. 45(11): p. 4161-4166.

51. Palenski, T.L., C.M. Sorenson, and N. Sheibani, Inflammatory cytokine-specific alterations in retinal endothelial cell function. *Microvascular research*, 2013. 89: p. 57-69.
52. Patton, N., T. Aslam, T. MacGillivray, A. Pattie, I.J. Deary, and B. Dhillon, Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *Journal of anatomy*, 2005. 206(4): p. 319-348.
53. Cooper, L.S., T.Y. Wong, R. Klein, A.R. Sharrett, R.N. Bryan, L.D. Hubbard, D.J. Couper, G. Heiss, and P.D. Sorlie, Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 2006. 37(1): p. 82-86.
54. Longstreth Jr, W., E.K.M. Larsen, R. Klein, T.Y. Wong, A.R. Sharrett, D. Lefkowitz, and T.A. Manolio, Associations between findings on cranial magnetic resonance imaging and retinal photography in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *American journal of epidemiology*, 2006. 165(1): p. 78-84.
55. Cheung, N., T. Mosley, A. Islam, R. Kawasaki, A.R. Sharrett, R. Klein, L.H. Coker, D.S. Knopman, D.K. Shibata, and D. Catellier, Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study. *Brain*, 2010. 133(7): p. 1987-1993.
56. Hanff, T.C., A.R. Sharrett, T.H. Mosley, D. Shibata, D.S. Knopman, R. Klein, B.E. Klein, and R.F. Gottesman, Retinal microvascular abnormalities predict progression of brain microvascular disease: an atherosclerosis risk in communities magnetic resonance imaging study. *Stroke*, 2014. 45(4): p. 1012-1017.
57. Wessels, A.M., P. Scheltens, F. Barkhof, and R.J. Heine, Hyperglycaemia as a determinant of cognitive decline in patients with type 1 diabetes. *European journal of pharmacology*, 2008. 585(1): p. 88-96.
58. Van Duinkerken, E., M.M. Schoonheim, E.J. Sanz-Arigitia, R.G. IJzerman, A.C. Moll, F.J. Snoek, C.M. Ryan, M. Klein, M. Diamant, and F. Barkhof, Resting-state brain networks in type 1 diabetic patients with and without microangiopathy and their relation to cognitive functions and disease variables. *Diabetes*, 2012. 61(7): p. 1814-1821.
59. Çallı, C., Perfüzyon Görüntüleme ve fMRI "Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği. 2005: p. 254-7.
60. Gupta, A., S. Nair, A.D. Schweitzer, S. Kishore, C.E. Johnson, J.P. Comunale, A.J. Tsiouris, and P.C. Sanelli, Neuroimaging of cerebrovascular disease in the aging brain. *Aging and disease*, 2012. 3(5): p. 414.
61. Lasjaunias P, B.L., Ter Brugge K., Brain arteriovenous malformations, in *Surgical Neuroangiography*. 2002: Heidelberg, Germany: SpringerVerlag; . p. 14–22.
62. Aksoy, F.G. and M.H. Lev, Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 2000. 21(6): p. 462-477.
63. Petrella, J.R. and J.M. Provenzale, MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *American Journal of roentgenology*, 2000. 175(1): p. 207-219.
64. Atlas, S.W., *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. Vol. 1. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
65. Barbier, E.L., L. Lamalle, and M. Décorps, Methodology of brain perfusion imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2001. 13(4): p. 496-520.
66. Atlas, S.W., *Magnetic resonance imaging of the brain and spine* 3rd ed. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins. 2002. p. 215-238. .

