



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ 2. BÖLGE GENEL
SEKRETERLİĞİ
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

TİP I DİYABET HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU
KALINLIĞI İLE ENDOTELYAL DİSFONKSİYON ARASINDAKİ
İLİŞKİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdullah Nabi ASLAN

Ankara, 2014



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**TİP I DİYABET HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU
KALINLIĞI İLE ENDOTELYAL DİSFONKSİYON ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdullah Nabi ASLAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Telat KELEŞ

Ankara, 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık tez konusu olarak bu konuyu seçmemdeki amacım, çok küçük yaşlarda koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilen diyabet hastalığı ile tanışan hastaların gelecekteki kardiyovasküler riskini ön görebilecek erken bir belirteç ortaya koyabilmektir.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yardımlarını, bilgi ve birikimlerini, manevi desteklerini esirgemeyen kardiyoloji kliniğinin idari ve eğitim sorumlusu saygıdeğer hocam Prof. Dr. Engin BOZKURT'a, bundan sonraki meslek hayatımda her zaman örnek alacağım Doç. Dr. Telat KELEŞ'e, içtenliği ile hatırlayacağım Doç. Dr. Tahir DURMAZ'a, hastanemizin başhekimi Doç. Dr. Murat AKÇAY'a, eğitimimde çok büyük katkıları olan Doç. Dr. Emine BİLEN'e, Doç.Dr. Nihal BAYRAM'a, bana bilimsel anlamda çok şey katan Yrd. Doç. Dr. Hüseyin AYHAN ve Uzm. Dr. Cenk SARI'ya, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Yrd. Doç. Dr. Hacı Ahmet KASAPKARA ve dünyanın en iyi kıdemlisi Uzm. Dr. Serdal BAŞTUĞ'a, hayat boyu sevgi ve saygıyla hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma; kardiyoloji kliniğinin tüm personellerine; yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemin sebebi bir tanecik anneme, hayatın soğuk rüzgarlarını bana hissettirmeksizin siper olmuş ulu çınarım, tecrübesiyle yolumu daima aydınlatan canım babama, kardiyoloji ihtisasını daha ortaokul öğrencisi iken seçmemde en önemli etken olan teyzeme ve tüm aileme; varlığıyla hayatımı daha da anlamlı kılan hayat arkadaşım, biricik eşim Deniz ASLAN'a ve teşrifi ile ailemizi şenlendiren, bana daha çok çalışma azmi kazandıran canım oğlum Reşat Güney'e

Teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Abdullah Nabi ASLAN

Ankara, 2014

ÖZET

Amaç: Epikardiyal yağ dokusu (EYD) koroner arter hastalığının yeni, bağımsız bir göstergesidir. Bu çalışmanın amacı en az 5 yıldır tip I diyabet (T1DM) tanısı olan hastalarda ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı (EYK) ile endotelial disfonksiyon (ED) arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Hastalar ve metod: Çalışmaya 76 tip I diyabet hastası (diyabet süresi 11.7 ± 8.1 yıl, ortalama yaş 30.6 ± 10 yıl; kadın/erkek: 38/38) ve 36 sağlıklı kontrol alındı. Tüm hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol (TKol), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve trigliserid (TG), glukolize hemoglobin (HbA1c), yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ve fibrinojen düzeylerine bakıldı. EYK, iki boyutlu M-mode ekokardiyografi ile ölçüldü. Endotel fonksiyonları yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi kullanılarak sol brakial arterden akım bağı genişleme (ABG) ile değerlendirildi.

Bulgular: Epikardiyal yağ kalınlığı T1DM hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı (3.56 ± 0.48 vs 3.03 ± 0.48 , sırasıyla, $p < 0.001$). Dahası, ABG bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark izlendi ($6.70\% \pm 1.63$ vs $9.99\% \pm 1.84$, sırasıyla, $p < 0.001$). EYK'nın, ABG ile negatif korelasyon ($r: -0.94$, $p < 0.001$); hsCRP ($r: 0,41$, $p < 0.001$) ve fibrinojen ($r: 0,31$, $p = 0.007$) ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi. Çoklu regresyon analizi sonucu EYK'nın endotelial fonksiyonları etkileyen bağımsız bir faktör olduğu anlaşıldı.

Sonuçlar: Bu çalışmada epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile endotelial fonksiyonlar arasında anlamlı ters ilişki saptandı. Transtorasik ekokardiyografi ile kolayca ölçülebilen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, T1DM hastalarının değerlendirilmesinde yararlı bir parametre olabilir.

Anahtar kelimeler: Endotelial Disfonksiyon, Epikardiyal Yağ Dokusu, Tip I Diyabet

ABSTRACT

The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue Thickness and Endothelial Dysfunction in Patients with Type I Diabetes Mellitus

Objective: Epicardial adipose tissue (EAT) is a new independent marker of coronary artery disease (CAD). The aim of this study is to investigate the relationship between echocardiographic epicardial fat thickness (EFT) and endothelial dysfunction (ED) in patients with at least 5 years of type I diabetes mellitus (T1DM).

Patients and Methods: Seventy-six type I diabetic patients (diabetes duration 11.7 ± 8.1 years, aged 30.6 ± 10 years; Female/Male: 38/38) and 36 healthy controls were enrolled into the study. Fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and fibrinogen levels were determined. EFT was measured via two-dimensional (2-D) M-mode echocardiography. Endothelial function was assessed as flow mediated dilatation (FMD) at the brachial artery by using high resolution ultrasound.

Results: Epicardial fat thickness was significantly higher in patients compared to control subjects (3.56 ± 0.48 vs 3.03 ± 0.48 , $p < 0.001$). In addition, significant differences were observed between the patient and control groups in terms of FMD ($6.70\% \pm 1.63$ vs $9.99\% \pm 1.84$, respectively, $p < 0.001$). EFT was shown to be correlated negatively with FMD ($r: -0.94$, $p < 0.001$) and positively with hsCRP ($r: 0.41$, $p < 0.001$) and fibrinogen ($r: 0.31$, $p = 0.007$). Multiple regression analysis showed EFT to be an independent factor influencing the endothelial function.

Conclusions: There is a significantly inverse relationship between EFT and endothelial function in this study. Epicardial adipose tissue measured easily by transthoracic echocardiography may be a useful parameter in the assessment of patients with T1DM.

Key Words: Endothelial Dysfunction, Epicardial Adipose Tissue, Type I Diabetes Mellitus

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tip I diyabetes mellitus	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Belirti ve bulgular	4
2.1.3. Genetik	5
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.5. Tanı.....	7
2.1.6. Tedavi	8
2.1.7. Komplikasyonlar.....	9
2.1.7.1. Kronik komplikasyonları	10
2.1.7.1.1. Mikrovasküler hastalıklar.....	10
2.1.7.1.2. Makrovasküler hastalıklar.....	11
2.2. Endotel.....	12

2.2.1. Endotel fonksiyonları.....	13
2.2.1.1. Damar tonusunun regülasyonu.....	13
2.2.1.1.1. Nitrik oksit	14
2.2.1.1.2. Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör.....	16
2.2.1.2. Dolaşan hücre fonksiyonunun regülasyonu.....	16
2.2.1.3. Koagülasyon ve fibrinolizisin düzenlenmesi.....	17
2.2.2. Endotelyal disfonksiyon.....	18
2.2.2.1. Endotelyal disfonksiyona yol açan durumlar.....	20
2.2.2.1.1. Hiperlipidemi.....	20
2.2.2.1.2. Hipertansiyon.....	20
2.2.2.1.3. Diyabetes mellitus	20
2.2.2.1.4. Sigara	21
2.2.2.1.5. İleri yaş	21
2.2.2.1.6. İnsülin direnci.....	21
2.2.3. Endotelyal disfonksiyonun tedavisi.....	22
2.2.3.1. Kolesterol düşürücü tedavi	22
2.2.3.2. Antioksidan tedavi	23
2.2.3.3. ACE inhibitörleri	23
2.2.3.4. Diğer tedaviler	23
2.2.4. Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi	24
2.2.4.1. NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen fonksiyonel testler	26
2.2.4.1.1. İnvazif koroner testler	26

2.2.4.1.2. İnvazif ön kol pletismografi metodu	26
2.2.4.1.3. Pozitron emisyon tomografisi ile koroner akımın değerlendirilmesi	27
2.2.5. Brakiyal arterin akıma bağlı genişleme testi (Ultrasonografi).....	27
2.2.5.1. Akıma bağlı genişlemeyi değerlendirme yöntemi	29
2.2.5.1.1. Görüntüleme teçhizatı	30
2.2.5.1.2. Görüntü alınması	30
2.2.5.1.3. Endotel bağımlı genişlemenin değerlendirilmesi	31
2.2.5.1.4. Endotelden bağımsız genişlemenin değerlendirilmesi.....	33
2.2.5.2. Akıma bağlı genişleme testinin kısıtlılıkları	34
2.3. Epikardiyal yağ dokusu.....	35
2.3.1. Epikardiyal yağ dokusunun tanımı, yapısı ve yerleşimi.....	35
2.3.2. Fonksiyonel ve fizyolojik özellikleri.....	36
2.3.3. Ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu miktarının ölçümü.....	38
2.3.3.1. Teknik ve metodu.....	38
2.3.3.2. Avantajları ve kısıtlılıkları.....	39
2.3.3.3. Tanıda kullanım potansiyeli.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Hasta Seçimi.....	43
3.2. Çalışma protokolü.....	43
3.3. Biyokimyasal tetkikler.....	44
3.4. Endotelial fonksiyon.....	44

3.5. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü.....	46
3.6. İstatistiksel analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
4.1. Demografik özellikler.....	47
4.2. Biyokimyasal sonuçlar ve serolojik parametreler.....	48
4.3. Akıma bağlı genişleme testi sonuçları.....	48
4.4. Epikardiyal yağ kalınlığı sonuçları.....	50
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR.....	60
8. ÖZGEÇMİŞ.....	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABG	: Akıma Bağlı Genişleme
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
BÇ	: Bazal Çap
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cGMP	: Siklik 3'5' Guanozin Monofosfat
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
EAT	: Epicardial Adipose Tissue
ED	: Endotelyal Disfonksiyon
EDCF	: Endotel Kaynaklı Konstriktör Faktör
EDHF	: Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
EDRF	: Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EFT	: Epicardial Fat Thickness
EKG	: Elektrokardiyogram
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
EYD	: Epikardiyal Yağ Dokusu
EYK	: Epikardiyal Yağ Kalınlığı
FMD	: Flow Mediated Dilatation
FPG	: Fasting Plasma Glucose

HbA1C	: Glukolize Hemoglobin
HDL –K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein - Kolesterol
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni – Human Leucocyte Antigen
hs-CRP	: Yüksek Duyarlıklı C-Reactif Protein
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekülü-1
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL –K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein – Kolesterol
L-NMMA	: NG-Monometil-L-Arjinin
MaksÇ	: Maksimum Lümen Çapı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NBG	: Nitrogliserin Bağımlı Genişleme
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
NTG	: Nitrogliserin
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PECAM-1	: Platelet-Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PGI2	: Prostatiklin
PW	: Pulse Wave - Nabız Dalga

SKB	: Sistolik Kan Basıncı
TG	: Trigliserid
T1DM	: Tip I Diyabet
TKol	: Total Kolesterol
tPA	: Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
2-D	: İki Boyutlu
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Diabetes mellitus, bozulmuş açlık glisemisi ve glukoz tolerans bozukluğu tanı kriterleri.....	8
1.2. Tip I diyabet komplikasyonları.....	9
2.1. NO salınımına neden olan uyarıcılar.....	14
2.2. Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya yol açan durumlar.....	19
2.3. Endotelyal disfonksiyonu düzelten tedaviler.....	22
2.4. Endotel işlevinin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca testler.....	25
3.1. Epikardiyal yağ dokusunun anatomik, fonksiyonel ve klinik özellikleri.....	37
4.1. Demografik özellikler.....	47
4.2. Biyokimyasal ve serolojik parametreler.....	48
4.3. Akıma bağımlı genişleme testi ile elde edilen sonuçlar.....	49
4.4. Epikardiyal yağ kalınlığı ile diğer parametreler arasındaki ilişki	50
4.5. Epikardiyal yağ kalınlığı ile ABG parametreleri arasındaki ilişki.....	51
4.6. T1DM hastalarında ABG ile birlikte olan diğer değişkenlerin çoklu regresyon analizi.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Endotel tabakasının normal işlev görmesinde rol alan mediyatörler.....	18
1.2. Sol brakial arterin uzun eksen 2 boyutlu ultrasonografik görüntüsü.....	31
1.3. Sfingomanometre ve transduserin yerleştirilmesi.....	32
2.1. Epikardiyal yağ dokusunun ölçüm lokalizasyonu.....	40



1. GİRİŞ

Mikro ve makrovasküler komplikasyonlar diyabet hastalarında morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir (1-3). Tip I diyabette 60 yaşından önce kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riski diyabet olmayanlara kıyasla 3-6 kat daha yüksektir. Ancak koroner kalp hastalığı için kanıtlanmış geleneksel risk faktörleri bu aşırı riskin tüm nedenlerini açıklayamamaktadır (4,5). Kardiyovasküler hastalıklar ile tip I diyabet (T1DM) arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (6) ve kronik hiperglisemi, endotelial disfonksiyon (ED) ve kronik inflamasyon (7,8) ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Klasik çalışmalarda, kronik hipergliseminin mikro ve makrovasküler komplikasyonların önemli bir prediktörü olduğu iyi bilinen bir gerçektir (1,2,9).

Endotelial disfonksiyon tip I diyabetin vasküler komplikasyonlarının patogeneğinde en erken ortaya çıkan bulgudur (10). Ateroskleroza yatkın bir fenotip varlığını yansıtır ve böylelikle kardiyovasküler olay gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olan ateroskleroz için bir risk belirteci olarak değerlendirilir (11). Daha önceki çalışmalar T1DM hastalarında aşırı komplikasyonlar gelişmeden önce endotelial disfonksiyonun varlığını göstermişlerdir (10,12). Bu nedenle ED'nin aterosklerotik süreçte erken bir olay olduğu düşünülmekte ve diyabetik aterosklerotik vasküler hastalık patogeneğinde yer aldığı belirtilmektedir (13).

Brakiyal arterde ölçülen akıma bağlı genişleme (ABG) endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ve invaziv olmayan bir metottur (14,15). ABG genellikle brakiyal arterde değerlendirilir ve belirli bir süre yapılan arter kompresyonu sonrası damardaki genişleme kapasitesinin ölçülmesi esasına dayanır. Brakiyal arter ABG esas olarak endotelial nitrik oksit (NO) salınımı sonucu oluşur (16) ve koroner endotel fonksiyonu ile korelasyon gösterir (17). Endotel disfonksiyonu durumunda üretimi bozulur. NO'nun lokal üretiminde belirli faktörler etkilidir. Makaslama etkisi (shear stres) bunların en önemlilerindedir. ABG'nin dayandığı mekanizma; damarda akım artışı ile olan NO üretiminin değerlendirilmesidir ve bu yanıt endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılır (18).

Koroner arterleri çevreleyen yağ dokusu olan epikardiyal yağ dokusu (EYD)

asında kalbin etrafında, miyokard ve perikard arasında depolanan viseral yağ dokusudur. Birçok çalışma EYD'nin sadece yağ dokusunun anatomik bir depo şekli olmadığını, ayrıca koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili proinflatuar sitokinlerin lokal bir kaynağı olarak görev yaptığını göstermişlerdir (19). Bu nedenle epikardiyal yağ kalınlığı (EYK) muhtemel bir kardiyovasküler risk göstergesi olarak göz önünde bulundurulmaktadır (20,21). EYD'nin miktarı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile en doğru şekilde ölçülebilmektedir. Ancak bu metodlar hem pahalı hem de zaman isteyen tetkiklerdir (22,23). Transtorasik ekokardiyografi (TTE) kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda genellikle uygulanmaktadır ve bu esnada EYK ölçülebilmektedir (24). Ekokardiyografi ile ölçülen EYK'nın iskemik kardiyovasküler hastalık (KVVH) patogenezinde rolü olduğuna inanılmaktadır (25,26).

Bildiğimiz kadarıyla daha önce T1DM hastalarında epikardiyal yağ kalınlığı ile ABG'yi birlikte değerlendirilen bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı en az 5 yıldır tip I diyabeti olan hastalarda epikardiyal yağ kalınlığı ile endotelial disfonksiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip I diyabetes mellitus

2.1.1. Tanım

Tip I diyabetes mellitus, pankreasın beta hücrelerinin ürettiği insülin miktarındaki azalma ile ortaya çıkan ve sonuçta tam insülin yetersizliğinin oluşması ile karakterize bir hastalıktır. Bu tip diyabet “bağışıklık-aracılı” ya da “idiyopatik” olarak ikiye ayrılabilir. T1DM hastalarının çoğunluğunu bağışıklık-aracılı tip oluşturur. Bu tipte pankreasın beta hücrelerinde oluşan kayıpların temel sorumlusu T-hücre aracılı otoimmün yanıtıdır (27). T1DM'nin oluşmasını engellemek için koruyucu bir önlem yoktur. Kuzey Amerika kıtası ve Avrupada görülen toplam diabetes mellitus vakalarının % 10 kadarını T1DM hastaları oluşturur ve bu oran bazı bölgelerde daha da yüksektir. Hastalıktan etkilenen insanların çoğu hastalığa yakalandıklarında sağlıklı ve normal kilodadırlar. Özellikle hastalığın başlangıcında insülin duyarlılığı ve insülin cevabı genellikle normaldir. T1DM hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyebilir ama eskiden bu hastalığa “çocukluk çağı diyabeti” adının verilmesinin sebebi, çoğunlukla çocukları etkilemesindedir.

Tip I diyabetin başlıca tedavisi, henüz hastalığın başında bile olsa, sentetik insülinin vücuda enjekte edilmesi ve kan şekeri seviyelerinin sıkı bir şekilde gözlenmesidir. Eğer insülin olmazsa, sıklıkla diyabetik ketoasidoz durumu oluşur ve koma ile sonuçlanabilir. Günümüzde T1DM'nin tedavisinde, her ne kadar hastalığın seyrini geri çeviremeye de, hayat tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz) de önem kazanmıştır. En çok kullanılan subkutan insülin enjeksiyonundan farklı olarak, insülini bir pompa vasıtasıyla vücuda vermek de olasıdır. İnsülin pompaları, 24 saat boyunca belirli zamanlarda insülini vücuda verebilmelerinin yanında, yemek saatlerinde daha yüksek dozda insülini vererek normal glukoz seviyesini düzenleyebilirler. İnsülinin solunum yoluyla kullanılan bir formu (inhalasyon yoluyla) Ocak 2006 tarihinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) kuruluşu tarafından onaylanmış ve kullanıma girmiştir ancak bu ilaç formu Ekim 2007 tarihinde ekonomik olmadığı gerekçesiyle üretici firma tarafından piyasalardan çekilmiştir (28,29). Monoklonal antikolar ya da kök hücre kaynaklı tedaviler hayvan çalışmalarında etkili olmalarına karşın henüz insanlar üzerindeki klinik çalışmalar tamamlanmamıştır (30).

