

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
Tc-99m-SESTAMİBİ İLE ALT EKSTREMİTEDE PERFÜZYON
REZERVİ HESAPLANARAK VASKÜLER PATOLOJİLERİN
ARAŞTIRILMASI.

UZMANLIK TEZİ
Dr. İhsan Sabri ÖZTÜRK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Oktay SARI

KONYA-2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. KISALTMALAR.....	ii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.A. Diabetes mellitus.....	2
2.A.1. Diabetes mellitus'un tanımı ve tarihçesi.....	2
2.A.2. Tip 2 Diabetes mellitus'un epidemiyolojisi.....	4
2.A.3. Tip 2 Diabetes mellitus'un etyopatogenezi.....	4
2.A.4. Diabetes mellitus'un tanı kriterleri.....	6
2.A.5. Diabetes mellitus'un komplikasyonları.....	6
2.A.5.1. Kronik komplikasyonlar.....	7
2.A.5.1.1. Makrovasküler komplikasyonlar.....	7
2.A.5.1.2. Mikrovasküler komplikasyonlar.....	9
2.A.6. Diabetes mellitus'da vasküler hastalığın patofizyolojisi.....	9
2.A.7. Diabetes mellitus'da alt ekstremitenin makrovasküler hastalığı.....	11
2.A.7.1. DM'da alt ekstremitte vasküler hastalığının patogenezi.....	11
2.A.8. Diyabetik ayak.....	12
2.A.9. Teknesyum 99m-Heksakis 2-metoksiisobutilisonitrit.....	13
3. MATERYAL VE METOD.....	15
3.1. Tc-99m-sestamibi ile bacak görüntüleme.....	15
3.2. Perfüzyon rezervinin hesaplanması.....	17
3.3. İstatistiksel yöntem.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TABLOLAR.....	19
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	24
7. ÖZET.....	28
8. ABSTRACT.....	30
9. KAYNAKLAR.....	32
10. TEŞEKKÜR.....	35

KISALTMALAR

DM	: Diabetes mellitus
OAD	:Oral antidiyabetik
MIBI	: Metoksiisobutilisonitril
Tc	: Teknesyum
WHO	:World Health Organization
ADA	:American Diabetes Association
TURDEP	:Türkiye diaybet epidemiyoloji projesi
MODY	: Maturity onset diabetes of the young
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
HDL	: High density lipoprotein
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Low density lipoprotein
TcPO ₂	: Transkutanöz parsiyel oksijen basıncı
TcPCO ₂	: Transkutanöz parsiyel karbondioksit basıncı
PR	: perfüzyon rezerv
ROI	: Region of interest
VKİ	: Vücut kitle indeksi
TK	: Total kolesterol
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Manyetik rezonans
USG	: Ultrasonografi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. DM endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis ile seyreden bir metabolik hastalıktır. İnsülin ve oral antidiyabetik (OAD) ilaçların keşfiyle diyabetli hastaların yaşam süreleri belirgin olarak uzamıştır. Bu sebeple, diyabetli yaşam süresinin artmasına bağlı olarak, kronik komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Bu komplikasyonlar diyabetik hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (1). Tüm diyabet vakalarının %90-95'ini Tip 2 DM oluşturur (2). Ülkemizdeki diyabet prevalansı %7.2 (yeni %2.3, bilinen %4.9) olarak bulunmuştur (3).

Bugün dünyada prevalansı en yüksek hastalıklardan olan, en ağır komplikasyonlarla seyreden ve pandemi halini alan DM, erken tanı konulması gereken hastalıkların başında gelir. 2000 yılında dünyada 100 milyon civarında olan hasta sayısının 2010 yılında 220 milyon, 2025 yılında ise 300 milyona ulaşacağı düşünülmektedir (4,5).

Ülkemizde de diğer bazı ülkelerde olduğu gibi diyabet teşhisinde gecikilmekte, şahıs hastalığından habersiz dolaşmakta ve diyabet konusundaki bilgisizliği nedeni ile komplikasyonlara erken yakalanmaktadır. Tip 2 diyabet yayıldıkça bunun yol açtığı morbidite ve mortalite de artmaktadır.