67. Parsons, M.W., Q. Yang, P.A. Barber, D.G. Darby, P.M. Desmond, R.P. Gerraty, B.M. Tress, and S.M. Davis, Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct. *Stroke*, 2001. 32(7): p. 1581-1587.
68. Aydın Ö., Glial Tümörlerin Susceptibility Weighted Imaging (SWI) Tekniği Kullanılarak Gradelendirilmesi, Perfüzyon MR Ve Patolojik Grade İle Karşılaştırılması. 2014, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalı Uzmanlık Tezi,
69. Calamante, F., D. Gadian, and A. Connelly, Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitations, and potential implications for clinical use. *Stroke*, 2002. 33(4): p. 1146-1151.
70. Law, M., S. Yang, J.S. Babb, E.A. Knopp, J.G. Golfinos, D. Zagzag, and G. Johnson, Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *American Journal of Neuroradiology*, 2004. 25(5): p. 746-755.
71. Çallı C, Perfüzyon MR ve permeabilite görüntüleme. "Türk Radyoloji Derneği, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi, Kurs kitabı. 2007: Antalya. p. 214.
72. Covarrubias, D.J., B.R. Rosen, and M.H. Lev, Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *The oncologist*, 2004. 9(5): p. 528-537.
73. Aksoy, F.G. and H. Yerli, Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. p. 309-314.
74. Lassen, N.A., Cerebral transit of an intravascular tracer may allow measurement of regional blood volume but not regional blood flow. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1984. 4(4): p. 633-634.
75. Nyberg, G., J. Andersson, G. Antoni, A. Lilja, L. Pellettieri, S. Valind, and B. Långström, Activation PET scanning in pretreatment evaluation of patients with cerebral tumours or vascular lesions in or close to the sensorimotor cortex. *Acta neurochirurgica*, 1996. 138(6): p. 684-694.
76. Schmidt KC, T.F., Kinetic modeling in positron emission tomography. *Q J Nucl Med*, 2002: p. 46:70-85. .
77. Neumann-Haefelin, T., H.-J.r. Wittsack, F. Wenserski, M. Siebler, R.d.J. Seitz, U. Mödder, and H.-J. Freund, Diffusion-and perfusion-weighted MRI: the DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke*, 1999. 30(8): p. 1591-1597.
78. Knopp, E.A., S. Cha, G. Johnson, A. Mazumdar, J.G. Golfinos, D. Zagzag, D.C. Miller, P.J. Kelly, and I.I. Kricheff, Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology*, 1999. 211(3): p. 791-798.
79. Firbank, M., S. Colloby, D. Burn, I. McKeith, and J. O'brien, Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage*, 2003. 20(2): p. 1309-1319.
80. Johnson, N.A., G.-H. Jahng, M.W. Weiner, B.L. Miller, H.C. Chui, W.J. Jagust, M.L. Gorno-Tempini, and N. Schuff, Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology*, 2005. 234(3): p. 851-859.
81. Varga, A.W., G. Johnson, J.S. Babb, J. Herbert, R.I. Grossman, and M. Inglese, White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 2009. 282(1-2): p. 28-33.
82. Geijselaers, S.L., S.J. Sep, C.D. Stehouwer, and G.J. Biessels, Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2015. 3(1): p. 75-89.

83. Ishiwata, A., O. Sakayori, S. Minoshima, S. Mizumura, S. Kitamura, and Y. Katayama, Preclinical evidence of Alzheimer changes in progressive mild cognitive impairment: a qualitative and quantitative SPECT study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2006. 114(2): p. 91-96.
84. Jagust, W.J., J.L. Eberling, B.R. Reed, C.A. Mathis, and T.F. Budinger, Clinical studies of cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1997. 826(1): p. 254-262.
85. Almdal, T., H. Scharling, J.S. Jensen, and H. Vestergaard, The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13 000 men and women with 20 years of follow-up. *Archives of internal medicine*, 2004. 164(13): p. 1422-1426.
86. Biessels, G.J., L.P. van der Heide, A. Kamal, R.L. Bleys, and W.H. Gispen, Ageing and diabetes: implications for brain function. *European journal of pharmacology*, 2002. 441(1-2): p. 1-14.
87. Biessels, G.J., S. Staekenborg, E. Brunner, C. Brayne, and P. Scheltens, Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*, 2006. 5(1): p. 64-74.
88. Stewart, R. and D. Liolitsa, Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine*, 1999. 16(2): p. 93-112.
89. Cournot, M., J. Marquie, D. Ansiau, C. Martinaud, H. Fonds, J. Ferrieres, and J. Ruidavets, Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*, 2006. 67(7): p. 1208-1214.
90. Korf, E.S., L.R. White, P. Scheltens, and L.J. Launer, Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes care*, 2006. 29(10): p. 2268-2274.
91. Dandona, P., I. James, P. Newbury, M. Woollard, and A. Beckett, Cerebral blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebrovascular reactivity. *Br Med J*, 1978. 2(6133): p. 325-326.
92. Xia, W., H. Rao, A.M. Spaeth, R. Huang, S. Tian, R. Cai, J. Sun, and S. Wang, Blood pressure is associated with cerebral blood flow alterations in patients with T2DM as revealed by perfusion functional MRI. *Medicine*, 2015. 94(48).
93. Tiehuis, A., K. Vincken, E. Van Den Berg, J. Hendrikse, S. Manschot, W. Mali, L. Kappelle, and G. Biessels, Cerebral perfusion in relation to cognitive function and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2008. 51(7): p. 1321-1326.
94. Jansen, J.F., F.C. van Bussel, H.J. van de Haar, M.J. van Osch, P.A. Hofman, M.P. van Boxtel, R.J. van Oostenbrugge, M.T. Schram, C.D. Stehouwer, and J.E. Wildberger, Cerebral blood flow, blood supply, and cognition in Type 2 Diabetes Mellitus. *Scientific reports*, 2016. 6(1): p. 10.
95. Nagamachi, S., T. Nishikawa, S. Ono, M. Ageta, T. Matsuo, S. Jinnouchi, H. Hoshi, T. Ohnishi, S. Futami, and K. Watanabe, Regional cerebral blood flow in diabetic patients: evaluation by N-isopropyl-123I-IMP with SPECT. *Nuclear medicine communications*, 1994. 15(6): p. 455-460.
96. Sabri, O., D. Hellwig, M. Schreckenberger, R. Schneider, H.-J. Kaiser, G. Wagenknecht, M. Mull, and U. Buell, Influence of diabetes mellitus on regional cerebral glucose metabolism and regional cerebral blood flow. *Nuclear medicine communications*, 2000. 21(1): p. 19-29.
97. Rusinek, H., J. Ha, P.L. Yau, P. Storey, A. Tirsi, W.H. Tsui, O. Frosch, S. Azova, and A. Convit, Cerebral perfusion in insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2015. 35(1): p. 95-102.