2.1.2. Belirti ve Bulgular

Poliüri (çok ve sık idrara çıkma), polidipsi (susama hissi ve sıvı alımındaki aşırı artış) ve polifaji (iştah artışı) diyabetin üç klasik belirtisidir. Tip I diyabette ve özellikle çocuklarda bu belirtiler çok kısa süre içinde (haftalar ya da aylar) ortaya çıkabilir. Ancak, tip II diyabetin belirtileri genellikle çok daha uzun süre içinde gelişir ve bu belirtiler ya çok hafiftir ya da hiç görülmezler. T1DM çok hızlı ve aşırı kilo kayıplarına (normal ya da fazla yemek tüketimine rağmen) ve hiç azalmayan yorgunluk hissine neden olabilir.

Kan glukoz [konsantrasyonu](#), böbreklerde glukoz için eşik değer olan 170–180 mg/dl'nin üzerine çıkarsa, böbrek proksimal tübüllerinden glukozun geri alınımı tam olmaz ve glukozun bir kısmı idrarda kalır. Bu durum idrarın ozmotik basıncının artmasına ve suyun böbrekler tarafından geri emiliminin azalmasına neden olarak idrar yapımının artmasına (poliüri) ve dolayısıyla su kaybına yol açar. Kan hacminde su kaybı yüzünden oluşan azalma hücreler tarafından tutulmakta olan suyun kana ozmotik yolla geçmesiyle yerine konur, ancak bu durum vücudun susuz kalmasına ve susama hissine artmasına (polidipsi) neden olur.

Uzun süre yüksek [konsantrasyondaki](#) glukozla maruz kalınması [göz merceğinin](#) glukoz absorbe ederek şekil değiştirmesine ve görmenin bozulmasına neden olur. Kan şekerinin düzenli olarak kontrolünün yapılması ve normal sınırlara yakın tutulması genellikle merceğin şeklinin ilk haline dönmelerini sağlar. Bulanık görme diyabet teşhisine giden yolda en yaygın görülen hasta şikayetlerinden birisidir. T1DM hastaları hızlı değişen görme bozuklukları için hazırlıklı olmalıdırlar.

Hastalar aşırı bir metabolik düzensizlik durumu olarak tanımlanabilecek diyabetik ketoasidoz (DKA) adı verilen durumu sergileyebilirler. Diyabetik ketoasidozun belirtileri arasında hastaların nefesinde belirgin bir aseton kokusunun olması, Kussmaul solunumu adı verilen çok hızlı ve derin soluma, poliüri, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı, çeşitli tiplerde mental (saldırganlık, mani, zihin karışıklığı, ya da halsizlik gibi) bozukluklar sayılabilir. Şiddetli diyabetik ketoasidoz

vakalarında tablo komaya doğru ilerleyebilir ve ölümlerle sonuçlanır. Diyabetik ketoasidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastaların derhal hastaneye kaldırılmaları gereklidir.

Daha nadir ancak en az DKA kadar ciddi bir durum da Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Sendrom'dur. Ketoasidoz olmaksızın, aşırı hiperglisemi, plazma hiperozmolaritesi ve aşırı su kaybı (dehidratasyon) ile karakterize bir sendromdur. Genellikle tip II diyabet hastalarında görülür ve aşırı su kaybının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Sıklıkla aşırı miktarda şekerli içecek tüketen hastalarda ve yaşlılarda görülür. Aşırı şekerli sıvı tüketmek sıvı kaybı anlamında kısır bir döngü oluşturmaktan öteye gitmez.

2.1.3.Genetik

Hem tip I hem de tip II diyabet en azından kısmen kalıtsal hastalıklardır. T1DM, daha çok bir [enfeksiyon](#) (esasen [viral](#) bir enfeksiyon) sonucunda, daha az yaygın olarak da stres ya da çevresel faktörler (belli bir takım ilaç ya da kimyasala maruz kalmak gibi) sonucunda oluşuyor gibi görünmektedir. Kişilerin bu nedenlerden birine karşı yatkın olup olmamalarını belirleyen genler belirli HLA (İnsan Lökosit Antijeni – Human Leucocyte Antigen. İnsanlarda bağışıklık sisteminin işlevi ile ilgili çok sayıda geni barındıran belirli bir kromozom bölgesine verilen ad) genotiplerine kadar izlenmiştir. Ne var ki, T1DM'de, bu yatkınlık genetik olarak kazanılmış bile olsa hala çevresel bir faktörün tetiklemesine ihtiyaç varmış gibi görünmektedir. T1DM hastalarının küçük bir kısmı mutasyona uğramış bir gen taşırlar ve bu gen "Gençlerde görülen erişkin tipli diyabete (MODY)" neden olur.

2.1.4. Patofizyoloji

Pankreasta insülin, kan glukoz seviyesinden bağımsız olarak sabit bir hızda sentezlenir. Sentezlenen insülin egzozitoz yoluyla salgılanmak üzere granüller içerisinde saklanır. İnsülinin salgılanması esas olarak besinlere ve besinlerde bulunan glukoz miktarına bağlıdır. Kandaki glukoz konsantrasyonunun artması insülinin salgılanması için esas nedendir. İnsülin, glukozun kandan hücrelere (başta kas ve yağ hücreleri olmak üzere, ama santral sinir sistemi hücrelerine değil) geçişini düzenleyen en önemli

hormondur. Bu yüzden, insülin yetersizliği ya da insülin reseptörünün insüline karşı hassasiyetinin kaybolması, tüm diyabet türlerinde önemli bir rol oynar.

Besinlerle alınan [karbohidratlar](#) alınmalarından birkaç saat sonra bir monosakkarit olan glukozla dönüştürülür. Glukoz, kanda bulunan temel [karbonhidrat](#) ve vücut tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu dönüşüm işlemi, fruktoz, pek çok disakkarit (sukroz ve bazı bireylerde laktoz haricinde) ve nişasta haricindeki hemen bütün polisakkaritler için geçerlidir. İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan Beta hücrelerinden (β -hücreleri) kandaki glukoz seviyesinin artmasına (basitçe yemeklerden sonra) yanıt olarak salgılanır. İnsülin vücuttaki hücrelerin yaklaşık üçte ikisi tarafından kandaki glukozu alıp, onu enerji kaynağı olarak kullanmak, başka moleküllere çevirmek ya da depolamak için kullanılır.

İnsülin ayrıca karaciğer ve kas dokusunda glukozu glikojen halinde depolamak için gerekli sinyali sağlayan ana hormondur. Kandaki glukoz seviyesinin düşmesi, hem pankreastan salgılanan insülin miktarının azalmasına hem de glikojenin parçalanarak glukozla dönüşmesine neden olur. Bu işlem esasen glukagon hormonu tarafından kontrol edilir. Glukagon insülinin etkisine ters etki gösteren bir hormondur. Glikojenin parçalanmasıyla oluşan glukoz tekrar dolaşıma verilerek kan glukoz seviyesi artırılır. Bu mekanizma kas hücrelerinde mevcut değildir. Kas hücrelerinde depolanan glikojen glukozla dönüştürüldükten sonra sadece kas hücreleri tarafından acil ihtiyacı karşılamak için kullanılır.

Yüksek insülin seviyeleri hücre büyümesini ve hücre bölünmesini arttırmak, protein sentezini ve yağ depolanmasını uyarmak gibi bazı anabolik etkiler yapar. İnsülin pek çok iki yönlü metabolik yolakta işlemin katabolizmadan anabolizmaya doğru olması için gerekli sinyali sağlar. Bu durumda insülin yokluğu sözü edilen metabolik işlemlerin anabolizmadan katabolizmaya doğru olmasına yol açar. Yani düşük insülin düzeyleri vücudun yağ moleküllerini yakmaya başlamasına neden olur ve bunun sonucunda vücut 'Ketozis' denilen metabolik durum içerisine girer.

Eğer mevcut insülin miktarı yeterli değilse, hücreler insülinin etkisine zayıf derece yanıt veriyorlarsa (insülin duyarlılığının azalması ya da insülin direnci) ya da

insülin molekülünde herhangi bir bozukluk varsa, hücreler ihtiyaç duydukları glukozu hücre içerisine alamazlar ya da sonra kullanılmak üzere karaciğer ve kasta depolayamazlar. Bu durumun net sonucu olarak, kan şekeri yükselir, protein sentezi azalır ve asidoz gibi metabolik bozukluklar ortaya çıkar.

Pankreasın Beta hücrelerinden insülinin salgılanması glukoz metabolizması tarafından uyarılır. Glukozun metabolize olmasıyla sentezlenen ATP hücre içindeki ATP / ADP oranını artırır. Bu durum ATP-duyarlı Potasyum (K^+) kanallarının (K_{ATP}) kapanmasına neden olur. Hücre dışına çıkamayan K^+ hücre içindeki potansiyelin yükselmesine ve hücre membranının depolarize olmasına yol açar. Bu durum voltaj-duyarlı Kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarını açar ve hücre içine giren Ca^{2+} insülinin depo edildiği granüllerden egzozitoz yoluyla hücre dışına çıkmasına neden olur (31).

2.1.5. Tanı

Tip I Diabetes Mellitus'un tanısı, klasik semptomlar ve biyokimyasal parametrelerle konur. Poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri, koma gibi semptom ve bulgular tanıyı kuvvetle düşündürür. Hiperglisemi ile birlikte glukozüri ve ketonüriye sıklıkla rastlanır. Kan glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerindedir. DM, bozulmuş açlık glisemisi ve glukoz tolerans bozukluğu tanı kriterleri Tablo 1.1'de verilmiştir.

Tip I diyabetli hastalarda, henüz hiperglisemi ile seyreden klinik dönem gelişmeden, beta hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesi olan otoantikörlerin saptanması (ICA, IA-2, IAA, GAD) ile prelinik dönemde tanı koyulabilmesi mümkündür (32-34). Ancak olgular çoğunlukla aşikar hiperglisemi veya DKA tablosunda gelirler.

Tablo 1.1. Diabetes mellitus, Bozulmuş açlık glisemisi ve Glukoz tolerans bozukluğu tanı kriterleri (35)

* Açlık plazma glukozu düzeyine göre kavramlar

- Açlık plazma glukozu <5.6 mmol/L (100 mg/dL) = Normal açlık glukozu

- Açlık plazma glukozu 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL) = Bozulmuş açlık glisemisi
- Açlık plazma glukozu ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) = DM tanısı (tanı mutlaka diagnostik kriterlerle doğrulanmalıdır.)

* Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) (Suda erimiş olan 75 gram veya maksimum 75 gram olmak üzere vücut ağırlığına göre 1.75g/kg kuru glukoz içerikli glukoz yüklemesi) yapıldığında kategorilere karşılık gelen kavramlar

- Yüklemeden 2 saat sonra glukoz < 7.8 mmol/L (140 mg/dL) = Normal glukoz toleransı
- Yüklemeden 2 saat sonra glukoz 7.8-11.1 mmol/L (140-199 mg/dL) = Glukoz tolerans bozukluğu
- Yüklemeden 2 saat sonra glukoz > 11.1 mmol/L (200 mg/dL) = DM (tanı mutlaka diagnostik kriterlerle doğrulanmalıdır.)
- HbA1C \geq % 6.5 = DM (tanı mutlaka diagnostik kriterlerle doğrulanmalıdır.)

Akut stres sonucu oluşan hiperglisemilerden, renal glukozürilerden, kusma, ishal ve yeterli besin alamamaktan kaynaklanan ketozis ve ketonüriden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Asidoz ve koma tablosundaki çocukta DM her zaman düşünülmelidir.

2.1.6. Tedavi

Diyabet kronik bir hastalıktır ve kesin bir tedavisi yoktur. Bu hastalara hem uzun vadede hem de kısa süre içerisinde ortaya çıkabilecek diyabete bağlı sorunlar için gereken tıbbi önem verilmelidir. Kan şekeri seviyesinin hem kısa hem de uzun süre içerisinde kabul edilebilir sınırlarda tutulabilmesi için hasta eğitiminin, diyet desteğinin, yeterli egzersizin ve hastanın kendi kan şekerini kontrol etmesinin olağanüstü önemi vardır. Hastalığın dikkatlice kontrol edilmesi uzun sürede ortaya çıkan komplikasyon riskinin azaltılması için gereklidir. Bu hedefe teorik olarak, diyet, egzersiz ve insülin tedavilerinin kombinasyonları ile ulaşılabilir. Buna ek olarak, diyabete eşlik eden yüksek kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için, diyabetli hastaların egzersiz yapmak, az sigara tüketmek ya da daha iyisi hiç sigara kullanmamak, uygun besinlerle beslenmek, diyabetli hastalar için yapılmış özel çoraplar ve ayakkabılar kullanmak ve

eğer gerekliyse kan basıncını düşürmek için çeşitli ilaçlar kullanmak gibi, hayat tarzlarında yapacakları değişiklikler ile kan basıncı (36) ve kolesterol seviyelerini kontrol altında tutmaları zorunludur.

2.1.7. Komplikasyonlar

Çocukluk çağında görülen komplikasyonlar, iyi bir izlem ile önlenebilen metabolik bozukluklardan oluşur. Mikrovasküler komplikasyonlar, tanıdan yaklaşık 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Kronik komplikasyonlar anjiyopati esasına dayanır. Hastaların gelişme geriliği, gecikmiş seksüel maturasyon, eklem mobilitesinde kısıtlılık, psikolojik bozukluklar gibi komplikasyonlar yönünden de aralıklı olarak izlenmesi gereklidir.

Diabetes Mellitus seyrinde gelişen komplikasyonlar, ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere üç gruba ayrılabilir (Bkz. Tablo 1.2).

Tablo 1.2. Tip I diyabet komplikasyonları

<u>Akut</u>	<u>Subakut</u>	<u>Kronik</u>
-Diyabetik ketoasidoz	-Lipodistrofi	1. Mikrovasküler
-Hipoglisemi	-Büyüme geriliği	-Retinopati
-Beyin ödemi	-Hiperlipidemi	-Nefropati
-İnsülin alerjisi	-Pubertal ve menstrüel bozukluk	-Nöropati
-Enfeksiyonlara yatkınlık	-Osteopeni	2. Makrovasküler
-Serebral tromboz	-Emosyonel bozukluk	-Kardiyomiyopati, -Serebral Nöropati

2.1.7.1. Kronik komplikasyonlar

Kan şekerinin uzun süre yüksek seyretmesi kan damarlarına zarar verir (anjiyopati). Kan damarlarının iç yüzeylerini kaplayan endotel hücreleri normalden daha fazla miktarda glukozu hücre içine alırlar. Çünkü bu hücrelere glukoz girişi insülinin bağımsız olarak gerçekleşir. Hücre içine giren yüksek miktarda glukoz bu hücrelerde proteinlerin glikozillenmesine (protein molekülleri ile glukozun enzimatik birleşimi) ve

yüzey glikoproteinlerin birikmesine yol açar. Sonuçta damarların [bazal membranı](#) kalınlaşır ve zayıflar. Diyabette bu durumun yol açtığı sorunları tanımlamak için mikrovasküler hastalıklar (küçük damarlarda oluşan hasarlar sebebiyle oluşan) ve makrovasküler hastalıklar (arterlerde oluşan hasarlar sebebiyle oluşan) tabirleri kullanılır.

2.1.7.1.1.Mikrovasküler hastalıklar

Küçük çaptaki kan damarlarının hasar görmesi sonucunda oluşan mikroanjiyopati aşağıda sayılan komplikasyonlara yol açabilir.

[Diyabetik retinopati](#): Diyabete bağlı olarak göz dibi damarlarının bozulmasıdır. Retinada oluşan yeni damarların zayıf ve düşük kalitede olması ve [makula](#) ödemi (makulanın sıvı birikimi ile şişmesi) ile karakterize, ciddi görme kaybı ve körlüğe sebep olabilen bir hastalıktır. Mikroanjiyopati yüzünden oluşan retina hasarı Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerde görülen körlüğün en yaygın sebebidir.

[Diyabetik nöropati](#): Hissetme duyusunun normal olmaması ya da azalmasıdır. 'Eldiven-çorap' tarzı his dağılımı (hastalar giymedikleri halde ellerinde eldiven, ayaklarında çorap varmış gibi hissederler) ile karakterize, ayaklardan başlayan ancak tüm sinirleri etkileyebilme potansiyeli olan, yaygın bir diyabet komplikasyonudur. Diyabetik nöropati, hasar görmüş damarlarla birlikte diyabetik ayak oluşumuna yol açabilir. [Mononöropati](#) ve [otonomik nöropati](#) ise diyabetik nöropatinin farklı türleridir. Diyabetik amyotrofi ise nöropatinin yol açtığı kas güçsüzlüğünü tanımlamak için kullanılır.

[Diyabetik nefropati](#): Böbreklerin fonksiyon yapamaz hale gelmesine yol açabilen ileri böbrek hasarıdır. İlerlemiş vakalarda böbrek nakli gerekebilir. Diyabet gelişmiş ülkelerde en yaygın böbrek yetmezliği sebebidir.

[Diyabetik kardiyomiopati](#): Koroner arter hastalığı ya da [hipertansiyondan](#) bağımsız olarak kalbin diyastolik (gevşeme) fonksiyonunun bozulması ile karakterize hastalıktır. İlerleyen vakalarda kalp yetmezliğine yol açabilir.

2.7.1.1.2.Makrovasküler hastalıklar

Arterlerde meydana gelen hastalıklardır ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklara neden olurlar. Bunun başlıca sebebi ise diyabete bağlı olarak gelişen aterosklerozdur. Bu hastalıklardan başlıcaları;

Koroner arter hastalığı: [Miyokard enfarktüsü](#) ve [anjina](#) yol açar.

İnme: Özellikle iskemik tarzda inmelerin oluşmasına neden olur.

Periferik damar hastalığı: Nörojenik intermitan kladikasyon (özellikle aterosklerozlu hastalarda bacak arterlerinde meydana gelen tıkanmalar sonucunda oluşan ve efor sonrasında yetersiz kan dolaşımı yüzünden bacaklarda ağrı hissedilmesine yol açan durum) ve diyabetik ayak oluşumuna neden olur.

Diyabetik miyonekroz: Kasları besleyen damarların tıkanması sonucunda iskelet kasının beslenemeyip ölmesidir.

Diyabetik ayak: Genellikle nöropati (uyuşukluk ya da hissizlik ile karakterize) ve damarlarda oluşan hasarların birleşimi sonucunda oluşur. Bu durum ayak derisinde yaralar oluşmasına ve bu yaraların [enfekte](#) olmasına yol açar. İleri vakalarda doku nekrozu ve gangren görülebilir. Diyabetik ayak, gelişmiş ülkelerdeki yetişkinlerde travma (yaralanma) sonucu oluşmamış amputasyonların (parmak ya da ayakların cerrahi olarak kesilip alınması) başlıca sorumlusudur.

Karotid arter stenozu ve abdominal aorta anevrizmaları: Diyabette çok sık olarak görülmez ancak, diyabet bu hastalıklara sahip olan kişilerdeki ölüm oranını, [morbiditeyi](#) ve bunların tedavisi için yapılan ameliyatların riskini artırır (37).

Diyabetik ensefalopati: Diyabetik hastaların bilişsel yeteneklerinin azalmasına ve demans (bunama) riskinin artmasına neden olur (38). Bu durumun oluşması için pek çok teori ileri sürülmüştür. Beyni besleyen damarlarla ilgili bozukluklar ya da insülinin beyinde oluşturduğu etkilerde diyabete bağlı değişiklikler olması bu teorilerden bazılarıdır (39).