Diyabetin kronik komplikasyonları mikro ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları nefropati, nöropati ve retinopati, makrovasküler komplikasyonları ise serebrovasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları ve periferik arter hastalığıdır (6). Bütün bu komplikasyonların uzun dönemde önemli tıbbi ve ekonomik sonuçlar doğurması bu hastalığın önemini göstermektedir.

Diyabetin kronik komplikasyonları zemininde gelişen diyabetik ayağın, morbiditeye olan etkileri nedeni ile önemli ve önlenebilir bir sağlık sorunu olduğu bilinmektedir. Diyabetik ayak lezyonları, hastaneye yatış ve uzun süre yatak işgalinin en önemli nedenlerindedir.

Diyabetik ayak lezyonlarının karmaşık patofizyolojisi; iskemi, nöropati, enfeksiyon üçlemesinden kaynaklanmaktadır. İyi kanlanan bir ayakta, yeni ülser gelişimi daha az ve varolan ülserin tedaviye cevabı daha iyi olmaktadır. Diyabetik hastalarda ayak ve ayak lezyonlarına ait fonksiyonel perfüzyon görüntülemesine dair sınırlı literatür bilgisi mevcuttur.

Teknesyum (Tc)-99m-sestamibi (MIBI) 1990 yılından bu yana yaygın olarak miyokard perfüzyon görüntüleme için kullanılan bir radyofarmasötiktir. Tc-99m-sestamibi lipofilik katyonik bir madde olup, pasif difüzyonla hücre membranından hücre içine geçer ve %90 kadarı

mitokondride birikir. Hücredeki Tc-99m-sestamibi tutulumu perfüzyona, canlılığa ve mitokondriyal aktiviteye bağlıdır (7). Bu özelliklerinden dolayı Tc-99m sestamibi doku perfüzyonu ve canlılığının araştırılmasında kullanılmaktadır

Bu çalışmamızda diyabeti olan ve olmayan hastalarda Tc- 99m-sestamibi ile alt ekstremitede efor ve istirahat görüntülemesi yaparak, perfüzyon rezervlerini hesapladık. Diyabetik hastalar ile diyabetik olmayan hastaların perfüzyon rezervlerini karşılaştırarak, diyabetik hastalarda periferik vasküler hastalığın erken tanısını ve perfüzyon rezervinin diğer parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.A. DİABETES MELLİTUS

2.A.1. Diabetes mellitus'un tanımı ve tarihçesi

Diabetes eski Yunanca'da çok idrar yapma anlamına gelir. Mellitus ise yine Yunanca'da "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden geliştirilmiştir.

DM kanda glikoz seviyesinin artması ve glikozüri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Sebebi endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliğidir. Bunun sonucu olarak kronik hiperglisemi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis oluşur. Bu hastalarda en özgün klinik semptomlar polidipsi, polifaji ve poliüridir. Bazı hastalarda izah edilemeyen kilo kaybı, bazılarında da kronik komplikasyonlara bağlı göz, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem veya ürogenital sistemle ilgili yakınmalar ön planda olabilir.

DM'un poliüri, polifaji, polidipsi gibi kardinal belirtileri, zayıflama, çevre organlarda trofik bozukluklar ve enfeksiyonlar ile bir araya getiren bir hastalık olduğundan eski hekimlerinde gözünden kaçmamıştır. Eski Hint uygarlığında, "Sharak Samhira" adlı tıp kitabına, milattan önce 600 yılında diyabetin yeri üriner hastalıklar arasındadır. M.Ö. 400 yılında eski Hint hekimleri, bu hastaların idrarına karınca ve sineklerin üşüşüğünü görünce idrarın tatlı olabileceğinden şüphelenmişler ve bu hastalığa tatlı idrar anlamına gelen "Madhumeh" adını vermişlerdir.