98. Hoscheidt, S.M., J.M. Kellawan, S.E. Berman, L.A. Rivera-Rivera, R.A. Krause, J.M. Oh, M.S. Beerli, H.A. Rowley, O. Wieben, and C.M. Carlsson, Insulin resistance is associated with lower arterial blood flow and reduced cortical perfusion in cognitively asymptomatic middle-aged adults. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2017. 37(6): p. 2249-2261.
99. Sheth, S.A., M.K. Mian, S.R. Patel, W.F. Asaad, Z.M. Williams, D.D. Dougherty, G. Bush, and E.N. Eskandar, Human dorsal anterior cingulate cortex neurons mediate ongoing behavioural adaptation. *Nature*, 2012. 488(7410): p. 218.
100. Ryan, C.M. and M. Geckle, Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2000. 16(5): p. 308-315.
101. Dai, W., W. Duan, F.J. Alfaro, A. Gavrieli, F. Kourtelidis, and V. Novak, The resting perfusion pattern associates with functional decline in type 2 diabetes. *Neurobiology of aging*, 2017. 60: p. 192-202.
102. Hudak, M.L., R.C. Koehler, A.A. Rosenberg, R.J. Traystman, and M.D. Jones Jr, Effect of hematocrit on cerebral blood flow. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1986. 251(1): p. H63-H70.
103. Massik, J., Y. Tang, M.L. Hudak, R.C. Koehler, R.J. Traystman, and M.D. Jones Jr, Effect of hematocrit on cerebral blood flow with induced polycythemia. *Journal of Applied Physiology*, 1987. 62(3): p. 1090-1096.
104. Kusunoki, M., K. Kimura, M. Nakamura, Y. Isaka, S. Yoneda, and H. Abe, Effects of hematocrit variations on cerebral blood flow and oxygen transport in ischemic cerebrovascular disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1981. 1(4): p. 413-417.
105. Lipsitz, L.A., M. Gagnon, M. Vyas, I. Iloputaife, D.K. Kiely, F. Sorond, J. Serrador, D.M. Cheng, V. Babikian, and L.A. Cupples, Antihypertensive therapy increases cerebral blood flow and carotid distensibility in hypertensive elderly subjects. *Hypertension*, 2005. 45(2): p. 216-221.
106. Li, Y., X. Wang, Y. Li, Y. Sun, C. Sheng, H. Li, X. Li, Y. Yu, G. Chen, and X. Hu, Abnormal resting-state functional connectivity strength in mild cognitive impairment and its conversion to Alzheimer's disease. *Neural plasticity*, 2016. 2016.
107. Mevel, K., G. Chételat, F. Eustache, and B. Desgranges, The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011. 2011.
108. Pirson, A.-S., T. Vander Borgh, and K. Van Laere, Age and gender effects on normal regional cerebral blood flow. *American journal of neuroradiology*, 2006. 27(6): p. 1161-1163.
109. Ghisleni, C., S. Bollmann, A. Biazon-Lauber, S.-S. Poil, D. Brandeis, E. Martin, L. Michels, M. Hersberger, J. Suckling, and P. Klaver, Effects of steroid hormones on sex differences in cerebral perfusion. *PloS one*, 2015. 10(9): p. e0135827.
110. Rask-Madsen, C. and G.L. King, Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell metabolism*, 2013. 17(1): p. 20-33.
111. Sanahuja Montesinos, J., N. Alonso, J. Diez, E. Ortega, E. Rubinat, A. Traveset Maeso, N. Alcubierre Calvo, B. i Bars, M. Àngels, and E. Castelblanco Echavarría, Increased Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Retinopathy. *Diabetes Care*, 2016, vol. 39, núm. 9, p. 1614-1620, 2016.
112. Zherdiova, N., N. Medvedovska, S. Makeev, and B. Mankovsky, Relationship between diabetic retinopathy and cerebral perfusion in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*, 2018(1): p. 480.

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: İbrahim İLİK
Doğum tarihi: 21.04.1985
Yabancı dil bilgisi: İngilizce
Görev yeri: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
E-posta adresi: drmiharbi@hotmail.com
Telefon: 0530 581 1809

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mezuniyet tarihi:2011
Varsa, akademik unvan:Araştırma Görevlisi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar: Van Erciş Devlet Hastanesi Acil bölümü (1 yıl),Van İpekyolu 12 nolu Aile Sağlığı Merkezinde Aile Hekimi (3 yıl) , Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Radyoloji kliniği (halen çalışıyorum).

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

- 1-Use of ARFI elastography in the prediction of placental invasion anomaly via a new Virtual Touch Quantification Technique,
- 2-İnternal Karotid Arter Malpozisyonu Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi: Faringeal Cerrahi Açısından Komplikasyon Analizi,
- 3-Shear-wave elastography – virtual touch tissue quantification of fetal placentas with a single umbilical artery.