2.2. Endotel

Anatomik olarak keşfedildiği 19. yüzyıldan Furchgott ve ark.'nın 1980'li yıllarda endotele bağımlı vazoreaktiviteyi tanımladığı zamana kadar endotel, su ve küçük moleküllerin değişimini sağlayan ve damar duvarının iç yüzeyini döşeyen basit bir bariyer olarak düşünülürdü (40,41). Oysa endotel tek katlı basit yapısına rağmen dolaşan kan ve dokular arasında metabolik ve düzenleyici olaylarda rol alan, sentez fonksiyonu olan, sentezlediği moleküllerle vücut homeostazının sürdürülmesine katkıda bulunan önemli bir organdır (42). Yetişkin bir insanda 5500 m² alandan daha fazla yer kaplar ve yaklaşık 1 kg ağırlığındadır (42). Dolaşan kan ve dokular arasında doğrudan ilişki sağlayacak şekilde stratejik bir yerleşimi olan endotel tabakasının görevleri arasında vasküler tonusun, hücre adezyonunun, inflamasyon, damar geçirgenliği ve koagülasyonun kontrolü sayılabilir (41-44). Bu genel fonksiyonlarına ek olarak endotel çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alabilir (örneğin akciğerde gaz değişiminin sağlandığı alveoler endotel hücreleri, kalpte miyokard fonksiyonunun kontrolü veya dalak ve karaciğerde fagositoz yapan endotel hücreleri gibi) (45). Pek çok mediyatörün kaynağı olan endotelin salgıladığı mediyatörler ve fonksiyonları aşağıda sıralanmıştır.

- Antiplatelet: prostasiklin, NO (nitrik oksit), ecto ADPase

- Antikoagülan: heparin benzeri proteoglikan, trombomodulin

- Profibrinolitik: tPA (doku plazminojen aktivatörü), ürokinaz

- Antifibrinolitik: PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü)

-Vasküler tonusun düzenlenmesi: prostasiklin, NO, EDHF (endotel kökenli hiperpolarize edici faktör), ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim), endotelin

-Düz kas hücre büyümesinin kontrolü: heparin benzeri moleküller, NO, TGF- α (transforme edici büyüme faktörü- α), platelet kökenli büyüme faktörü

-Selektif geçirgen bariyer özelliği: endositik reseptörler, hücre yüzeyi glikokaliksi

-İnflamasyon ve hücre adezyonu: selektinler, ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein), IL- 8 (interlökin-8)

2.2.1.Endotel fonksiyonları

Endotel fonksiyonları temel olarak şunlardan oluşur :

1. Damar tonusunun regülasyonu
2. Dolaşan hücre fonksiyonunun regülasyonu
3. Koagülasyon ve fibrinolizisin düzenlenmesi

2.2.1.1.Damar tonusunun regülasyonu

Arteriyel sistemin görevi dokulara yeterli perfüzyonu sağlamak ve her kalp atımı sırasında kan basıncında ve akımında oluşabilecek değişiklikleri dengelemektir. Dokularda kapiller damarlar düzeyinde kan akımı arteriol ve postkapiller venül tonusundaki değişimlerle sabit tutulur. Akımın bu şekilde düzenlenmesi vasküler yatağın rezistansının değiştirilebilmesine bağlıdır (46). Endotel lokal olarak etki eden ve böylece vasküler tonusun ayarlanmasını sağlayan NO, prostasiklin, anjiyotensin II, endotelin ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi birçok mediyatör üretebilir ve bu mediyatörlere tepki verebilir (47). Normalde bazıları vazodilatatör, bazıları vazokonstriktör etkiye sahip bu mediyatörler doku perfüzyon ihtiyacına göre salınarak vasküler tonusu ve yeterli doku perfüzyonunu sağlarlar.

2.2.1.1.1.Nitrik oksit

Endotelial gevşetici bir faktörün varlığı ilk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından asetilkoline cevap olarak sağlam endotel varlığında tavşan aortik halkasının genişlediğinin gösterilmesi ile kanıtlanmıştır (44). Bu faktörün NO olduğu daha sonra Palmer ve ark. tarafından 1987 yılında gösterilmiştir (43). NO, L-arjininin guanidin-nitrojen terminalinden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi tarafından

endotelial hücre yüzeyine etki eden uyarıcılara yanıt olarak üretilir (48). NO salınımına neden olan uyarıcılar Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. NO salınımına neden olan uyarıcılar

✓ Asetilkolin	Katekolaminler
✓ Kan akımı (shear stress)	Bradikininler
✓ Serotonin	ADP, ATP
✓ Histamin Platelet aktive edici faktör	Trombin Substance P
✓ Kalsiyum gen ilişkili peptid	

NO sentezinden sorumlu olan enzim hücre içinde kaveoline bağlı olarak inaktif formda bulunur. Hücre içi kalsiyum düzeyinde bir artış kalmodulin oluşumuna, bu da enzimin kaveolinden ayrılarak aktif hale gelmesine neden olur (49). Hücre içi Ca^{2+} artışı olmadan da NO üretilebilir. NO fosforilasyonu aracılığı ile “shear stress” NO düzeyini kontrol edebilir. NO serbest olarak diffüze olabilen bir gazdır ve damar lümeninin yanı sıra onu çevreleyen düz kas ve dokularda da etkiye sahiptir. Vasküler düz kas hücrelerine giren NO guanilat siklaz aktivitesini ve sonucunda sıklık 3’5’ Guanozin Monofosfat (cGMP) seviyelerini artırır. cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP-bağımlı protein kinazı aktive eder, bunun sonucunda potasyum kanalları fosforile, Ca^{2+} kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi Ca^{2+} miktarı azalır ve bu da düz kas hücresinde gevşemeye yol açar (50). NO, cGMP yolundan başka sodyum ve potasyum kanallarını doğrudan aktive ederek de vazodilatasyona katkıda bulunur (50). NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) gibi arjinin analogları ile NO üretiminin tamamen bloke edilebilmesi, NO etkilerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Örneğin sağlıklı gönüllülerin brakial arterlerine yapılan L-NMMA infüzyonunun ön kolun kan akımında azalmaya yol açması NO’nun bazal vasküler tonusun ayarlanmasındaki önemini gösterir (51). Buna benzer çalışmalar koroner ve pulmoner dolaşımında da yapılmış ve kan akımı düzenlenmesinde NO’nun rolünün önemini göstermiştir (52). Son zamanlarda yapılan çalışmalar NO aktivitesi için belirleyici olarak sadece üretimini etkileyen faktörlerin değil, yıkımını etkileyen faktörlerin de önemli olduğunu öne

sürmüştür (53). Tetrahydrobiopterin eNOS aktivitesini düzenleyen bir kofaktördür. Sağlıklı insanlarda bu kofaktörün uygulanması herhangi bir etki yaratmaz, fakat hiperkolesterolemik veya sigara içen kişilerde bozulmuş olan NO aktivitesini düzelttiği gösterilmiştir (54). NO biyoaktivitesinin en ilginç düzenleyicilerinden birisi de superoksit anyonudur (55). Normal metabolizmanın bir ürünü olarak bazı reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan bu molekül diğer serbest radikallerle reaksiyona girebilir veya superoksit dismutaz tarafından hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürülebilir. Superoksit ve NO unstabil moleküllerdir ve reaksiyona girerek peroksinitrit bileşimini oluştururlar ve bu da diğer serbest oksijen radikali türlerini oluşturabilir. Yapılan çalışmalarda endotele bağlı superoksit dismutaz (ecSOD) enzim aktivitesinin NO bağımlı endotel fonksiyonu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Buna rağmen azalmış NO biyoaktivitesinin ve artmış oksidatif stresin eşlik ettiği patolojik durumlarda superoksit dismutaz infüzyonu NO aktivitesini düzeltmez. Ancak bu patolojik durumlarda bazı antioksidan tedaviler NO aktivitesini düzelttiğinden bazı koşullarda reaktif oksijen radikallerinin NO'yu inaktive ettiği ileri sürülmüştür (57). Bu sistemin normal fizyolojisini anlamak kardiyovasküler hastalıklardaki oksidatif stres hakkındaki tartışmaları rasyonel hale getirmek için önemlidir.

2.2.1.1.2 Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör

Araştırmacılar NO ve prostasiklin (PGI₂) dışında endotel kaynaklı vazodilatör maddeler tanımlamışlardır (58). Bu araştırmacılar çalışmalarda asetilkoline karşı NOS ve siklooksijenaz inhibitörleri ile inhibe edilemeyen vazodilatasyon olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra benzer şekilde bradikinin, substans-P ve shear stres (makaslama etkisi) ile de vazodilatasyon elde edilmiştir. Bu vazodilatör yanıtın potasyum kanallarının bloke edilmesi ile ortadan kalktığı gösterilmiştir (58). Bu yolla oluşan vazodilatasyon mekanizmasında ilk basamak vasküler düz kaslardaki potasyum (K⁺) kanallarının açılmasıdır. Potasyum kanalları açılınca K⁺ hücre dışına çıkar ve hücre hiperpolarize olur. Hiperpolarize olan hücrede voltaj bağımlı kalsiyum (Ca²⁺) kanalları

kapanır ve hücre içine vazokonstriksiyonun en önemli mediyatörü olan Ca^{2+} 'nın girişi önlenir, sonuçta vazodilatasyon gelişir (58). Bu nedenle bu maddeye "Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF)" denilmiştir. Koroner arterlerde bradikininin ile oluşan vazodilatör yanıtın sorumlu olan asıl faktörün EDHF olduğu saptanmıştır. NO'nun büyük damarlar üzerine etkisi belirgin iken, EDHF küçük damarlarda daha etkilidir (59,60). NO'da düz kas hiperpolarizasyonu ile vazodilatasyon yapar, fakat bu etki EDHF ile kıyaslandığında önemsizdir (60).

2.2.1.2. Dolaşan hücre fonksiyonunun regülasyonu

Endotel kanda dolaşan hücreler ve çevreleyen dokular arasında bir sınır teşkil eder. Aynı zamanda lokal aktif moleküller sentezleyerek veya dolaşan hücrelere uygun yüzey reseptörleri üreterek dolaşan hücrelerin fonksiyonlarını da kontrol eder. Sağlıklı bir arterde lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal fonksiyone bir endotel, doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Fakat bu mekanizmanın bozulmuş, yanlış işleyen durumları aterosklerozun erken lezyonlarından da sorumlu olabilir (61). Hücre hücre adezyonu 3 ana hücre adezyon molekül ailesi arasındaki ilişkilere bağlıdır. Bu moleküller:

(a) Selektinler (P-selektin, L-selektin, E-selektin),

(b) $\beta 2$ integrinler (CD11/CD18),

(c) Immunglobulin süper ailesi (interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), platelet-endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1)'den oluşur.

2.2.1.3. Koagülasyon ve fibrinolizisin düzenlenmesi

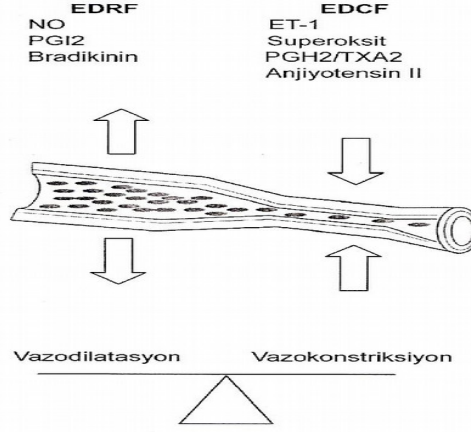
Trombüs oluşumu dolaşan kandaki trombotik ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır (62). Aterosklerotik durumun ilerlemesinde trombozun merkezi bir rolü vardır ve akut arteriyel tıkanmaya yol açarak akut koroner sendromların oluşumuna neden olur. Trombüs oluşumu çok basamaklı bir olaydır. İlk olarak oluşan trombosit agregasyonu daha sonra trombin ve fibrin oluşumu ile sonuçlanan bir dizi olayı başlatır.

Bu olaylar sırasında endotel tabakasının birçok yerde düzenleyici rolü bulunmaktadır. Endotel hücreleri vonWillebrand faktörü (vWf), fibronektin ve trombospondin gibi molekülleri sentezler. vWf, trombositleri subendotelyal matrikse ve diğer trombositlere bağlayan yapıştırıcı görevi görür. Fibronektin, fibrin monomerleri arasındaki çapraz bağları oluşturur ve trombospondin de lokal fibrinolizisi azaltarak platelet agregasyonunu kolaylaştırır. Sağlıklı endotel esas olarak antikoagülan bir bariyer olarak iş görür (63). Fibrinojenin fibrine dönüşümünde anahtar molekül trombindir ve endotel de trombin ve koagülasyon kaskadındaki diğer enzimlerin aktivitesinin başlıca düzenleyicisidir. Bu enzimlerin birçoğu serin proteazlardır ve endotel de bir serin proteaz olan antitrombin (daha önceden antitrombin III olarak bilinen) üretir. Bu rölatif olarak zayıf bir moleküldür, fakat yine endotel yüzeyinden salgılanan heparin benzeri moleküllerle aktivitesi artar. Bir diğer endotelyal antikoagülan sistem de protein C sistemidir. Trombin endotel hücre yüzeyindeki trombomodulin reseptörüne bağlanınca protein C aktive olur ve koagülasyon kofaktörlerinin parçalanmasını ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in inaktivasyonunu sağlar. Endotel hücreleri ayrıca ekstremsk yolu inhibe eden doku faktörü yolu inhibitörleri de üretirler. Fibrinolitik sistem, fibrini parçalar ve pıhtı oluşumunu azaltır. Doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ve PAI-1 arasındaki denge kanın fibrinolitik aktivitesini belirler. Endotel tarafından sürekli olarak salınan bazal bir tPA aktivitesi ve çabuk aktive olabilecek sekretuar bir depo da bulunmaktadır. Normal koşullarda endotel hücresinin PAI-1 üretimi kısıtlıdır. Son dönemde yapılan çalışmalarda NO ve bradikininlerin de lokal koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerine düzenleyici etkilerinin olduğu gösterilmiştir (64). Normal fizyolojide endotel baskın olarak antiagregan, antikoagülan ve fibrinolitik özelliklere sahiptir (65).

2.2.2.Endotelyal disfonksiyon

Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici faktörler (EDRF) ile endotel kaynaklı konstriktör faktörler (EDCF) arasındaki dengeye bağlıdır (Şekil 1.1). Bu denge bozulduğunda endotel disfonksiyonundan bahsedilir (41). Endotel disfonksiyonu terimi genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağmen lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki anormallikler ile normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan

durumları da kapsar (66). Genel olarak endotel disfonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar aterosklerozu konu edinse de, endotel disfonksiyonunu sadece aterosklerozun bir erken belirteci olarak düşünmek doğru olmaz. Sağlıklı endotel kardiyovasküler kontrolde merkezi bir roldedir. Bu yüzden aterosklerozun yanında sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomyopatiler, vaskülitler gibi birçok hastalığın patogenezinde de rol oynar.



Şekil 1.1. Endotel tabakasının normal işlev görmesinde etkili mediyatörler

Vasküler biyologlar arasındaki konsensüs aterosklerozun başlangıç lezyonunun endotelial disfonksiyon olduğu yönündedir (67). ED, koroner arter hastalığının aşikar hale gelmesinde de önemli rol oynar. İlk olarak 1986'da ilerlemiş aterosklerozu olan hastaların koroner arterlerinde endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir (68). Sağlıklı endotelde, endotele bağımlı NO salınımı sayesinde asetilkoline yanıt vasodilatasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunda karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar. Ateroskleroz ayrıca asetilkolinle indüklenen koroner kan akımının artışı da bozar. Ateroskleroz varlığında oluşan bu disfonksiyonun bir nedeninin de bozulmuş NOS aktivitesi olduğu öne sürülmüştür (69). Daha sonra hiperkolesterolemi ve sigara içiciliği gibi ateroskleroz risk faktörlerine sahip asemptomatik gençlerde ve çocuklarda da endotelial disfonksiyon gösterilmiştir (70).

Anormal endotel fizyolojisi hem aterosklerozun erken dönemi ve oluşumunda, hem de geç dönemde dinamik plak kontrolünde rol oynamaktadır. Endotel bağımlı dilatasyonda bozulmaya neden olan durumlar Tablo 2.2’de gösterilmiştir (66).

Tablo 2.2. Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya yol açan durumlar

Ateroskleroz	Tip I ve Tip II diyabet
Hiperkolesterolemi	Hiperglisemi
Düşük HDL kolesterol	Akut postprandiyal hiperglisemi
Yüksek Lp(a)	Aktif-pasif sigara içiciliği
Küçük yoğun LDL	Dilate kardiyomyopati
Hipertansiyon	Chagas hastalığı
Hiperhomosisteinemi	Ailede KAH öyküsü
Yaşlanma	Post menopozal kadınlar
Vaskülitler	Kawasaki hastalığı
Transplantasyon aterosklerozu	Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
Sendrom X	Preeklampsi
Varyant anjina	Pulmoner hipertansiyon
İnsulin rezistansı	Metiyonin yüklemesi

2.2.2.1. Endotelial disfonksiyona yol açan durumlar

2.2.2.1.1. Hiperlipidemi

Hiperkolesterolemi vasküler homeostazda birçok değişikliğe yol açar. NO biyoaktivitesini azaltır, superoksit üretimini ve endotelin reaktivitesini artırır (71). Ayrıca adezyon moleküllerinde artışa (72) ve endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya (73) neden olduğu da gösterilmiştir. Kolesterolün indüklediği endotel disfonksiyonunun sadece LDL konsantrasyonuna bağlı olmayıp, esas olarak LDL oksidasyonu ile ilgili olduğu anlaşılmıştır (74). Serbest yağ asitleri ve trigliseritlerin kan düzeylerinin akut yükselişi (post prandiyal durumda olduğu gibi) uzun saatler boyunca vazodilatatör yanıtı baskılayabilmektedir (75).

2.2.2.1.2. Hipertansiyon

Kronik kan basıncı yüksekliği olan kişilerde endotel disfonksiyonu tesbit edilmiştir. Bunun hipertansiyonun nedeni değil, sonucu olduğu düşünölmektedir (76). Bu durumun altında yatan sebepler arasında NO'nun artmış üretimi, fakat artmış superoksit anyonları üretimine bağlı aktivitesinin azalması veya endotelin-1 üretiminde artışa bağlı olarak NO üretiminin azalması sayılabilir (77). Yine artmış anjiyotensin II ve azalmış bradikinin seviyeleri hem NO üretimini, hem de aktivitesini baskılar (41).

2.2.2.1.3. Diyabetes mellitus

Diyabetli hastalardaki endotel disfonksiyonunun ana mekanizması dislipoproteinemi ve reaktif oksijen radikallerindeki artmadır (77). İlave olarak glukozun enzimatik olmayan yollarla oksidasyonu sonucu oluşan glikolizasyon son ürünleri de LDL oksidasyonunu arttırır ve sonuçta endotel disfonksiyonuna yol açar (78). Hiperglisemi ayrıca pertusis toksini sensitif G-protein sinyal yolunu inhibe eden endotelial protein kinaz C'yi aktive eder. Diyabetik hastalarda endotelial disfonksiyonda endotelin-1 (ET-1)'in rolü araştırılmaktadır.