M.Ö. 150 yılında, Kapadokya'da Areteus, ilk defa "diyabetes" adını kullanmıştır (8,9). Milattan sonra 9. yüzyılda İslam hekimi Razi ve 10-11. yüzyıl İslam hekimi İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18. yüzyılda William Cullen "Diabetes" kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen "Mellitus"u eklemiştir. 1815'de Chevreul idrardaki bu şekerin "glukoz" olduğunu açıkladı. 19. yüzyılda Claude-Bernard glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869'da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 19. yüzyılın son kısmında Kussmaul komanın klinik belirtilerini tanımladı ve "asidoz" terimini yerleştirdi. 1889'da Oskar Minkowski deneyleri ile Diyabetes Mellitus'da sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı. 1921 yılında Banting ve Best insülini keşfetti. 1936'da Kimmel Stiel ve Wilson'un "interkapiller glomeruloskleroz"u tarif etmeleriyle albüminüri, hipertansiyon ve retinopatiyi bir araya getiren "diyabetik nefropati" tablosu tanımlanmış oldu. 1955'de diyabet tedavisinde OAD ilaçlar kullanıma girdi. Günümüzde "rekombinant DNA" teknolojisi ile insan insülini üretilmiştir (9,10).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) bozulmuş glukoz toleransı ve DM tanı kriterlerini 1980 yılında tanımlamıştır. American Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association-ADA) 1997’de bu kriterleri yeniden gözden geçirmiş ve yeni diyabetes mellitus tanı kriterlerini yayınlamıştır.

2.A.2. Tip 2 Diabetes mellitus’un epidemiyolojisi

DM, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Dünyanın bazı yörelerinde görülme sıklığı daha azdır. Grönland ve Alaska Eskimolarında DM prevalansı çok düşüktür ve saptanan olguların çoğu Tip 2 DM’dur (11).

Ülkemizde 1999 yılında tamamlanan Dünya Sağlık Örgütü destekli Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi (TURDEP)’nde % 7.2 oranında diyabet saptanmıştır. Tüm diyabetlilerin % 80’inden fazlası Tip 2 diyabet olup ülkemizde Tip 2 diyabet sıklığı % 2.5-6 civarındadır (3). Tip 1 diyabet insidansı dokuzuncu aydan itibaren giderek artar ve 12-24 yaşlarında en yüksek düzeye ulaşır. Bu tepe değerden sonra yaş ilerledikçe insidans azalır. 30 yaş üzerinde yeni olgu çok azdır.

Tip 2 diyabette ise yaş ilerledikçe insidans artmaktadır. Kadınlarda Tip 2 diyabet prevalansı 65 yaşına kadar erkeklerden daha yüksek bulunur, 65 yaş üzerinde fark ortadan kalkar.

Ülkemizde yapılan diyabet taramalarında Tip 2 diyabetli hastalarda bilinmeyen diyabetliler/bilinen diyabetliler oranının 2/3 dolayında olduğu bulunmuştur. Taramalarda Tip 2 diyabet prekllinik dönemde saptanırsa hastalığın komplikasyonları ve erken ölüm riski büyük ölçüde azaltılabilir.

2.A.3. Tip 2 Diabetes mellitus’un etyopatogenezi

Toplumda en sık karşılaşılan diyabet tipidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirlidir ve sinsi gidişlidir. Hastaların ilk hekime başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar mevcuttur. Hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsü hastaların hemen hepsinde olmasına karşılık, hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır.

Bu hastalarda temel bozukluk insülin fizyolojik etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de çizgili kaslarda direnç gelişmesidir. İnsülin direncini geliştirebilen veya arttırabilen etkenler arasında yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, psişik ve fiziksel stresler, glukokortikoid ve seks

hormonu yapısındaki bazı ilaçlar, akromegali, Cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik, glukoz toksisitesine yol açan uzun süreli hiperglisemi ve genetik yatkınlıklar bulunur.

Tip 2 diyabette pankreas beta hücrelerinin kan şeker düzeyine yanıtı normaldir. Ancak yapılan deneyler hasta beta hücrelerinin nörojenik uyarılara, oral antidiyabetiklere ve sekretine karşı insülin yanıtının bozulmamış olduğunu göstermiştir.

Tip 2 DM'da özellikle glukozu karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk vardır ve pankreas beta hücresi glukozu tanımakta güçlük çeker. Gençlerde ortaya çıkan erişkin tipi diyabette (Maturity onset diabetes of the young, MODY) ve klasik tip 2 diyabetli olguların bir kısmında genetik olarak belirlenen glikokinaz enzim eksikliği bu bozukluğa neden olur.