2.2.2.1.4. Sigara

Çeşitli çalışmalarda kronik sigara içiminin endotel fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisi ve koroner arter hastalığı ilerlemesini hızlandırdığı gösterilmiştir (79). Sigara dumanında bulunan birçok kimyasal madde arasında bulunan serbest radikallerin ve aromatik hidrokarbonların sigara içimine bağlı endotel disfonksiyonunun oluşmasında ana rol oynadıkları düşünölmektedir. Sigara içenlerde endotel fonksiyonlarının düzeltilmesi için uygulanan L-arjinin ve tetrahidrobiyopterin tedavilerinin etkinliği, NO sentezinde de bozukluk olabileceği yönünde yorumlanmıştır (80).

2.2.2.1.5. İleri yaşı

Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin olmadığı sağlıklı insanlarda 30 gibi erken bir yaşta bile endotel disfonksiyonu tesbit edilebilir. Bunun endotel hücrelerinin doğal yaşam süresine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yani endotelin yaşlanması ve daha az fonksiyonel bir endotele dönüşmesi yaş ile ilgili endotel fonksiyonunun mekanizması olabilir. Diğer bir mekanizma da siklooksijenaz yolu tarafından üretilen superoksit radikallerinin de dahil olduğu endotel kaynaklı kasıcı faktörlerin üretiminde artmadır (81). Ek olarak yaş ile birlikte NO sentez genlerinin ekspresyonunda da değişiklik olabileceği öne sürülmüştür (82).

2.2.2.1.6. İnsülin direnci

İnsulinin metabolik etkilerinin yanında sempatik sistem ve NO yolu ile kardiyovasküler etkileri de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda insulinin L-arjininin hücre içine transportunu sağladığı ve NOS'u aktive ettiği gösterilmiştir. İnsulin direncinde ise NO sentezinde oluşan bozukluk sonucu endotel disfonksiyonu oluşmaktadır (41).

2.2.3. Endotelyal disfonksiyonun tedavisi

Yapılan çalışmalarda endotelyal disfonksiyonun hayvan modelleri ve insanlarda bazı girişimlerle düzeltilebileceği gösterilmiştir. Endotelyal disfonksiyonu düzeltici bu yöntemler Tablo 2.3'te gösterilmiştir (66).

2.2.3.1. Kolesterol düşürücü tedavi

Ohara ve ark. ilk defa kolesterolden zengin beslenen tavşanların aortlarında superoksit oluşumunun arttığını göstermişlerdir (83). Diyetle alınan kolesterol miktarının azaltılması endotele bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği gibi, süperoksit anyonlarının oluşumunu da azaltmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda LDL

düşürücü tedavinin koroner arterlerin asetilkoline olan cevabını düzelttiği ortaya konmuştur (84).

Tablo 2.3. Endotelial disfonksiyonu düzelten tedaviler

Akut	Kronik
Plazmaferez ile LDL azaltılması	Statinler ile LDL azaltılması
ACE inhibisyonu	ACE inhibisyonu
Antioksidanlar (Vit C, E)	Antioksidanlar (probukol, statinler)
Östrojen	Östrojen
L ve D-arjinin	L-arjinin
Tetrahydrobiopterin	Östrojen + progesteron
Metiltetrahydrofolat	Egzersiz
Deferoksamin	
Glutasyon	
Kalsiyum kanal blokerleri	

2.2.3.2. Antioksidan tedavi

Keaney ve ark.'nın yaptığı hayvan deneylerinde probukol ve antioksidan vitamin tedavisinin LDL kolesteroldeki azalmanın ötesinde endotel fonksiyonlarında düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (85). Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda C vitamini ön kol endotel bağımlı vazodilatasyonunu düzeltmektedir (86). Alfa-tokoferolün LDL oksidasyonunu önlediği bilinmesine rağmen, insanlarda E vitamini ile yapılan çalışmalarda endotel bağımlı vazodilatasyon üzerine herhangi bir etki gösterilememiştir. Hiperkolesterolemisi olan hastalarda E vitamini tedavisinin P-selektin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (72).

2.2.3.3. ACE inhibitörleri

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) faydası bilinmemekle birlikte ACE inhibitörleri endotelial fonksiyonları düzeltebilmektedir (87). Anjiyotensin II membrana bağlı NADH/NADPH yolu ile superoksit radikalleri üretir ve endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. ACE inhibitörleri endotel fonksiyonlarını anjiyotensin II seviyelerini azaltarak, Bradikinin ve NO seviyelerini ise arttırarak düzeltir. ACE inhibitörlerinin doku etkilerindeki potansiyel farkları ortaya koymak ve Bradikinin'in etkisini anlamak için koroner arter hastalığı olan 80 hastada quinapril, enapril, losartan ve amlodipin karşılaştırılmış, 8 haftalık tedavi sonunda brakiyal arter akım bağımlı vazodilatasyonda düzelme sadece quinapril grubunda görülmüştür. Bu durum vazoaaktif medikasyonlar arasındaki potansiyel farklılığı göstermektedir (88).

2.2.3.4. Diğer tedaviler

L-arjinin desteği ile NO üretiminin arttırılmasının vasküler relaksasyon üzerine olumlu etkisinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tetrahidrobiopterin, metiltetrahidrofolat, deferoksamin ve glutatyon gibi diğer bazı moleküller halen araştırma aşamasındadır.

2.2.4. Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Kan damarlarının içini döşeyen tabaka olan endotel önemli homeostatik rolleri olan bir organdır (43). Normal endotelial fonksiyonlar tromboz ve trombolizin kontrolü, vasküler duvar ile trombosit ve lökositlerin etkileşimi ve vasküler büyüme ve tonusun kontrolünü içerir. Sağlıklı endotel, kardiyovasküler sistemin kontrolünde anahtar rol oynar. Hipertansiyon ve ateroskleroz gibi hastalıklarda vazokonstrüksiyon, inflamasyon, lökosit adezyonu, tromboz ve anormal vasküler büyüme süreçlerine neden olur.

Aterosklerozun semptomlar başlamadan önce uzun bir prelinik sessiz döneme sahip olduğunun anlaşılması, asemptomatik vakalarda erken vasküler bozuklukların

tanısı için metotlar geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozda başlatıcı lezyon olduğunun düşünülmesi, endotel disfonksiyonu tanısı için endotele bağımlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücrel veya moleküler ürünlerin, tanı testi olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür (89). Endotel disfonksiyonunu tesbit edecek olan ideal bir testin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilir, subklinik ateroskerozu tesbit edebilen, kardiyovasküler riski belirleyebilen ve tedaviye yanıtı ölçebilen özelliklerde olması gerekir. Ek olarak endotel disfonksiyonu tek formda karşılaşılan bir olay olmadığı için aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Şu an pratikte böyle bir test olmamakla birlikte çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ile endotel fonksiyonunun dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır (90). Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan başlıca testler Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Endotel işlevinin değerlendirmesinde kullanılan başlıca testler

1) Kana salınabilen endotel belirteçlerinin belirlenmesi
<ul style="list-style-type: none">• -Endotel tarafından sentezlenen maddelerin kan düzeylerinin belirlenmesi (vWF, tPA, PAI-1, trombomodulin)• -İnflamasyon göstergeleri (CRP), hücre adezyon molekülleri (ICAM, VCAM, PECAM, P-selektin, E-selektin)• -NO ölçümü
2) Damar duvarının morfolojik ve mekanik özelliklerinin ölçümü (intima-media kalınlığı, kompliyans, distensibilite)
3) Vasküler tonusun endotel bağımlı regülasyonunun ölçümü

a) Girişimsel olmayan tanı yöntemleri

- -Brakiyal arterde akıma bağlı genişleme testi
- -Akım aracılıklı MR
- -Aplanasyon tonometrisi ile inhale salbutamol sonrası nabız dalga analizi (PWA)
- -Dijital pletismografi ile inhale salbutamol sonrası nabız sınır analizi (PCA)

b) Girişimsel yöntemler

- -Ön kol venöz pletismografisi
- -Kantitatif anjiyografi
- -Koroner akımın Doppler akım teli ile incelenmesi

c) Mikrovasküler yöntemler

- -Lazer Doppler cilt flowmetresi
- -Dijital pulse amplitüd tonometresi (PAT)

2.2.4.1.NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen fonksiyonel testler

Bu testler genel olarak farmakolojik ve fiziksel uyarılara karşı oluşan endotelial vazodilatasyonu ve dolayısı ile endotelial nitrik oksit salınımını ölçerler.

2.2.4.1.1. İnvazif koroner testler

İnsanlarda koroner endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilk kez Ludmer ve ark.'nın yaptığı testlerle gösterilmiştir (68). Bu çalışmada intrakoroner asetilkolin enjeksiyonu öncesi ve sonrasında anjiyografik olarak koroner arter çapları değerlendirilmiştir. Sağlıklı endotele sahip bir damarda asetilkoline karşı oluşan yanıt NO salınımı ve buna bağlı vazodilatasyondur. Endotel disfonksiyonu varlığında ise NO

salınımı bozulmuş olacağından asetilkolinin düz kas kasıcı etkisi belirgin hale gelir ve damar çapında azalma gözlenir. Daha sonra bu test endotelden bağımsız bir vazodilatatörün (nitroprussid) ilavesi ve koroner akımların direkt olarak Doppler kateterleri ile ölçümü yolu ile geliştirilmiştir (91). Bu çalışmalar ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu oluşumu, endotel disfonksiyonunun plak aktivasyonu ve vazokonstriksiyon üzerindeki etkilerini anlaşılır hale getirmiştir. Bu sayede bu tip hastalarda ateroskleroz ilerleme hızı ve uzun vadedeki kardiyovasküler risk tahmin edilebilmektedir (92). Aynı zamanda bu tanı yöntemleri ile koroner arterlerdeki endotel disfonksiyonunun düzeltilmesinin değerlendirilmesi ve bu sayede tedavi yöntemlerinin yararlılığı değerlendirilebilir (84).

2.2.4.1.2. İnvazif ön kol pletismografi metodu

Bu yöntem ön kol arteriyel dolaşımına endotel bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatatör madde enjeksiyonu ve daha sonra venöz oklüzyon pletismografi teknikleri ile ön kol akımının değerlendirilmesi esasına dayanır (73). Sonuçlar deneyde elde edilen sonuçlar ve ön kol akım sonuçları oranlanarak bulunur. Genel olarak uygulanan protokolda NO sentezini inhibe etmek için asetilkolin ve L-NMMA karışımı kullanılır. Böylece tam olarak asetilkoline bağlı akımın NO'ya bağlı kısmı değerlendirilebilir. Tek başına L-NMMA infüzyonu ile de NO'ya bağımlı bazal akım ölçülür.

2.2.4.1.3. Pozitron emisyon tomografisi ile koroner akımın değerlendirilmesi

Yukarıda bahsedilen intra-arteriyel testlerin invazif olmaları ateroskleroz için risk faktörleri olan fakat semptomları olmayan hastalarda tarama testi olarak kullanılmalarını kısıtlar. Pozitron emisyon tomografisi (PET) miyokard kan akımının invazif olmayan yollarla kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlar. Kan akımının istirahat ve dipiridamol veya adenozin gibi farmakolojik bir ajanla uyarılmasından sonra değerlendirilmesi ile koroner akım rezervi hesaplanabilir. Akım rezervinin işaretli oksijen veya nitrojen molekülleri ile ölçülmesine dayanan yeni çalışmalarda sınırda hipertansiyonu veya hiperkolesterolemisi olanlarda koroner endotel vazoreaktivitesinde azalma gösterilmiştir (93). Sağlıklı görünen ve ateroskleroz için risk faktörlerine sahip olan bu kişilerde endotel disfonksiyonunun gösterilebilmesi bu testin risk faktörlerine

sahip insanlarda tarama testi olarak kullanılmasını düşündürmüştür. Endotel fonksiyonlarını düzeltmek için yapılan tedavilerin etkinliği de PET ile araştırılabilir. Koroner arter hastalığı tanısı konmuş kişilerde statin tedavisi ve düşük yağ içerikli diyetle hiperlipidemik hastalarda endotel fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir (94). Dipiridamolle oluşan vazodilatasyona azalmış yanıtın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Düz kas gevşetici etkisinin yanında, dipiridamolle artan kan akımının yarattığı artmış makaslama etkisi (shear stres)'in, endotelden vazodilatatör madde salınımını arttırdığı da düşünülmektedir (95). Dolayısıyla dipiridamole verilen cevap hem vasküler düz kas gevşemesini, hem de endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir. Yüksek maliyeti ve radyasyon maruziyeti PET'in major dezavantajlarıdır. Daha düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilen yöntemlerin geliştirilmesi ile bu yöntemle yüksek riskli hastaların erken tanısı ve risk faktörlerinin modifikasyonu mümkün olacaktır (90).

2.2.5. Brakiyal arterin akıma bağlı genişleme testi (Ultrasonografi)

Damarların, fiziksel ve kimyasal uyarılar sonucu vazomotor tonus değişiklikleri yapabilmeleri ve kan akımını ve dağılımını yerel özelliklere göre değiştirebilmeleri en önemli özelliklerinden bir tanesidir. Birçok kan damarı akıma bağlı makaslama etkisine (shear stres) vazodilatasyonla yanıt verir. Bu durum akıma bağlı genişleme (ABG) olarak adlandırılır. ABG'nin en etkin mediyatörü endotel kaynaklı NO'dur.

Brakiyal arterin ABG'si ilk olarak Anderson ve Mark tarafından 1989'da tanımlanmış ve 1990'ların başından itibaren klinik araştırmalarda kullanılmıştır (96) İskemi ile distal damar yatağında otoregülatuar mekanizma ile genişleme oluşur. İskeminin ortadan kalkması ile birlikte genişlemiş ve direnci artmış damar yatağına uyum sağlamak amacıyla, brakiyal arter kan akımında artış ile oluşan reaktif hiperemi meydana gelir. İskemi, kola yerleştirilen ve arteriyel akımı kesecek kadar şişirilen manşon yardımı ile yapılır. Manşon indirildikten sonra, distal damar yatağındaki genişleme nedeniyle brakiyal arter kan akımı artar. Artan kan akımı damar duvar gerilimini artırır ve bu brakiyal arterin genişlemesi ile sonuçlanır.

Endotel tarafından makaslama etkisinin algılanması ve takiben gerçekleşen

vazomotor tonus regülasyonunun mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Endotel hücre membranı, makaslama etkisine maruz kaldığında aktive olan ve kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları içerir (97). Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur ve endotelden NOS enziminin aktivasyonu ile NO üretimi tetiklenir. NO'nun bilinen vazodilatör etkilerinden dolayı, ABG'den NO'nun sorumlu olduğu düşünölmektedir (16). Endotelin dökölmesi veya soyulması veya NO'yu sentezleyen NOS'un inhibisyonu ile ABG'nin %70 azaldığı bildirilmiştir. Dolayısıyla NO'nun ABG'nin %70'inden sorumlu olduğu, gerisinin prostasiklinlere bağılı olabileceğı ileri sürölmektedir (98,99). Ayrıca genetik olarak eNOS'u bulunmayan farelerde damar duvar gerilimi ile damarda genişleme yanıtı alınabilmektedir. Bu damarlarda oluşan genişleme indometazin ile inhibe edildiğinden oluşan ABG'nin endotelden köken alan prostanoidlere bağılı olduğu düşünölmüştür (98). Bir çok mekanizma makaslama etkisi sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değışiklikler, intrasellöler kalsiyumun artışı ile gerçekleşir. Aradan birkaç dakika geçtikten sonra makaslama etkisi tarafından tetiklenen mekanizmalar serin/threonin protein kinaz üzerinden eNOS 'u fosforile ederek aktive eder ve hücre içinde düşük kalsiyum düzeyleri olmasına rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı başlar (100). Saatler sonra ise makaslama etkisi devam ediyorsa eNOS geni transkripsiyonu aktive olur ve devamlı NO yapımı ve salınımı sağlanır.

Göröldüğü gibi ABG'nin fizyolojisi henüz tam olarak çözülememiştir. Sağlıklı arterlerde bu testte brakiyal arter akımı 5-6 kat artarken, arter çapında da %10'un üzerinde bir artış meydana gelir. Bozulmuş NO aktivitesine sahip hastalarda, dolayısıyla endotelial disfonksiyonu olanlarda, ABG yanıtı azalır, hatta bazı hastalarda vazokonstrüksiyon yanıtı görölebilir (99).

2.2.5.1 Akıma bağılı genişlemeyi değerlendirme yöntemi

Akıma bağılı genişlemenin değerlendirilmesi için Coretti ve ark. tarafından bir kılavuz oluşturulmuştur (98). Birçok faktör akımla uyarılan vasköler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirilmiş olmalıdır.

İşlem öncesi dikkat edilmesi gereken durumlar şunlardır:

- Hastalar sekiz saatlik açlık sonrasında incelemeye gelmelidir.
- İnceleme öncesinde kahve, sigara, vitamin gibi ABG'yi etkileyecek ürünler tüketilmemelidir.
- Hastalar 10-15 dakikalık dinlenme ardından, ısı kontrollü odada, supin pozisyonda incelemeye alınmalıdır.
- Vazoaktif ilaçlar yarılanma ömrünün 4 katı kadar bir süre önce kesilmiş olmalıdır.
- İşlem öncesi egzersiz yapılmamalıdır.

Hastaların işlem öncesi kullandıkları ilaçları bırakması konusunda tam bir anlaşma sağlanamamıştır. Hastaların kullandıkları çeşitli ilaçlar ABG'yi etkileyebilir ancak inceleme öncesinde uzun süreli ilaç kısıtlaması etik olmayacağından, sadece vazoaktif etkisi bulunan ilaçların birkaç yarılanma ömrü süresince kesilmesi önerilmektedir (98). Bunun yanında, nitrat içermeyen ilaçların ABG üzerine belirgin etkisi olmadığını belirten kanıtlar da bulunmaktadır (101).

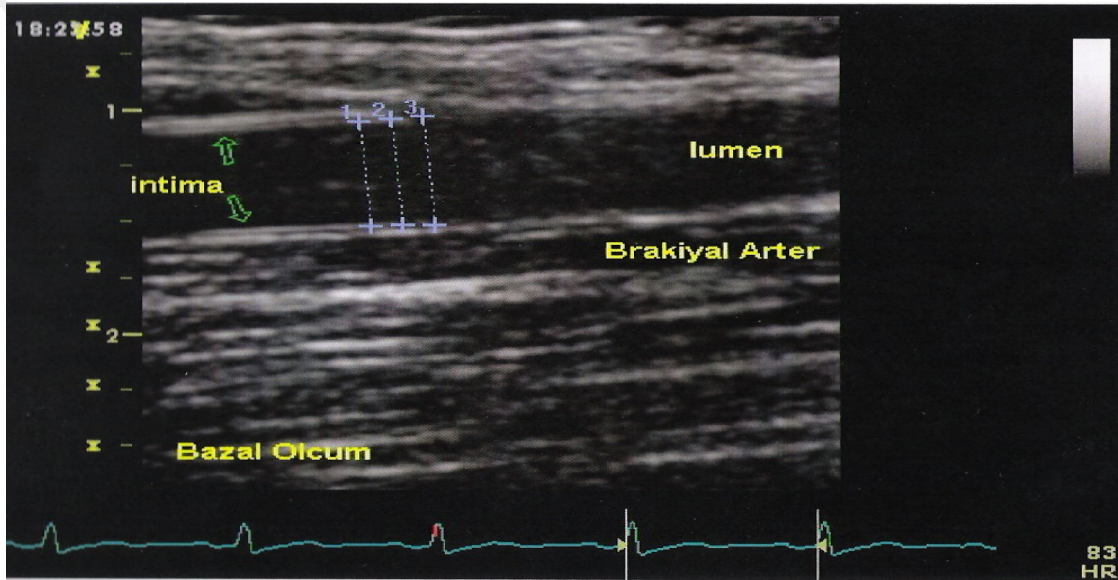
2.2.5.1.1. Görüntüleme teçhizatı

Ultrasonik görüntüleme sistemi vasküler görüntüleme için gerekli yazılım programı, iki boyutlu görüntüleme (2D), renkli Doppler, elektrokardiyogram (EKG) ve yüksek frekanslı vasküler transdüser içermelidir. Görüntüleme yüksek frekanslı (7.0-13.0 MHz) lineer array transduser ile yapılmalıdır. Her bir görüntünün kardiyak sıklusta elde edilme zamanının belirlenebilmesi için EKG monitorizasyonu yapılmalıdır.

2.2.5.1.2. Görüntü alınması

İnceleme yüksek frekanslı proplarla antekübital fossanın 5-10 cm proksimalindeki brakial arter segmentinden elde edilen longitudinal görüntüler üzerinden yapılır. Hasta sırt üstü yatarken görüntü alınacak kol rahat bir pozisyonda olmalıdır. İnceleme, brakial arterin belirlenen segmentinden bazal çap ölçümü ile

başlar. Damarın hem ön hem de arkasında lümen ile damar arasında intimanın net olarak görülebileceği 2-D görüntüler alınır (Şekil 1.2). Brakiyal arterin maksimum çapı ya da alanı ölçülürken kesitsel görüntü alınmamalıdır. Daha sonra alınacak görüntülerin aynı brakiyal arter segmentinden olması için, komşu damar yapıları, fasiyal planlar gibi anatomik işaretler belirlenmeli, hatta cilde probun yerleşimini gösteren işaretler konmalıdır. Aynı zamanda hep aynı yerden görüntü almayı kolaylaştırmak için probu sabitleyen özel cihazlar da kullanılabilir. Bazal görüntüler dahil tüm görüntüler EKG eşliğinde, diastol sonunda ve büyütülerek (8xzoom) alınmalıdır. ABG testi yapılırken endotel bağımlı ve endotel bağımlı olmayan genişlemenin değerlendirilmesi ayrı ayrı yapılır.

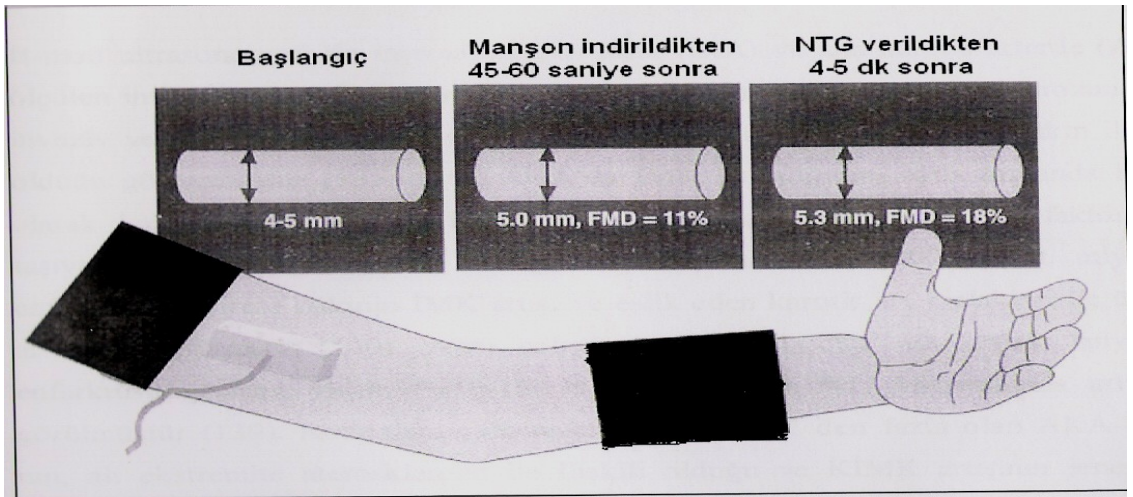


Şekil 1.2. Sol brakiyal arterin uzun eksen 2 boyutlu ultrasonografik görüntüsü

2.2.5.1.3. Endotel bağımlı genişlemenin değerlendirilmesi

Burada amaç brakiyal arterden geçen kan akımını arttırarak makaslama etkisi yoluyla vazodilatasyon oluşturmaktır. Makaslama etkisi endotel üzerinden NO üretimini arttırarak vazodilatasyona neden olduğundan, bu yöntemle endotel aracılı vazodilatasyonun etkinliği değerlendirilmiş olacaktır.

Brakiyal arterde akım artışı, önce brakiyal arterden geçen akımın bir süre engellenip daha sonra engel kaldırıldığında oluşan akım artışı ile sağlanır. Daha sonra akım artışının sağlandığı dönemdeki ölçümler ile bazal ölçümler karşılaştırılır. Bu amaçla bir sfingomanometre ya antekübital fossanın yukarısına ya da ön kola yerleştirilir (Şekil 1.3). 2-D ultrasonografi ile bazal görüntüler alınır ve buradan bazal ölçümleri yapılır. Ayrıca nabız Doppler ile de arter lümeninin tam ortasından bazal ileri akım hızı akıma paralel olarak ölçülür. Ardından, kola yerleştirilen manşon 200 mm Hg basınca ya da sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine şişirilerek brakiyal arter akımı beş dakika boyunca kesilir. Azami hiperemi 5 dk'da elde edilmektedir; 5 dk'dan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark saptanamamaktadır. Bu şekilde antegrad akımın kesilmesiyle iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın sildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon olur. Sfingomanometre indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş rezistans damarlardan geçeceği için, brakiyal arterde reaktif hiperemi oluşur. Manşon indirildikten sonra ABG'yi saptamak için seçilen brakiyal arter segmentinden çap ölçümleri tekrarlanır. Yapılan çalışmalar en fazla genişlemenin yaklaşık 60. sn'de olduğunu belirtmektedir (98). Literatürde ABG'nin kaçınıcı saniyede ölçülmesi gerektiği konusunda fikir birliği bulunmasa da bu aralık 30 ile 90. saniyeler arasında değişmekte ve çoğunlukla 60. saniyeyi içermektedir (102). Arterin orta kısmından ise sfingomanometre indirildikten en geç 30 saniye sonrasında kadar PW Doppler ileri akım hızı saptanır.



Şekil 1.3. Sfingomanometre ve transduserin yerleştirilmesi

Çap ölçümü için, damarın proba yakın ve uzak tarafındaki lümen-intima arayüzlerinin görülmesi gerekir ki bu en iyi longitudinal görüntülerde ortaya çıkar. Lümen-intima arayüzleri belirlendikten sonra gerek manuel olarak gerekse bilgisayar programları ile çap ölçümü gerçekleştirilir. Ölçümün güvenilirliğini ve değişkenliği azaltmak için tek bir ölçümden çok, aynı segmentten birkaç ölçüm yapılması ve varsa bu amaç için geliştirilmiş yazılımların (edge-detecting software) kullanılması önerilmektedir. Literatürde, damarın kesitsel görüntüleri üzerinden yapılan çap ve alan ölçümlerinin, longitudinal planda yapılan ölçümlere göre daha duyarlı olduğunu bildiren yayınlar vardır (103). Buna rağmen damarın kesitsel görüntülemesinin bazı olumsuz yanları bulunmaktadır. Kesitsel görüntüleme proba yakın ve uzak damar duvarı arasındaki mesafe tek noktadan ölçülebilmektedir. Ayrıca kesit damara tam dik olarak alınmazsa lümen olduğundan daha geniş görülecektir. Kesitsel görüntülemenin bir başka dezavantajı da, artefaktlar nedeniyle, özellikle proba yakın damar duvarında, lümen-intima arayüzünün longitudinal planda elde edilen görüntüler kadar net olmamasıdır. Bu nedenlerle günümüzde ABG testi için daha çok longitudinal planda elde edilen görüntüler kullanılmaktadır (98).

Sfingomanometrenin antekübital fossanın yukarısına veya ön kola yerleştirilmesi konusunda bir görüş birliği yoktur. Sfingomanometre yukarıya yerleştirildiğinde elde edilen hiperemik cevaptaki yüzde değişim ön kola yerleştirildiğinde elde edilenden daha büyük olduğu bildirilmiştir (104). Ölçüm yapılacak arterin çapı 2,5 mm'den küçük olursa ölçüm zorlaşır, 5 mm'den büyük olursa da genişlemeyi tespit etmek zorlaşır. İşlemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyen ritm nedeniyle farklı günlerde değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin diğer kısıtlılıklarıdır (105). Görüntüler üzerinden yapılan değerlendirme sonrasında ABG, manşon indirilmesi ardından ölçülen en geniş damar çapının, bazal damar çapına yüzde oranı olarak ifade edilir.

2.2.5.1.4. Endotelden bağımsız genişlemenin değerlendirilmesi

Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direkt vazodilatör etkiye sahiptir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyaç yoktur. Aksine endotel disfonksiyonu nedeni ile oluşan vazokonstriksiyonu

ortadan kaldırır. Nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vazodilatasyon için, hastalar brakiyal arterin bazal koşullara geri dönmesi amacıyla 5-10 dakika dinlendirilir. Dinlenme ardından hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprey veya isosorbid dinitrat tablet (5 mg) dilaltı verilip brakiyal arter ultrasonografik olarak devamlı takip edilir. Azami genişleme nitrogliserinden 3-4 dakika sonra olmaktadır ve brakiyal arterin çap ölçümü bu dakikada tekrarlanır. Klinik olarak belirgin bradikardisi ve hipotansiyonu bulunanlara nitrat verilmemelidir.

Nitrogliserin bağımlı genişleme (NBG) en fazla genişlemenin olduğu üçüncü dakikada ölçülen damar çapının bazal damar çapına yüzde oranı olarak ifade edilir. Pek çok çalışmada hastalık durumlarının NBG'ye az etkisi olduğu bildirilse de kalp ve damar hastalıkları risk faktörlerinin bu yanıtı bozduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (106).

2.2.5.2. Akıma bağlı genişleme testinin kısıtlılıkları

Her ne kadar brakiyal arter ABG, endotelial fonksiyonu belirlemede kullanılan non-invaziv bir yöntem olsa da teknik ve hastaya bağlı bazı kısıtlamalarının olması ve endotelial fonksiyon ölçümü için altın standart bir yöntem bulunmaması, testin klinik bir tarama yöntemi olarak yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Teknik olarak brakiyal arter çapını ölçmek güç olabilir. Brakiyal arter 3-5 mm çapında olup, normal %10-20'lik ABG yanıtına sahip arterlerde bile genişleme 0.5-1.0 mm gibi küçük rakamlarla ifade edilir. Bu küçük değer magnifiye görüntülerde bile ancak birkaç piksele denk gelmektedir (103). Böylesine küçük rakamlar söz konusu olduğunda, özellikle uygulayıcılar arasında ölçüm farklılıkları gündeme gelecektir. Bazal çap değişimi göz önüne alınarak bildirilen, uygulayıcılar arası değişkenlik oranları %5'ten küçük olsa da değişim % olarak ifade edildiğinde değişkenlik belirgin olarak artmaktadır (18). Görüntü planında meydana gelen ufak değişiklikler, probun artere yanlış hizalanması ve manşon dilatasyonu sonrası arterin hareketi, küçük çap değişimlerini maskeleyebilir ya da saptanmasını güçleştirebilir. Her ne kadar basit bir inceleme gibi görünse de brakiyal arter ABG testi uygulamasının görüldüğünden daha zor olduğu, uygulayıcıların belli bir

eğitim sürecinden geçmeleri gerektiği ve kullanılan ekipmanın belli standartlara sahip olması gerektiği belirtilmektedir (98).

İnceleme sırasında prob arterin üzerindeki yumuşak dokuya, bu nedenle artere bir miktar bası yapacaktır. Bu durum brakial arterin silindirik yapısını bozacak ve her iki yana doğru yaylanmasına neden olacaktır. Dolayısıyla longitudinal planda tek boyutta yapılan çap ölçümünün gerçek çaptan daha düşük olacağı öne sürülebilir. Hele ki brakial arter ABG testinde birden fazla ölçüm yapıldığı ve her ölçümde prob basısının farklı güçlerde olduğu varsayılırsa bu artefakt daha da önem kazanır. Bu nedenle prob basısı mümkün olduğunca az yapılmalıdır. Kesitsel görüntüler üzerinden yapılan değerlendirmelerin bu problemi önlediği bildirilmiştir (103).

Bir başka problem görüntülerin alınma zamanıdır. Birçok yazar manşon dilatasyonundan sonra 60. sn'de görüntü alınmasında hemfikirdir ancak Bressler ve ark. en geniş damar çapına ulaşmanın ortalama 81. sn'de oluştuğunu ve 40-140. sn'ler arasında değişkenlik gösterdiğini bildirmişlerdir (107). Artmış kan akımına verilen genişleme yanıtının böyle geniş bir zaman aralığına sahip olması, uygulanan tekniğin gerçek (en geniş damar çapı) ABG'yi saptamada başarısız olmasına neden olabilir.

Hastaya bağlı bazı nedenler de testin uygulanabilirliğini kısıtlayabilir. Özellikle obez hastalarda ultrason sinyalinin atenüasyonunun fazla olması nedeniyle proba yakın damar duvarında lümen-intima arayüzü belirgin olmayabilir. İnceleme öncesinde gereken açlığa, sigara, kahve gibi ABG'yi etkileyen ürünlere yönelik kısıtlamaya uymayan hastalarda testin güvenilirliği düşer.

Teknik ve hastaya bağlı bazı kısıtlamaları olmasına rağmen, brakial arterin ABG testinin endotelial fonksiyonun fizyolojik bir parametresi olduğu kabul edilmekte ve klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.3. Epikardiyal yağ dokusu

2.3.1. Epikardiyal yağ dokusunun tanımı, yapısı ve yerleşimi

Epikardiyal yağ dokusu kalbin viseral yağ dokusudur (19). EYD ve

intraabdominal yağ dokusu embriyogenez esnasında kahverengi yağ dokusundan başkalaşır. Erişkinlerde EYD'nin çoğu interventriküler ve atriyoventriküler oluklarda bulunmaktadır. EYD'nin miktarı arttıkça viseral perikard ile ventriküller arasındaki boşluğu doldurur, bazen miyokardın tüm yüzeyini kaplar. Az miktarda yağ dokusu ise koroner arter dallarının adventisyalını takip ederek epikardiyal yüzden miyokardın içerisine kadar uzanır. Miyokard ile EYD arasında fasya bulunmamaktadır, bu yüzden her iki doku aynı mikrosirkülasyonu paylaşır.

2.3.2. Fonksiyonel ve fizyolojik özellikleri

Fizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber EYD'nin hem protektif hem de istenmeyen rollerinin olduğu düşünülmektedir (108). EYD diğer viseral yağ dokularına göre daha küçük hücrelerden oluşmuştur ancak daha çok yağ asidi alımı ve daha çok sekresyona sahiptir (109). Bu yüzden birçok fonksiyonu vardır:

- Kalbi yüksek yağ asiti seviyesinden koruyan bir tampon
- Gerektiğinde lokal enerji kaynağı
- Yağ asitlerinin miyokarda taşınmasında kanal
- Kalbi hipotermiden koruyan kahverengi yağ tabakası (109)

Anatomik olarak miyokarda yakınlığı ve bir kas fasyası ile sınırlandırılmayışı sebebiyle parakrin ve koroner arterler yoluyla vazokrin olarak miyokardla etkileşmektedir (110). EYD, yağ asitlerinin miyokarda zarar vermesini önleyecek faktörlerin salınımının dışında, koroner arterlere zarar verebilecek faktörlerin de salınımından sorumludur (108). Günümüze kadar yapılan çalışmalar EYD'nin birçok biyoaktif adipokin üretiminden sorumlu olduğunu göstermiştir. Tümör nekroz faktörü- α , monosit kemoatraktan protein-1, interlökin-6, sinir büyüme faktörü, resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve anjiyotensinojen gibi birçok proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinleri salgılamaktadır (111). Bunun yanında adiponektin ve adrenomedulin gibi antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokinleri

üretmektedir (112). Bu zararlı ve yararlı etkileri neyin dengelediği henüz bilinmemektedir.

Tablo 3.1.Epikardiyal yağ dokusunun anatomik, fonksiyonel ve klinik özellikleri

Fonksiyonel ve klinik özellikler	Referanslar
Anatomik ve fonksiyonel olarak miyokarda yakın olması	19,110
Miyokard ile viseral perikard arasında yerleşmiş olması	19,110
Çoğunluğunun atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda yerleşmesi	19,110
Splanknoplörük mezodermden köken alması	19,110
Vaskülarizasyonun koroner arterlerin dallarından oluşması	19,110
Küçük adipositlerden oluşması	113
Metabolik olarak aktif olması ve birçok sitokin salgılanması	114
Koroner dolaşıma birçok adipokin salgılaması	115
Ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile görüntülenebilmesi	116
Viseral ve miyokardiyal yağlanmanın göstergesi	112,116
Koroner arter hastalığı, subklinik ateroskleroz, kalp yapısı, insülin rezistansı ve metabolik sendrom ile korelasyonu	21,25,26
Kilo vermekle veya egzersizle değişim göstermesi	117

Miktarındaki azalmanın daha iyi bir kalp morfolojisi ile ilişkisinin olması 117

Yaş ilerledikçe miktarında artış izlenmesi 116

2.3.3. Ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu miktarının ölçümü

Viseral yağ dokusu KAH oluşumu açısından bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (118). Viseral yağ dokusu miktarının belirlenmesi yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Bel çevresiyle veya bel çevresinin kalça çevresine oranıyla viseral yağ dokusu miktarı tahmin edilebilmektedir. MRG veya BT ile daha kesin ölçümler yapılabilmektedir, ancak bu tetkikler pahalı ve zaman alıcıdır. Bu yüzden viseral yağ dokusu miktarını gösteren daha ucuz güvenilir görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur (119). Ultrasonografik intraabdominal yağ dokusu miktarının ölçümü üzerinde uzun süredir çalışılmaktadır. EYD ölçümü ise göreceli olarak daha yeni bir metoddur (116).