Karaciğerden glikoz üretiminin artması kısmen insülin eksikliğinden bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından, kısmen de insülin etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir. Tip 2 DM üç evreden geçerek gelişir;

1) Preklinik evre: Pankreas beta hücre fonksiyonları nispeten normal olduğundan bu evrede periferdeki insülin direnci, normale göre daha fazla insülin salınarak (hiperinsülinemi) aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glukoz toleransı sürdürülmektedir. Bu dönemde kan glukozu normal düzeydedir ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) normaldir.

2) Bozulmuş açlık glisemisi ve bozulmuş glukoz toleransı dönemi: Aşırı çalışan pankreas beta hücrelerinde bitkinlik ve salgı yetmezliği gelişir. OGTT bozulmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT'de ikinci saat değeri 140 mg/dl'nin üzerine çıkmıştır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferik direnci aşamamaktadır. Özellikle bol karbonhidratlı yemeklerden sonra poliüri ve polidipsi gelişebilir. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörü olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein;HDL) düşüklüğü sık görülür ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Preklinik ve bozulmuş glukoz toleransı evrelerinin ikisine birden "kompanse periferik insülin direnci" dönemi denir. Kompense dönemde insülin direncine sebep olan non-genetik faktörler azaltılabilirse aşikar diyabet ortaya çıkışı da geciktirilebilir. Kompense dönemden aşikar diyabete geçişin ortalama süresinin 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir.

3) Aşikar diyabet: Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlki ve en önemlisi pankreas beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik faktörler belirlese de, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de pankreas beta hücrelerinin fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma, karaciğer glikoz üretiminin artmasıdır ki bu, bozulmuş glukoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır.

Aşık diyabet döneminin insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve OAD ilaçlar yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla beraber uzun yıllar sürer. Pankreas beta hücre yedeği zamanla azaldığında insülin tedavisine ihtiyaç duyulur (12).

2.A.4. Diabetes mellitus tanı kriterleri

Ulusal Diyabet Veri Grubu ve WHO tarafından 1979 ve 1985 yıllarında önerilen tanı kriterleri değişmiştir. Günümüzde ADA'nın 1997 yılında önerdiği tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler:

- 1- DM'un poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomları ile beraber son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz konsantrasyonu 200 mg/dl veya üstü ise veya,
- 2- Bir hafta arayla en az 8 saatlik tam açlık sonrası bakılan venöz plazma glukoz seviyesinin, iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması veya,
- 3- 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması.

Bu kriterlerden herhangi biri pozitif saptandığında takip eden ayrı bir gün testlerden herhangi biri tekrar yapılarak tanı kesinleştirilmelidir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, DM insidansı ve prevalansı, açlık plazma glukozunun 126 mg/dl üstünde olmasına dayandırılır. Bu öneri çalışmaların standardize edilmesi için yapılmıştır.

2.A.5. Diabetes Mellitus'un komplikasyonları

DM'un akut ve kronik olmak üzere iki grup komplikasyonu vardır.

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hiperglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

- 1) Makrovasküler komplikasyonlar;
 - Kardiyovasküler hastalıklar,
 - Serebrovasküler hastalıklar,
 - Periferik damar hastalığı,

2) Mikrovasküler komplikasyonlar;

- Diyabetik nefropati,
- Diyabetik retinopati,
- Diyabetik nöropati,

DM'lu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta fatal olabilir, fakat bugün için asıl sorun uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır, buna “kronik vasküler sendrom” da denir. Diyabetik mikroanjiopatik değişiklikler diyabetik metabolik bozukluklarla hızlanmış ateroskleroz ve arterioskleroz tablosudur demek yanlış değildir. Buna karşılık diyabetik mikroanjiopatik değişiklikler genelde diyabete özgüdür ve tespit edildiğinde diyabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır. Diyabetik mikroanjiopatinin gelişimi hakkında “Metabolik Hipotez” ve “Genetik Hipotez” isimli iki önemli hipotez vardır (13,14).

2.A.5.1. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

2.A.5.1.1. Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları, Tip 2 DM için henüz aşkar DM'un ortaya çıkmadığı bozulmuş glukoz toleransı döneminde başlar. Bu dönemde mikrovasküler komplikasyonlar gelişmemekle birlikte koroner kalp hastalığı için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düzeyinin düşük olması sık görülmekte ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Makrovasküler komplikasyonlar açısından kadın-erkek farkı yoktur.