2.3.3.1. Teknik ve metodu

Epikardiyal yağ kalınlığı iki boyutlu ekokardiyografi ile görüntülenebilmekte ve ölçülebilmektedir (24). Standart parasternal kısa aks ve uzun aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarının üzerindeki EYK ölçülebilmektedir. Ekokardiyografik olarak EYD miyokard ile viseral perikard arasındaki ekolüsen bölge olarak tanımlanmaktadır. EYK üç kardiyak siklusta, sistol veya diyastol sonunda sağ ventrikül duvarına dik olacak şekilde ölçülebilmektedir. Parasternal uzun akstan aort kökü orta hatta olacak şekilde ölçüm alınır. Parasternal kısa akstan ise interventriküler septum orta hatta olacak şekilde papiller kasların uç seviyesi-midkordal seviyeden ölçüm alınır. Kalınlığı 15 mm'nin üzerinde olduğu durumlarda hiperekoik olarak da görülebilmektedir. Üç kardiyak siklusun ortalaması alınarak EYK belirlenir. Şimdiye kadar yapılmış

çalışmalarda gözlemciler arasında ve gözlemcinin aldığı farklı ölçümler arasında mükemmel tutarlılık olduğu gözlenmiştir (24,26,120). Bunun yanında parasternal kısa aks ve uzun akstan alınan ölçümler arasında da mükemmel tutarlılık olduğu bildirilmiştir (121).

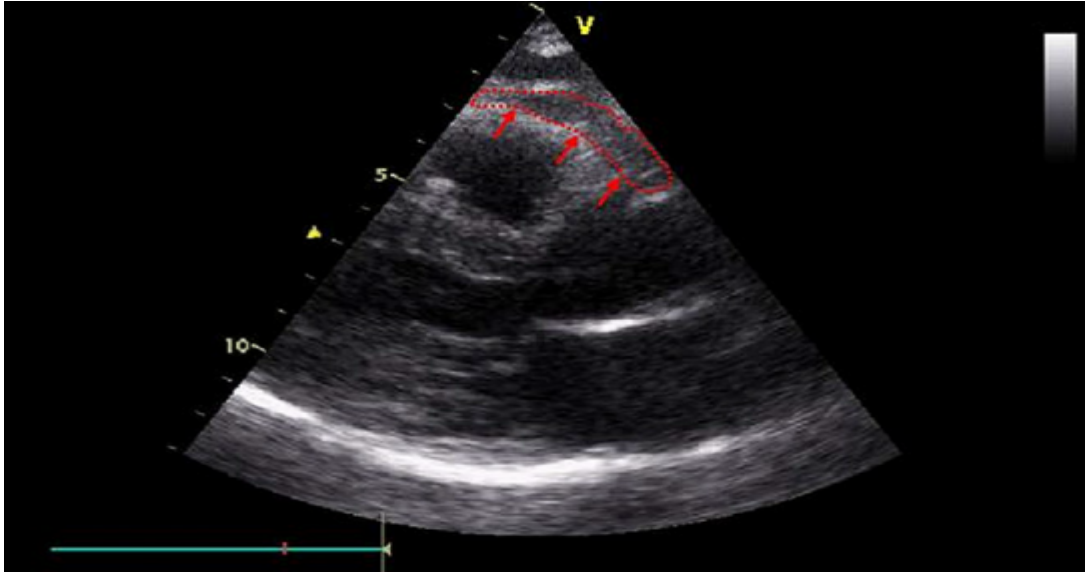
2.3.3.2. Avantajları ve kısıtlılıkları

Ekokardiyografik EYK ölçümünün kardiyometabolik riski belirlemede birkaç avantajı bulunmaktadır:

- Antropometrik ölçümlerle tahminden öte direkt olarak viseral yağ miktarının ölçümü olması
- Objektif, girişim gerektirmeyen, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir tetkik olması
- Karaciğer gibi organlarda ektopik yağ birikimi ultrasonografik olarak belirlenemezken, EYD miktarının ekokardiyografik olarak belirlenebilmesi
- Ekokardiyografik EYK'nın viseral yağ dokusu miktarını azaltmaya yönelik tedavinin etkisini gösteren daha güvenilir bir terapötik gösterge olabilmesi

Bunların yanında ekokardiyografik olarak EYK ölçümünün bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Ekokardiyografi EYD miktarını göstermede en uygun teknik olmayabilir. Ekokardiyografik olarak ölçülen EYK tek bir yerden ölçülmesi nedeniyle yağ kalınlığının toplam miktarını göstermeyebilir. BT ve MRG çalışmalarında EYD'nin en fazla değişiklik gösteren kısmı ön duvar bölgesidir. EYK sağ ventrikülün mid bölgesinde azalırken, distal bölgesinde artmaktadır (116). BT, ekokardiyografiye göre EYD'nin en kalın kısmını göstermede hem daha duyarlı hem de daha özgüldür (122). Bunun yanında daha önceki yapılan bir çalışmada MRG kullanılarak ölçülen EYD miktarı ile ekokardiyografik olarak ölçülen EYK arasında doğrusal bir bağlantı izlenmiştir (123).

Yapılan çalışmalar arasında ekokardiyografik olarak ölçülen EYK değerleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bunun nedeni ölçüm alınan yerin bir standardının bulunmayışıdır. Aortik anulusun solunda kalan en geniş yerden EYK'nın ölçülmesi gerekmektedir (Şekil 2.1). Diyastolde ölçülen EYK metabolik sendrom, endotel disfonksiyonu, ve koroner arter hastalığı ve şiddeti ile doğru orantılı bulunmuştur (25,26,124).



Şekil 2.1. Epikardiyal yağ dokusunun ölçüm lokalizasyonu (116)

* Aortik anulusun solundaki en geniş yerden ölçüm yapılmalıdır.

2.3.3.3. Tanıda kullanım potansiyeli

Epikardiyal yağ dokusu miktarının viseral yağ dokusu miktarı ile korele olduğu bilinmektedir. MRG ile yapılan çalışmalarda EYD miktarının intraabdominal yağ miktarı ile bel çevresine göre daha iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle ekokardiyografik EYK, obeziteyi gösteren vücut kitle indeksi (VKİ) ile kötü korelasyon göstermesine rağmen, viseral yağlanmayı öngörmede bağımsız bir faktördür (24,121).

Birçok çalışma ekokardiyografik EYK ile diğer kardiyometabolik risk faktörleri arasında da ilişki olduğunu göstermiştir. Metabolik sendrom, insülin rezistansı ve viseral yağ dokusu miktarında artışla karakterize hastalıklar topluluğudur. Metabolik sendromu olanlarda olmayanlara göre EYK artmıştır (121,124). Ayrıca EYK ile insülin rezistansının doğru orantılı olduğu bulunmuştur (121,125). En yüksek EYK, insülin rezistansı ve intraabdominal yağ dokusu miktarı en fazla olan bireylerde bulunmaktadır (121). Ayrıca EYK, kan basıncı (124), LDL düzeyi (124), açlık glukozu (126) ve inflamatuvar belirteçler ile (127) bağımsız olarak ilişkilidir.

Epikardiyal yağ kalınlığı ile serumda bulunan visfatin, plazminojen aktivatör inhibitör-1, monosit kemoatraktan protein-1, C-reaktif protein gibi proinflamatuvar ve proaterojenik adipokin düzeyleri arasında da ilişki mevcuttur (110,127). Serumdaki miktarındaki düşüklüğünün yüksek kardiyovasküler riskle beraber olduğu bilinen, antiaterojenik ve antiinflamatuvar bir adipokin olan adiponektinin düzeyi ile EYK ters orantılıdır (124).

Ayrıca artmış EYK'nın yüksek karaciğer enzimi seviyesi ile beraber olduğu da bilinmektedir. Bu da artmış viseral yağ dokusu miktarını gösteren diğer bir bulgudur (128).

Epikardiyal yağ dokusunun KAH oluşumundaki rolü tam olarak bilinmese de, kalınlığındaki artış KAH ile ilişkili bulunmuştur. EYD'deki artış kadınlarda KAH, subklinik ateroskleroz ve düşük koroner akım rezervi ile birlikte (129). Ahn ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada EYK'daki artışın, kadın ve erkeklerde artmış

KAH sıklığı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (25). Ayrıca bu çalışmada akut koroner sendromlu hastalardaki EYK'nın stabil anjinası ve atipik göğüs ağrısı olan hastalara göre daha yüksek miktarda olduğu izlenmiştir (25). İlginç olarak KAH yaygınlığı ve şiddetini gösteren Gensini skoru ile EYK korele bulunmuştur (25,129).

Subklinik ateroskleroz ile ilgili yapılan çalışmalarda EYK'daki artışın subklinik ateroskleroz oluşumunu öngördürebileceği gösterilmiştir. EYK, HIV ile enfekte kişilerde karotis intima-media kalınlığını bağımsız olarak öngördürmüş ve metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur (130). Matthew ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, diyastolde ölçülen EYK 5,0 mm'nin üzerinde olanlarda karotis arterde plak oluşum sıklığı artmış olarak izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada semptomatik hastalarda 5,2 mm sınırının KAH varlığını tahmin ettirmede %85 duyarlılığa ve %81 özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (131).

Hipertansif hastalarda EYK, karotis intima-media kalınlığı ve aort sertliği ile bel çevresine göre daha korele bulunmuştur (120). Sol ventrikül kitlesinde artış ve sol ventrikül hipertrofisi bağımsız kardiyovasküler risk faktörleridir. Artmış EYK sol ventrikül kitlesinde artış ve diyastolik disfonksiyonla ilişkili bulunmuştur (132). Otopsi çalışmaları da ekokardiyografik olarak yapılan çalışmaların sonuçlarını onaylar niteliktedir (132). Sol ventrikül kitlesinde artış orantılı olarak yağ kitlesinde de artışla beraberdir. Bu artış yaştan ve VKİ'den bağımsızdır (132). EYD ile sol ventrikül kitlesi arasındaki ilişki EYD'nin kan basıncı, metabolik sendrom ve vasküler değişikliklerle ilişkili olması ile açıklanabilir (133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta seçimi

Bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniği ile Endokrinoloji kliniğinin işbirliği ile gerçekleştirildi. Eylül 2012 – Haziran 2013 tarihleri arasında endokrinoloji polikliniğine başvuran, en az 5 yıldır T1DM tanısı olan, kardiyak şikayetleri (göğüs ağrısı, efor dispnesi, çarpıntı, senkop) nedeniyle kardiyoloji polikliniğine ileri inceleme (EKG, ekokardiyografi) için refere edilen hastalar çalışmaya alındı. Dışlama kriterlerine sahip olmayan 18-63 yaş arası 76 hasta ayrıntılı anamnez, fizik muayene sonrasında biyokimyasal ve ekokardiyografik çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak kardiyoloji polikliniğine başvuran kardiyak hastalığı olmayan 36 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmektedir. Analizlerde olası karıştırıcı etkiyi en aza indirmek amacıyla hasta ve kontrol grupları yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara içiciliği ve diğer koroner arter hastalığı risk

faktörleri (aile öyküsü, hiperlipidemi, hipertansiyon) açısından eşleştirilmeye çalışıldı. Bu amaçla hasta grubu yukarıda sayılan faktörler açısından tabakalandırılıp kontrol grubundaki hastaların bu tabakalara uygun seçilmesine özen gösterildi. Çalışma protokolü hastanemizin araştırma etik komitesince onaylandı ve Helsinki bildirgesine göre yapıldı. 18 yaş altı ve 80 yaş üstü, yapısal veya konjenital kalp hastalığı, koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon, kardiyak aritmi, çalışma anında aktif enfeksiyon, malignansi veya gebelik ve diğer sistemik inflamatuvar hastalığı olan, son 24 saatte sigara içmiş, vazoaaktif ilaç kullanan ve onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2.Çalışma protokolü:

Katılımcılar kontrol ve hasta grubu olarak 2'ye ayrıldı. Hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında sözel ve yazılı olarak bilgi verildi. Bilgilendirilmiş olur alınan gönüllülerin yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, mevcut olan hastalıkları ve varsa kullandıkları ilaçları sorgulandı ve kaydedildi. Öncelikle yapısal kalp hastalığı varlığını dışlamak için ayrıntılı ekokardiyografi yapıldıktan sonra rutin ekokardiyografi parametreleri ile birlikte epikardiyal yağ kalınlığı ölçülüp kaydedildi. Akım bağımlı genişleme testi için uygun hasta ve ortam şartları elde edildikten sonra ekokardiyografi laboratuvarında akıma bağlı genişleme testi yapıp veriler kaydedildi.

3.3.Biyokimyasal tetkikler

Her biri daha önce akıma bağlı genişleme testini değişik mekanizmalarla etkilediği saptanmış veya koroner arter hastalığı için risk oluşturduğu kanıtlanmış olan biyokimyasal ve diğer parametreler hem hasta hem de kontrol grubu için ekokardiyografik incelemeden önce, 12 saat açlık sonrası sabah saatlerinde alınan kan örneklerinde bakıldı. Serum glukoz, total kolesterol (TKol), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K) ve trigliserid (TG) düzeyleri enzimatik kolorimetrik tahlillerle (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), HbA1C seviyeleri termo sistemli yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) ile, hs-CRP seviyeleri immünoturbidimetrik testlerle (Roche Diagnostics GmbH) ölçüldü. Ortalama konsantrasyon aralığı 0-1.0 mg/L olarak belirlendi. Fibrinojen seviyelerine plazmada bol trombinli pıhtılaşma

metodu (STA, Diagnostica Stago) ile bakıldı. Ortalama konsantrasyon aralığı 185-450 mg/dL idi.

3.4.Endotelyal fonksiyon

Endotelyal fonksiyon yüksek rezolüsyonlu B- Mode Doppler cihazı kullanılarak brakial arterin incelenmesi ile değerlendirildi. Brakial arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri Vivid 7 ultrasonografi cihazı (Vingmed Ultrasound, GE, Horten, Norveç) kullanılarak 13 mHz lineer array transducer ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından gerçekleştirildi. Ultrasonografik görüntüleme görüntüleri dijital ortama kaydedildi ve diğer bir araştırmacı tarafından kaydedilen görüntüler izlenerek yorumlandı. Brakial arterde endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde ABG testi kullanıldı. Test temel olarak Coretti ve ark.'nın yayınlandığı kılavuz esas alınarak yapıldı (98). İşlem sessiz bir ortamda, 22-25°C sıcaklığındaki bir odada sabah 8:00-9:00 saatleri arasında alkol, kafein, sigara, vazoaaktif ajanlar kısıtlanarak 12 saatlik açlık sonrasında yapıldı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. İncelemenin yapıldığı odaya alınan hastalar 10 dakika dinlendirildikten sonra brakial arter görüntüledi. Bütün hastalarda ABG testi için sol brakial arter kullanıldı. Transduser dirseğin 4-5 cm üzerinde sol brakial arter trasesi üzerine konularak arter seyri boyunca tortüozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgeye longitudinal olarak yerleştirildi ve ultrasonografi cihazının büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Ölçüm yerini standardize etmek için antekübital fossadan yukarı doğru 5 cm ölçüldü ve bu noktadan sonraki 5-7 cm'lik arter segmentinde ölçüm yapıldı. İnceleme sırasında ultrasonografi cihazına bağlanarak gerçek zamanlı görüntülerle eş zamanlı çalışan EKG monitorizasyonu yapıldı ve damar lümeninin genişliği EKG'de izlenen T dalgası ile Q dalgası arasındaki düz segmente karşılık gelecek şekilde ölçüldü. Lümen genişliği ön ve arka duvarların lümen-intima refleksiyonları arasındaki mesafe olarak kabul edildi. Brakial arter çapı intimadan intimaya üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Çap ölçümünün yapıldığı brakial arter bölgesinden kan akım hızı pulse doppler ile pik sistolde ölçülerek kaydedildi. Bazal ölçüm ardından bir tansiyon aletinin manşonu incelenecek brakial arter segmentinin üstünde kalacak şekilde kola yerleştirildi ve 250 mmHg basınca veya sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde olacak basınca kadar

şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Ardından manşon aniden indirildi, kan akım hızı nabız dalga (PW) Doppler ile 15 sn içinde ölçüldü (hiperemik cevap) ve kaydedildi. Daha önce bazal ölçümün yapıldığı brakial arter segmentinden 1.dakika, 2.dakika ve 3.dakikalarda brakial arter çapı ölçümleri yapıldı. Yapılan ölçümler içindeki en yüksek çap değeri (MaksÇ) maksimum genişleme kapasitesi için referans değeri olarak kabul edildi ve ABG hesaplamalarında kullanıldı. ABG; damar genişliği değişiminin bazal değere yüzde oranı olarak kabul edildi. Akıma bağlı genişleme “ $ABG = [(MaksÇ - BÇ / BÇ) \times 100]$ ” eşitliği ile hesaplandı. Hiperemik uyarıyı değerlendirmek için maksimum hız-zaman integrali hem başlangıçta hem de hiperemik akımın en fazla olduğu 15. saniyede ölçüldü. Hiperemik akım oranı 15. saniyede ölçülen hızın başlangıçtaki hıza oranı (%) olarak ifade edildi. 10 dakikalık istirahatin ardından hastalara 0.4 mg nitrogliserin sprey dilatı yoldan verildi ve nitrogliserine bağımlı genişlemeyi belirlemek amacıyla üç dakika sonra brakial arter çapı ve kan akım hızı kaydedildi. Bu işlem ile endotelden bağımsız olan NBG değerlendirildi. ABG testine benzer şekilde nitrogliserine bağımlı genişleme de dilatı nitrat sonrasında ölçülen damar genişliğinin bazale yüzde oranı olarak kabul edildi. %10 genişleme normal, < 10% genişleme anormal kabul edildi (134).

3.5.Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü

Transtorastik ekokardiyografi kardiyoloji kliniği ekokardiyografi laboratuvarında yapıldı. Ekokardiyografi işlemi Vivid 7 Dimension ekokardiyografi cihazı (Vingmed Ultrasound, GE, Horten, Norveç) ile sol lateral dekübitus pozisyonunda uygulandı. Ekokardiyografi işlemi yapılırken ölçülecek parametrelerin optimizasyonu açısından ekokardiyografi ile eş zamanlı olarak hastalar EKG ile monitörize edildi. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, diyastol sonunda sağ ventrikül serbest duvarına dik olacak şekilde ölçüldü. Parasternal kısa aks ve uzun aks görüntülerinden üç ardışık siklusta bakıldı ve değerlerin ortalaması alındı.

3.6.İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 17.0 paket programı ile yapıldı. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler

yönünden gruplar arasında anlamlı farkın olup olmadığı ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizi Pearson testi kullanılarak yapıldı. Epikardiyal yağ kalınlığı ile akıma bağlı genişleme arasındaki bağımsız ilişkiyi değerlendirmek için çoklu lineer regresyon analizi uygulandı. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 4.1’de sıralanmıştır. Çalışmamıza en az 5 yıldır TIDM tanısı olan 18-63 yaş aralığında 76 hasta ile yaş, cinsiyet ve diğer değişkenler açısından eşleştirilmiş 36 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 112 hasta alındı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kalp hızı bakımından anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunda yaş ortalaması 32.4 ± 8.5 yıl iken, TIDM grubunda 30.6 ± 10.3 yıl idi. Kontrol grubunu oluşturan 36 kişinin 16’sı (%44) kadın, 20’si (%56) erkek, hasta grubunu oluşturan 76 kişinin 38’i (%50) kadın, 38’i (%50) erkekti. VKİ kontrol grubunda ortalama 24.19 ± 2.79 iken, TIDM grubunda 23.31 ± 2.73 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda sigara kullananların oranı %38.9,

TIDM grubunda ise %34.2 idi fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0.633).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

Parametreler	Hasta (n=76)	Kontrol (n=36)	p değeri
Yaş (yıl)	30.6 ± 10.3	32.4 ± 8.5	0.359
Cinsiyet (E) (%)	50	55	0.587
VKİ (kg/cm ²)	23.31 ± 2.73	24.19 ± 2.70	0.116
HT (%)	5.2	5.5	0.949
Sigara (%)	34.2	38.9	0.633
SKB (mmHg)	121 ± 12.45	122 ± 13.17	0.629
DKB (mmHg)	74 ± 8.57	76 ± 8.58	0.250
KH (atım/dak)	79 ± 10.63	80 ± 11.46	0.651

Değerler ortalama ± SD ve % olarak belirtilmiştir. VKİ : Vücut kitle indeksi, HT : Hipertansiyon, SKB : Sistolik kan basıncı, DKB : Diyastolik kan basıncı, KH : Kalp hızı

4.2.Biyokimyasal sonuçlar ve serolojik parametreler

Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal ve diğer parametrelere ilişkin veriler Tablo 4.2’de özetlenmiştir. TKol, LDL-K, HDL-K ve TG seviyeleri her iki grup arasında benzerdi. AKŞ ve HbA1C düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. TIDM hastalarında inflamatuvar biyobelirteçler olan hsCRP (2.30 ± 1.07 vs 1.43 ± 1.60, p= 0.001) ve fibrinojen (298.8 ± 68.0 vs 273.4 ± 41.3, p= 0.041) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 4.2. Biyokimyasal ve serolojik parametreler

Parametreler	Hasta (n=76)	Kontrol (n=36)	p değeri
AKŞ (mg/dL)	143.59 ± 55.7	89.63 ± 7.65	< 0.001

Kreatinin (mg/dL)	0.87 ± 0.41	0.79 ± 0.14	0.144
TKol (mg/dL)	184.12 ± 41.51	187.94 ± 48.31	0.667
LDL- K (mg/dL)	106.44 ± 38.03	119.29 ± 36.58	0.094
HDL-K (mg/dL)	51.31 ± 14.58	49.37 ± 12.28	0.491
TG (mg/dL)	113.25 ± 58.23	132.91 ± 97.34	0.186
HbA1C (%)	8.95 ± 1.57	5.20 ± 0.31	< 0.001
hsCRP (mg/L)	2.30 ± 1.07	1.43 ± 1.60	0.001
Fibrinojen (mg/dL)	298.8 ± 68.0	273.4 ± 41.3	0.041

Değerler ortalama ± SD ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL-K: Low density lipoprotein kolesterol, HDL-K: High density lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, HbA1C: Glukolize hemoglobin, hsCRP: Yüksek duyarlılık C- reaktif protein)

4.3.Akıma bağlı genişleme testi sonuçları

Hasta ve kontrol grubu arasında brakiyal arter bazal çapı, bazal ve hiperemik akım hızı, ABG derecesi , nitrogliserin (NTG) öncesi ve sonrası brakiyal arter çapları ve NTG sonrası vazodilatasyon derecesine ilişkin sonuçlar Tablo 4.3’de verilmiştir. T1DM grubunda brakiyal arter bazal çapı 32.07 ± 5.00 cm, kontrol grubunda 32.38 ± 5.65 cm olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p= 0.770$). Ayrıca, her iki grup arasında bazal ve 15. saniyede elde edilen hiperemik akım hızları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hiperemi sonrası ölçülen brakiyal arter çapı değerlendirildiğinde T1DM grubunda 34.22 ± 5.10 cm, kontrol grubunda 36.41 ± 5.33 cm olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p=0.039$). ABG oranları göz önüne alındığında; hasta grubunda $\%6.70 \pm 1.63$, kontrol grubunda $\%9.99 \pm 1.84$ değerleri saptanmış olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmektedir ($p<0.001$). Endotelden bağımsız vazodilatasyon değerlendirildiğinde nitrogliserin öncesi ve sonrası brakiyal arter çapları her iki grup arasında benzerlik göstermektedir (sırasıyla $p= 0.770$, $p= 0.741$). Nitrogliserin sonrası vazodilatasyon değişim yüzdesi hasta grubunda $\%20.79 \pm 6.48$ iken, kontrol grubunda $\%18.85 \pm 4.86$ olarak bulunmuştur fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır ($p= 0.115$).

Tablo 4.3. Akıma bağlı genişleme testi ile elde edilen sonuçlar

ABG parametreleri	Hasta	Kontrol	P değeri
Bazal çap (mm)	32.07 ± 5.00	32.38 ± 5.65	0.770
Hiperemik çap (mm)	34.22 ± 5.10	36.41 ± 5.33	0.039
Bazal akım hızı (cm/sn)	78.96 ± 21.01	74.50 ± 14.53	0.253
Hiperemik akım hızı (cm/sn)	117.64 ± 23.00	118.69 ± 19.51	0.814
ABG oranı (%)	6.70 ± 1.63	9.99 ± 1.84	< 0.001
NBG parametreleri			
Bazal çap (mm)	32.44 ± 4.93	32.75 ± 5.59	0.768
Hiperemik çap (mm)	38.60 ± 5.31	38.25 ± 5.26	0.741
NBG oranı (%)	19.34 ± 6.13	17.43 ± 4.41	0.098

Değerler ortalama ± SD ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. ABG : Akıma bağlı genişleme, NBG : Nitrogliserin bağımlı genişleme

4.4. Epikardiyal yağ kalınlığı sonuçları

Epikardiyal yağ kalınlığı T1DM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (3.56 ± 0.48 vs 3.03 ± 0.48 , $p < 0.001$). EYK ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Tablo 4.4’de gösterilmiştir. Buna göre EYK ile AKŞ, kreatinin, SKB, DKB, VKİ, diyabet süresi, TKol, LDL-K, HDL-K, TG ve HbA1C düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Ancak, EYK ile yaş ($r : 0.230$, $p= 0.046$), hsCRP ($r: 0.41$, $p< 0.001$) ve fibrinojen ($r: 0.31$, $p= 0.007$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi.

Tablo 4.4. Epikardiyal yağ kalınlığı ile diğer parametreler arasındaki ilişki

Diğer parametreler	Epikardiyal yağ Katsayısı	Epikardiyal yağ P değeri
---------------------------	----------------------------------	---------------------------------

Yaş	0.230	0.046
Cinsiyet	0.183	0.114
VKİ	0.041	0.725
AKŞ	0.102	0.379
TKol	0.143	0.217
LDL- K	0.150	0.196
HDL- K	-0.030	0.797
TG	0.043	0.711
HT	0.175	0,131
Diyabet süresi	0.061	0.600
HbA1C	0.019	0.873
hsCRP	0.417	< 0.001
Fibrinojen	0.310	0.007

VKİ : Vücut kitle indeksi, AKŞ : Açlık kan şekeri, TKol : Total kolesterol, LDL-K : Low density lipoprotein kolesterol, HDL-K : High density lipoprotein kolesterol, TG : Trigliserid, HT : Hipertansiyon, HbA1C : Glukolize hemoglobin, hsCRP : Yüksek duyarlılık C- reaktif protein

Epikardiyal yağ kalınlığı ile ABG parametreleri arasındaki ilişki Tablo 4.5’de verilmiştir. Buna göre EYK ile bazal çap ($r= 0.397$, $p< 0.001$) ve hiperemik çap ($r= 0.320$, $p= 0.005$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, ABG oranı ($r= -0.943$, $p<0.001$) ile arasında negatif korelasyon saptandı. Nitrogliserin sonrası vazodilatasyon değişim yüzdesi ile EYK arasında anlamlı korelasyon olmadığı belirlendi. Çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucunda EYK’nın, ABG’nin tek bağımsız göstergesi olduğu ortaya çıktı ($R^2= 0.887$, $p< 0.001$) (Bkz. Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Epikardiyal yağ kalınlığı ile ABG parametreleri arasındaki ilişki

ABG parametreleri	Epikardiyal yağ Katsayısı	Epikardiyal yağ P değeri
Bazal çap	0.397	< 0.001

Hiperemik çap	0.320	0.005
Nitroöncesi çap	0.394	< 0.001
Nitrosonrası çap	0.364	0.001
Bazal akım hızı	-0.085	0.465
Hiperemik akım hızı	0.048	0.677
ABG oranı	-0.943	< 0.001
NBG oranı	-0.204	0.077

ABG : Akıma bağlı genişleme, NBG : Nitrogliserin bağımlı genişleme

Tablo 4.6. T1DM hastalarında ABG ile birlikte olan diğer değişkenlerin çoklu regresyon analizi

	B^a	Beta^B	95% CI of B	P
Bağımsız değişken				
Epikardiyal yağ	-3.169	-0.943	-3.430 to -2.909	< 0.001
Dışlanan değişkenler				
Yaş		-0.161		0.149
VKİ		-0.022		0.843
AKŞ		0.076		0.500
TKol		-0.136		0.214
LDL-K		-0.137		0.211
HDL-K		0.084		0.450

TG	-0.114	0.302
hsCRP	-0.313	0.006
Fibrinojen	-0.153	0.168

Belirlemenin çoklu katsayısı (R^2) = 0.052; P = 0.001.

^aStandardize olmayan regresyon katsayısı.

^BStandardize regresyon katsayısı.

VKİ : Vücut kitle indeksi, AKŞ : Açlık kan şekeri, TKol : Total kolesterol, LDL-K : Low density lipoprotein kolesterol, HDL-K: High density lipoprotein kolesterol, TG : Trigliserid, hsCRP: Yüksek duyarlılık C- reaktif protein

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada T1DM hastalarında artmış EYK'nın endotelial disfonksiyonun bağımsız bir prediktörü olduğu ortaya çıkarıldı. Dahası, T1DM hastalarında EYK'nın anlamlı olarak daha yüksek, ABG'nin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. İnflamatuvar biyobelirteçler olan hsCRP ve fibrinojen düzeylerinin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu ve hem EYK hem de ABG ile korelasyon gösterdiği belirlendi. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma tip I diyabet hastalarında ekokardiyografik olarak ölçülen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile endotelial fonksiyonlar arasında ilişki olduğunu gösteren günümüze kadar yapılmış ilk klinik çalışmadır.

Daha önce yapılan çalışmalar T1DM hastalarında vasküler homeostazın tahrip olduğunu açıkça göstermişlerdir (135). Singh ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada

ortalama yaşı 15 olan adolesan grubunda ABG yüzdesinin önemli derecede bozulduğu gözlemlenmiştir (135). Ayrıca diğer çalışmalar da aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylere kıyasla TIDM hastalığı olan adolesan ve çocuklarda endotelial fonksiyonlarda bozukluk olduğunu belirlemişlerdir (136). Birçok çalışmada endotelial disfonksiyonun ateroskleroz gelişiminde erken bir anahtar element olduğu (137) ve KVH riskinin bilinen en iyi prediktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir (138).

Endotel hücrelerinin damarda genişleme yapma yeteneğinin kaybolması endotelial disfonksiyon olarak ifade edilmektedir. Endotelial disfonksiyon kalp ve damar hastalıklarının subklinik evreleri ile ilişkilidir. Periferik arterlerde artan akıma bağlı genişlemenin büyük oranda endotelden salgılanan NO tarafından gerçekleştirildiği gösterilmiştir (16). İskemi sonrasında meydana gelen reaktif hiperemiye bağlı oluşan ABG'nin endotele bağlı bir fenomen olduğu bilinmektedir. Reaktif hiperemi sırasında oluşan bu damar genişlemesi yüzeysel arterlerde ultrasonografi ile saptanabilir (139). Literatürde ABG için test oklüzyonun rahatlıkla yapıldığı, lümen-intima ara yüzlerinin uzun bir segment boyunca düz seyir göstermesi nedeniyle rahatlıkla görüntülenebildiği yüzeysel bir damar olan brakiyal arter kullanılmaktadır.

Endotel fonksiyonunun belirlenmesi amacıyla hastaların rahatlıkla tolere edebildikleri tekrarlanabilir ve non-invaziv olan bu yöntem klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Alt sınır değer olarak genelde %10'luk bir ABG kabul edilmektedir (140). Yan RT ve ark.'nın 1578 orta yaşlı sağlıklı erkek (ortalama yaş: 49.37±9.92 yıl) üzerinde yaptığı kohort çalışmada ortalama ABG değeri 8.59 ± 4.05% bulunmuştur. İlgili literatür ışığında %10'un altındaki ABG değerleri anormal olarak kabul edilmiştir.

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmede kullanılan invaziv, non-invaziv ve mikrovasküler bir çok yöntem tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda endotelial disfonksiyonun tespiti için brakiyal arterden ölçülen ABG testi kullanıldı. Bu yöntemin tarafımızdan seçilmesinin nedenleri arasında non-invaziv, kliniğimizde uygulanabilir ve gerekli ekipmanların ulaşılabilir olmasının yanı sıra diğer yöntemlere göre daha eski bir yöntem olması, dolayısıyla bu konudaki bilgi birikiminin daha fazla olması bulunmaktadır.

Brakiyal arterden ölçülen ABG bu yüzden endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kabul edilmiş bir yöntemdir (71). Sık kullanılan bir yöntem olmasına rağmen literatür bilgilerine yakından baktığımızda aynı hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda çok geniş bir ortalama ABG varyasyonları saptanabilmektedir (141). Bunun nedeni bu yöntemin ilk kullanılmaya başlandığı dönemlerde ABG ölçümü için standart bir prosedürü ortaya koyan bir fikir birliğinin olmamasıdır. Endotel fonksiyonlarının ölçümü için üst kol ve alt koldan yapılan oklüzyonları karşılaştıran bir çalışmada, alt koldan oklüzyon yapıldıktan sonra alınan ölçümlerin daha iyi olduğuna yönelik veriler elde edilmiştir (142). Buna karşın takip eden diğer çalışmalarda üst koldan yapılan oklüzyon sonrası alt kola göre daha fazla brakiyal vazodilatasyon meydana geldiği görülmüştür (143). Bizim çalışmamızda arter oklüzyonu üst kola sarılan tansiyon aleti manşonu ile gerçekleştirildi.

Akıma bağlı genişleme testinin uygulama protokolünün standardizasyonu elde edilen sonuçları direkt etkilemesi açısından çok önemlidir. Probe ve manşonun pozisyonu, oklüzyon zamanı, ölçümlerin alınma zamanı, çevresel ve hasta ile ilgili faktörlerin kontrol altına alınması ve bunların standardizasyonu yapılan ölçümlerin doğruluğu için vazgeçilmez öğelerdir. Bizim çalışmamızda ABG testi öncesi çevresel ve hasta ile ilgili faktörlerin ölçümleri etkilememesi adına standardizasyona dikkat edilmiştir. İyi bir reaktif hiperemi sonrasında dilatasyonun elde edilmesi için genel olarak kabul edilen manşon oklüzyon süresi 5 dakikadır. Yapılan çalışmalarda daha uzun (15 dakika) yapılan oklüzyon süresi sonrasındaki vazodilatör cevabın saf olarak NO aracılıklı olmadığı saptanmıştır (144). Ölçümler diyastol sonunda yapılmalıdır ve manşon indirildikten sonra belirli bir zamanda ölçüm almaktansa kayıt yapılarak maksimal vazodilatasyonun saptanması önerilmektedir. Genel olarak 1. dakika sonunda alınan ölçümler ile en geniş vazodilatasyonun saptandığı kabul edilse de Palinkas ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 60. sn'de elde edilen ölçümler ile yaklaşık %70 hastada pik dilatasyonun kaçırıldığı saptanmıştır. Herrington ve ark. bu şekilde ölçümlerin kaydedilerek sonradan değerlendirilmesinin gözlemciler arası değişiklikleri en aza indirdiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda manşon indirildikten sonra 1. ve 2. dakikalar arası kayıtlar alınarak dijital hafızada depolanmış ve sonrasında 2 ayrı gözlemci tarafından bu kayıtlar incelenmiştir. Bu şekilde hem gözlemciler arası değişiklikler en aza indirilmiş, hem de pik vazodilatasyonun saptanması daha net bir

şekilde başarılmıştır.

Clarkson ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada TIDM hastalarının endotel fonksiyonu brakiyal arter ABG testi ile değerlendirilip kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Hasta grubundaki endotele bağlı dilatasyon, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (145). TIDM'de endotel disfonksiyonunun bulunması, mikro ve makroanjyopati için risk teşkil etmektedir. Mikrovasküler ve makrovasküler endotel fonksiyonları arasında farklılık vardır. Makrovaskülerite büyük arterleri tanımlarken, mikrovaskülerite küçük arterioller, venleri ve venülleri içermektedir. Kardiyovasküler risk faktörleri mikrovasküler endotel disfonksiyonu ile makrovasküler endotel disfonksiyonuna göre daha yakın ilişkidir (146). Bu da küçük kan damarlarının büyük damarlara göre ateroskleroz tarafından daha erken etkilendiği teorisinin ortaya atılmasına yol açar. Mikrovasküler fonksiyonlar pulse arteriyel tonometri (PAT) ve reaktif hiperemide shear stres (SSRH) testi ile değerlendirilebilmektedir. Brakiyal arter ABG makrovasküler endotel sisteminin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. ABG'nin genel olarak makrovasküler endotel fonksiyonlarını gösterdiği düşünüldüğünden endotel disfonksiyonunun erken değişikliklerini saptamada daha az sensitif olduğu kabul edilmektedir (100). Hastalık süresi ve hastalığın aktivite derecesi endotel disfonksiyonunun gelişimini etkileyebilmektedir. Bu hastalarda mikrovasküler disfonksiyon kanıtları saptanabilmesine rağmen büyük arterlerde hastalık gelişmesi için yeterince zaman geçmemiş olabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle biz çalışmamıza en az 5 yıldır TIDM tanısı olan hastaları aldık.

Kardiyo-metabolik hastalıkların önemli bir belirteci olan viseral yağ dokusu genel yağ birikiminden daha fazla risk oluşturmaktadır. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağların tümü aynı orjinden, splanknoplörük mezodermden köken almaktadır (147). Viseral yağın kalp etrafında depolanan özel bir şekli olan epikardiyal yağ, çok sayıda adipo-sitokin üretme ve salma yeteneği sayesinde önemli bir kardiyovasküler risk göstergesi olarak düşünülmektedir. Ekokardiyografik EYD ölçümünün viseral yağ dokusunun kolay ve güvenilir bir göstergesi olduğu anlaşılmış ve artmış kardiyovasküler riskin iyi bir belirteci olduğu kanıtlanmıştır (124).

Yazıcı ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada ekokardiyografi ile ölçülen EYK, TIDM hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (148). Bu bulgu bizim çalışmamız ile de doğrulanmıştır. Epikardiyal yağ dokusunun fizyolojik ve metabolik önemine dair artan deliller mevcuttur. EYD kalınlığı ve hacminin metabolik sendrom, abdominal viseral yağlanma, subklinik ateroskleroz, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, tip I diyabet, bozulmuş açlık glukozu ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24,124,126,130,148). EYK'nın pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin parakrin salınımı aracılığıyla adiposit ilişkili inflamasyon ve aterosklerozda rolü olduğu bilinmektedir (149). Ekokardiyografi ile ölçülen EYK'nın anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (150). Birçok çalışma EYD'nin KAH gelişimi ve ilerlemesinde rolü olabileceğini göstermiştir (151,152). EYD miktarındaki bir artış KAH ve majör advers kardiyak olaylarla ilişkili bulunmuştur (151). Ayrıca bu ilişkinin VKİ ve diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.