Makrovasküler komplikasyon oluşumunu etkileyen faktörler üç grupta toplanabilir.

A) Diyabete özgü faktörler;

- Metabolik kontrol,
- Hiperinsülinemi,
- Kadın-erkek farkı kalkması,
- Spesifik diyabetik anjiopati,
- Diyabetik nefropati ve hipertansiyon,

B) Yaşam şekli ile ilgili faktörler;

- Diyet,
- Sigara, alkol kullanımı,
- Sedanter yaşam,

C) Genetik faktörler;

- Kalıtsal hastalık riski: Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi, subklinik hipotiroidi.
- Irksal ve bireye ait duyarlılık
- Olası aterosklerozla beraber diyabet gelişimine genetik yatkınlık.

Kardiyovasküler hastalık: Diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabette mortalite nedeni, başta koroner arter hastalığı (KAH) olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır.

Uygun kan şekeri regülasyonu sağlanmamış diyabetikler ateroma karşı en yatkın grubu oluştururlar. Kan şekeri regülasyonu sağlanmamış diyabetikte kronik hiperglisemi, arter çeperinden mukopolisakkarid sentezinin artmasına yol açar ve bu durum düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein;LDL) tutulması için uygun ortamı hazırlar. Böylece insülin yokluğunun aterojenik olduğu söylenebilir. Ancak kan dolaşımında artan insülin aslında başka yollardan ateroma oluşumunu artırır. Lipidlerin arter çeperinden temizlenmesini inhibe eder ve hepatik plazma lipidleri sentezini artırır. Diyabetlilerde aynı zamanda trombosit adezyon ve agregasyonu artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmış ve kan viskozitesi artmıştır. Bütün bu faktörler ateromalı hastalarda intravasküler tromboza ortam hazırlar.

Serebrovasküler hastalıklar: Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha sık görülür, daha ağır seyrederek ve daha yaygın lezyonlar oluşturur. Diyabette trombosit agregasyon yeteneği artmıştır, ayrıca fibrinojenin yarı ömrü kısalmış olmasına rağmen fibrinojenin yüksek oluşu, karaciğerde fibrinojen üretiminin artışı ile açıklanabilir. Yüksek fibrinojen düzeyleri trombozun artmasına neden olabilir, plazma viskozitesini yükseltir, eritrositlerin agregasyonunu artırarak mikrosirkülasyonu zorlaştırabilir.

Periferik damar hastalığı: DM mikro ve makrosirkülasyonun her ikisini etkileyen hastalıklar için majör risk faktörüdür (15). İnsülin rezistansı Diyabetin ateroskleroz üzerindeki etkileri geniş olarak araştırılmıştır ve diyabetiklerde aterosklerozun hızlanmış progresyonunun bacak vasküler hastalığının şiddetine katkısı ile ilgili çok az kuşkulu sonuç vardır (16). Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümeni daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adı verilir. Ateroskleroz patogeneğinde ilk başlangıç lezyonunun endotel hücre disfonksiyonu olduğu hakkında günümüzde iyi kanıtlar vardır. Sıklığı yaşla orantılı olarak artar. Diyabet makroanjiopatinin ortaya çıkmasını daha da hızlandırır (17).

Ateroskleroz normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabetiklerde ise her iki cinste de aynı sıklıkta görülür.

Orta ve büyük arterleri tutan arterioskleroz yanında diyabetik hastalarda ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diyabete hastır, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden tıkaçıcı bir arterittir. Küçük arterleri tuttuğu için lokal gangrenlere yol açabilir.

Tip 2 diyabette makroanjiopati lezyonları daha çok distal arterlerde görülür. Periferik vasküler hastalıkların klinik bulguları alt ekstremitte iskemisi, empotans ve intestinal anjinayı kapsar. Bacaklardaki gangren insidansı diyabetiklerde aynı yaştaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır.

2.A.5.1.2. Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabetin süresi uzadıkça, özellikle de genetik yatkınlığı olan bireylerde kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımı ve viskozitesinde artış trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombus oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Kronik hiperglisemi ve yüksek Hb A1c düzeyleri bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları diyabetik nefropati, nöropati ve retinopatidir.