Epikardiyal yağ dokusu KAH açısından orta riskli olan hastaların taranmasında da kullanılabilir. Bachar ve ark.'nın (153) yapmış olduğu bir çalışmada birden fazla kardiyovasküler risk faktörü olan 190 asemptomatik hastada bilgisayarlı tomografi (BT) kalsiyum skoru ile hesaplanan koroner ateroskleroz düzeyi ile EYK arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine son zamanlarda yapılan bir çalışmada EYK ile arteriyel sertlik arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiş, böylece ekokardiyografik EYK ölçümünün subklinik hedef organ hasarının erken saptanması için kolay ölçülebilir bir parametre olabileceği belirtilmiştir (154).

Vasküler ve ekstravasküler dokulardan köken alan inflamatuvar medyatörlerin koroner arterlerde lezyon oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir. Fonksiyonel bir endokrin organ olan yağ dokusunun da inflamasyona katkı sağladığı bilinmektedir (155). İnsanlardaki epikardiyal yağ dokusu da inflamatuvar medyatörlerin bir kaynağıdır. İnterlökin -1 β (IL-1 β), IL-6, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve tümör nekrozis faktor- α (TNF- α) gibi sitokinlerin EYD'den salgılandığı ve EYD'de çokça sergilendiği gösterilmiştir (156).

Epikardiyal yağ dokusu sadece biyoaktif moleküllerin sekresyonu ile değil,

spesifik mekanik etkilerle de ateroskleroza katkı sağlamaktadır. Örneğin, koroner arterlerdeki aterosklerotik plaklar pozitif yeniden biçimlenme (remodeling) olarak adlandırılan damar duvarının asimetrik genişlemesine neden olur (157). İntrinsik sıkıştırılabilirliği (kompresibilitesi) nedeniyle EYD'nin damar genişlemesine (ekspansiyonuna) uygun ortam hazırladığı düşünülmektedir. Etrafı EYD ile çevrili koroner lezyonlar, etrafı nisbeten sıkıştırılmayan miyokard ile çevrili lezyonlara kıyasla daha kolay genişleyebilir. Bu hipotez postmortem çalışmalar ve kas bandı olan koroner arter segmentlerinde BT ile aterosklerozun olmadığı gösterilmiş bazı diğer çalışmalarla desteklenmiştir (158).

Bu çalışmada ortaya çıkan özgün bulgu T1DM hastalarında EYK ile endotel fonksiyonlarının korelasyonudur. Ayrıca, bu çalışma sonucunda EYD'nin endotelial fonksiyonların bağımsız bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Bu ilişkinin ortaya çıkarılması önemlidir, çünkü kardiyovasküler riskin evrensel bir göstergesi olan endotelial fonksiyon önkoldan ABG testi ile kolaylıkla ve noninvazif olarak ölçülebilir. Fakat MRG'nin altın standart teknik olarak kabul edildiği viseral yağ dokusunun ölçümü daha zor ve pahalıdır. Ekokardiyografik olarak ölçülen EYK viseral yağlanmayı değerlendirmede daha ucuz, noninvazif, kolay bir prosedürdür ve yapılması yaklaşık 5 dakika sürer.

Endotelial fonksiyonlarla korelasyonunun yanında, bu çalışmada EYD'nin aralarında adipokinlerin ve inflamasyonun kayda değer olduğu başka kardiyovasküler risk faktörleri ile de bağlantılı olduğu anlaşılmıştır. Adipoz doku homeostaz, kan basıncı, lipid ve glukoz metabolizması, inflamasyon ve aterosklerozu modüle eden bir sürü adipokin salgılayan aktif bir endokrin organdır. Diyabet ve metabolik sendrom hastalarında adinopektin ve resistinin viseral yağlanma ve insülin rezistansı ile sırasıyla negatif korelasyon ve pozitif korelasyon gösterdiği ve ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (159). Bizim çalışmamızda adipokin seviyelerine bakılmamasına rağmen, hsCRP ve fibrinojen düzeylerinin T1DM hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olması ve EYK ile endotelial fonksiyonlarla korelasyon göstermesi EYD'nin yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda kronik inflamasyona olan potansiyel katkısını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi bu bir vaka-kontrol çalışmasıdır ve epikardiyal yağ kalınlığı ile endotelyal disfonksiyon arasındaki ilişkiyi göstermek için prospektif çalışmalar gereklidir. İkincisi tüm bilgiler tek bir ölçüm sonucuna dayanmaktadır ki bu tek başına zamanla değişim gösterecek olan endotelyal fonksiyonlar ile EYK arasındaki ilişkiyi yansıtmamaktadır. Üçüncüsü çalışmaya nisbeten az sayıda hasta alınmış olması bu sonuçların tüm hasta popülasyonuna genellenmesini zorlaştırabilir. Epikardiyal yağ kalınlığının tip I diyabet hastalarında ateroskleroz için yüksek bir risk kriteri olduğu kanısına varabilmek için daha geniş serilerde başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada epikardiyal yağ kalınlığının T1DM hastalarında artmış olduğunu saptadık. Ayrıca epikardiyal yağ kalınlığı ile endotelyal disfonksiyonlar arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösterdik. Bu çalışma popülasyonundan elde edilen bu verilere dayanarak transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilen epikardiyal yağ kalınlığının tip I diyabet hastalarında artmış kardiyovasküler risk ve aterosklerozun güvenilir bir göstergesi olabileceği sonucuna varılabilir. Fakat bu bulguları desteklemek için daha geniş popülasyonlu hastalarla yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
2. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care.* 1998;21:87-92.
3. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of the long term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999;22:99-111.
4. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1987;59(8):750-55.
5. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ. Incidence of disease macrovascular complications in diabetes mellitus: the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia.* 1991;34:584-89.
6. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979;241:2035-38.
7. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the Prospective EURODIAB Complications Study. *Diabetes Care.* 2003;26:2165-73.
8. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen and Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with the risk of death. *Diabetes.* 2002;51:1157-65.
9. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
10. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation.* 2004 Apr 13;109(14):1750-55.

11. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Rönnemaa T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2004;110:2918-23.
12. Donaghue KC, Robinson J, McCredie R, Fung A, Silink M, Celermajer DS. Large vessel dysfunction in diabetic adolescents and its relationship to small vessel complications. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997 Nov-Dec;10(6):593-598.
13. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993 Dec;88(6):2510-16.
14. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*. 2001;119(4):1085-91.
15. Kato M, Roberts-Thomson P, Philips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000. 102(21):2607-10.
16. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Tuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91:1314-19.
17. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1235-41.
18. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003;145(6):943-51.
19. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *American Heart Journal*. 2007;153(6):907-17.
20. Iacobellis G, Sharma AM. Epicardial adipose tissue as new cardio-metabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome. *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13(21):2180-84.
21. De Vos AM, Prokop M, Roos CJ, Meijs MF, van der Schouw YT, Rutten A, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *European Heart Journal*. 2008;29(6):777-83.

22. Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, Lancaster JL, Alyassin A, Muggeo M, et al. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism*. 1995;44:1617-25.
23. Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS, Moselewski F, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:500-6.
24. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11:304-10.
25. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008;94(3):e7.
26. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J*. 2007;71 (4):536-39.
27. Rother KI. [Diabetes Treatment — Bridging the Divide](#). *N Engl J Med*. 2007; 356 (15):1499–1501.
28. [FDA Approves First Ever Inhaled Insulin Combination Product for Treatment of Diabetes](#).
29. [MannKind Unveils Proposed Trade Name at Dedication of Danbury Manufacturing Facility](#).
30. Baillie K. (2008-07-05). ["ClinicLog article on current diabetes trials."](#). ClinicLog.com.
31. Newgard CB, McGarry JD. Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction. *Annu Rev Biochem*. 1995;64:689–719.
32. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Eng J Med*. 1983;309(3):159-69.
33. Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Diabetes mellitus. In: Sperling MA, (ed). *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:374-421.
34. Hagopian WA, Michelsen B, Karlsen AE, Larsen F, Moody A, Grubin CE, et al. Autoantibodies in IDDM Primarily recognize the 65000 – M(r) rather than 67000 – M(r) isoform of glutamic acid decarboxylase. *Diabetes*. 1993; 42(4):631-36.

35. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(suppl 1):S14-S80.
36. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. [Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes \(UKPDS 36\): prospective observational study.](#) *BMJ*. 2000;321(7258):412–19.
37. Weiss J, Sumpio BE. Review of prevalence and outcome of vascular disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(2):143–50.
38. Aristides Veves, Rayaz A. Malik. *Diabetic Neuropathy: Clinical Management (Clinical Diabetes)*, İkinci Basım. New York: Humana Press. 2007;188–98.
39. Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci*. 2000;23(11):542–49.
40. Adler Y, Levinger U, Koren A, Tanne D, Fink N, Vaturi M, et al. Relation of nonobstructive aortic valve calcium to carotid arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2000;86(10):1102-05.
41. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coron Arter Dis*. 2001;12:485-91.
42. Fishmann Ap. Endothelium. A distributed organ of diverse capabilities. *Ann NY Acad Sci*. 1982;401:1-8.
43. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524-26.
44. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-76.
45. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuc Cardiol*. 2001;8:197-206.
46. Griffith TM. Modulation of blood flow and tissue perfusion by endothelium derived relaxing factor. *Exp Physiol*. 1994;79:873-913.
47. Mombouli J, Vanhoutte PM. Endotherapy. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31:61-74.
48. Fleming I, Busse R. Control and consequences of endothelial nitric oxide formation. *Adv Pharmacol*. 1995;34:187-206.

49. Venema RC, Sayegh HS, Arnal JF, Harrison DG. Role of the enzyme calmoduline-binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 1995;270(24):14705- 11.
50. Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature.* 1994;368(6474):850-53.
51. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989;2:997-1000.
52. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM et al. Nitric oxide activity in human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1995;95(4):1747-55.
53. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest.* 1997;100:2153-57.
54. Stroes E, Kastelein J, Cosentino F, Erkelens W, Wever R, Koomans H, et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 1997;99:41-46.
55. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension.* 1999;34:539-45.
56. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium dependent vasodilation. *Circulation.* 2000;101(19):2264-70.
57. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation.* 1998;97(22):2222-29.
58. Campbell WB, Harder DR. Endothelium-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ Res.* 1999;84(4):484-88.
59. De Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J.* 1982;47(3):239-43.
60. Miura H, Liu Y, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to bradykinin depends on membrane hyperpolarization: contribution of nitric oxide and Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circulation.* 1999;99(24):3132-38.

61. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res.* 1996;32:743-51.
62. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet.* 2000;355:1627-32.
63. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother.* 2000;54:107-11.
64. Stein CM, Brown N, Vaughan DE, Lang CC, Wood AJ. Regulation of local tissue-type plasminogen activator release by endothelium-dependent and endothelium-independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(1):117-22.
65. Thögersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation.* 1998;98(21):2241-47.
66. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:3:631-38.
67. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature.* 1993;362:801-09.
68. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med.* 1986;315(17):1046-51.
69. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation.* 1991;84:1984-92.
70. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-15.
71. Lerman A, Webster MW, Chesebro JH, Edwards WD, Wei CM, Fuster V, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation.* 1993;88(6):2923-28.
72. Davi G, Romano M, Mezzetti A, Procopio A, Iacobelli S, Antidormi T, et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation.* 1998;97(10):953-57.
73. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest.* 1990;86(1):228-34.

74. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, et al. Endothelium dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation*. 1996;93(9):1647-50.
75. Steinberg HO, Tarshoby, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium - dependent vasodilatation. *J Clin Invest*. 1997;100(5):1230-39.
76. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacol Rev*. 1978; 30:293-331.
77. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis*. 1998;141:17-30.
78. Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(14):6434-38.
79. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long term cigarette smoking impairs endothelium dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995; 92:1094-100.
80. Campisi R, Czernin J, Schöder H, Sayre JW, Schelbert HR. L-arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers. *Circulation*. 1999; 99(4):491-97.
81. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31:23-37.
82. Barton M, Cosentino F, Brandes RP, Moreau P, Shaw S, Lüscher TF. Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin. *Hypertension*. 1997;30(4):817-24.
83. Ohara Y, Peterson TE, Harrison Dg. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest*. 1993;91:2546-51.
84. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*. 1995;332(8):488-93.
85. Keaney JF, Xu A, Cunningham D, Jackson T, Frei B, Vita JA. Dietary probucol preserves endothelial function in cholesterol-fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation. *J Clin Invest*. 1995;95(6):2520-29.

86. Ting HH, Timimi FK, Haley EA, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation*. 1997;95(12):2617-22.
87. Sudhir K, MacGregor JS, Gupta M, Barbant SD, Redberg R, Yock PG, et al. Effect of selective angiotensin II antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on the coronary vasculature in vivo: intravascular two-dimensional and Doppler ultrasound studies. *Circulation*. 1993;87(3):931-38.
88. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber HE, Charbonneau F. A comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):327A.
89. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899-1906.
90. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2000; 32(5):293-304.
91. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension*. 1991;18:90-99.
92. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948-54.
93. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkanen OP, Iida H, Viikari J, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young man with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):147-53.
94. Czernin J, Bernard J, Sun KT, Krivokapich J, Nitzsche E, Dorsey D, et al. Effect of short-term cardiovascular conditioning and low-fat diet on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation*. 1995;92(2):197-204.
95. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhouette PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol*. 1986;250(6 Pt 2):H1145-49.
96. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989.79(1):93-100.
97. Cooke JP, Rossitch E Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest*. 1991;88(5):1663-71.

98. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(2):257-65.
99. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow mediated vasodilation. *Am J Cardiol.* 2001;88(2A):31E-34E.
100. Corson MA, James NL, Latta SE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res.* 1996;79(5):984-91.
101. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1769-75.
102. Atkov OY, Balahonova TV, Pogorelova OA. Non-invasive ultrasound detection of endothelial dysfunction. *Eur J Ultrasound.* 1998;7(1):37-45.
103. Kao YH, Mohler ER, Arger PH, Sehgal CM. Brachial artery: measurement of flow-mediated dilatation with cross-sectional US--technical validation. *Radiology.* 2003;228(3):895-900.
104. Mannion TC, Vita JA, Keaney JF Jr, Benjamin EJ, Hunter L, Polak JF. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med.* 1998;3(4):263-67.
105. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003;108(17):2054-59.
106. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(1):123-27.
107. Bressler B, Chan S, Mancini GB. Temporal response of brachial artery dilation after occlusion and nitroglycerin. *Am J Cardiol.* 2000;85(3):396-400, A10.
108. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res.* 2008;40:442-45.
109. Marchington JM, Pond CM. Site specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vivo. *Int J Obesity.* 1990;14:1013-22.

110. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2:536-43.
111. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003;108:2460-66.
112. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine.* 2005;29:251-55.
113. Bambace C, Telesca M, Zoico E, Sepe A, Oliosio D, Rossi A, et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(5):e153-56.
114. Fain JN, Sacks HS, Bahouth SW, Tichansky DS, Madan AK, Cheema PS. Human epicardial adipokine messenger RNAs: comparisons of their expression in substernal, subcutaneous, and omental fat. *Metabolism.* 2010;59(9):1379–86.
115. Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Ramirez B, Rodriguez A, Colina I, Silva C, et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3719–27.
116. Iacobellis G, Willens HJ. [Echocardiographic epicardial fat : a review of research and clinical applications.](#) *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1311-19.
117. Kim MK, Tomita T, Kim MJ, Sasai H, Maeda S, Tanaka K. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol(1985).* 2009;106(1):5-11.
118. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
119. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005;5:345-53.

120. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10:549-55.
121. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16:887-92.
122. Wang TD, Lee WJ, Shih FY, Huang CH, Chang YC, Chen WJ, et al. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:662-69.
123. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E, Coman C, Locati M, Morricone L, et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18:523-30.
124. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5163-68.
125. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6300-302.
126. Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int J Cardiol.* 2008;128:424-26.
127. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E, Coman C, Locati M, Morricone L, et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18:523-30.
128. Iacobellis G, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Leonetti F, Sharma AM, et al. Relation of epicardial fat and alanine aminotransferase in subjects with increased visceral fat. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:179-83.

129. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:211-17.
130. Iacobellis G, Pellicelli AM, Sharma AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Relation of subepicardial adipose tissue to carotid intima-media thickness in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol.* 2007;99:1470-72.
131. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. [Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification?](#) *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):339-45.
132. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004;94:1084-87.
133. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, Sharma AM. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol.* 2007;115:272-73.
134. Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F, Title L, Verma S, Lonn E. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(12):1980-86.
135. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:661-65.
136. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation.* 2004;109(14):1750-55.
137. Wall RT, Rubenstein MD, Cooper SL. Studies on the cellular basis of atherosclerosis: the effects of atherosclerosis risk factors on platelets and the vascular endothelium. *Diabetes.* 1981;30:39-43.
138. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Cardiol.* 1994;24:1468-74.
139. Hashimoto M, Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, et al. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(11):2795-800.

140. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol.* 2001;88(2A):31E-34E.
141. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J.* 2005;26(4):363-68.
142. Guthikonda S, Sinkey CA, Haynes WG. What is the most appropriate methodology for detection of conduit artery endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(5):1172-76.
143. Agewall S, Doughty RN, Bagg W, Whalley GA, Braatvedt G, Sharpe N. Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation in the radial and brachial artery with upper and forearm cuff positions. *Clin Physiol.* 2001;21(1):9-14.
144. Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J, Donald AE, Taylor M, Vallance P, et al. Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2001;88(2):145-51.
145. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(3):573-79.
146. Lee MY, Chu CS, Lee KT, Wu CM, Sheu SH, Lai WT. Reactive hyperemic pre-ejection shear stress of brachial artery determines endothelial function in patients with untreated essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2007;122(1):68-71.
147. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol.* 1978;66(2):579-85.
148. Yazıcı D, Özben B, Yavuz D, Deyneli O, Aydın H, Tarcin Ö, et al. Epicardial adipose tissue thickness in type 1 diabetic patients. *Endocrine.* 2011;40(2):250-55.
149. Lacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res.* 2008;40:442-45.
150. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2006;186:354-59.

151. Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):3–10.
152. De Feyter PJ. Epicardial adipose tissue: an emerging role for the development of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2011;34(3):143–44.
153. Bachar GN, Dicker D, Kornowski R, Atar E. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol*. 2012;110:534-38.
154. Kim BJ, Kim BS, Kang JH. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with arterial stiffness. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2234-38.
155. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakoulia M, Chrysohoou C, Stefanadis C. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2005;183:308-15.
156. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al., Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460–66.
157. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J*. 2003;24:329-36.
158. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischaemia. *J Pathol*. 1998;185:4-9.
159. Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*. 2004;53:1671-79.

ÖZGEÇMİŞ

Abdullah Nabi ASLAN 1984 yılında Şanlıurfa'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Şanlıurfa'da tamamladı. 2002 yılında girdiği Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2009 yılında mezun oldu. Eylül 2009-Aralık 2009 yılları arasında

Şanlıurfa - Halfeti’de pratisyen hekim olarak çalıştı. 2010 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde asistan olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.