2.A.6. Diabetes mellitus'da vasküler hastalığın patofizyolojisi

Diyabetli hastalarda, son organ hasarı ve ölümlle sonuçlanan damarsal yapı ve fonksiyonda bozukluklara bağlı komplikasyonlar çok iyi tanımlanmıştır. Diyabetli hastalarda 2 tip vasküler hastalık gözlenmektedir.

Birincisi; Böbrek, retina ve periferik sinirlerin kapiller ve arteriollerini etkileyen non-oklüziv mikrosirkülatuar bozukluk,

İkincisi; Koroner ve periferik arterleri etkileyen aterosklerozla karakterli makroanjiopatidir. İlk tanımlanan vasküler hastalık diyabetli hastalara özgü olmakla birlikte, ikinci tanımlanan lezyonlar morfolojik ve fonksiyonel olarak diyabetli hastalarda ve diyabeti olmayan hastalarda görülür.

Tedavisi mümkün olmayan mikrovasküler oklüziv lezyonları anlamak ve tedavisini yönlendirmek oldukça zordur. Yapılan bir çalışmada, diyabetli hastaların ampute edilen alt ekstremitte arteriollerinde PAS (+) boyanan oklüzyonlar tespit edilmiştir. Bununla beraber, son prospektif anatomik ve arteriol düzeyinde yapılan çalışmalarda arteriol oklüziv lezyonu

gösterilememiştir. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların femoro-popliteal by-pass greft uygulaması esnasında yapılan fizyolojik çalışmalarda, iki grup arasında periferik rezistansta fark edilir oranda düşme gösterilmiştir, bu durum distal oklüziv arteriol lezyon olmamasına bağlanmıştır (18).

Kapiller bazal membranda kalınlaşma, diyabetik mikrosirkülasyonda tıkanıklığa yol açmamaktadır. Bu değişiklikler, kapiller lümeni daraltmamakta ve arteriol kan akımı normal düzeyde olmaktadır. Kapiller bazal membranda kalınlaşma, diyabetik retinopati ve nefropati de görülmektedir.

Diyabetik ayakta bazal membran kalınlaşması, teorik olarak lökosit göçünü bozmakta ve yaralanmayı takiben hiperemik cevaba neden olmaktadır. Bu durum diyabetik ayağın enfeksiyona yatkınlığını artırabilir. Buna rağmen dinlenme esnasındaki total deri mikrosirkulatuar akımı diyabetli olan ve diyabetli olmayan hastalarda benzerdir. Diyabetli hastalarda deri mikrosirküler akım çalışmaları, maksimal hiperemik cevabın düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum diyabetik ayakla ilgili sorunlarda fonksiyonel mikrovasküler bozukluğun önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Endotel disfonksiyonu, aterogenezin erken aşamalarında gözlenir invivo endotel bağımlı vazodilatasyon cevabında bozulma ile karakterizedir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde endotel bağımlı vazodilatasyonda anormallik bulunmaktadır. Hiperglisemi ve mikro ve makrodolaşımdaki insülin rezistansı bu duruma yol açmaktadır.

2.A.7. Diabetes Mellitus'da alt ekstremitenin makrovasküler hastalığı

Alt eksteremite arter hastalığı, diyabetli hastalarda, diyabetli olmayan hastalara göre daha sık görülür. Diyabetli hastalarda intermittan klaudikasyo diyabetli olmayanlara oranla 2-3 kat daha fazla görülür. Periferik damar hastalığını önleme ve tedavi aşamasındaki yeniliklere rağmen diyabet, bacak iskemisi ve ekstremitte kaybına neden olan en önemli kardiyovaskuler risk faktörüdür (19).

Mikrovasküler hastalıktan farklı olarak, diyabeti olan ve olmayan hastalarda alt ekstremitede iskemik gelişmesi aterosklerozun hızlanmasına bağlı benzerdir. İki grup arasındaki en önemli fark, oklüziv aterosklerotik lezyonun durumu ve lokalizasyonudur. Diyabetli hastalarda, arteriol düzeyinde (küçük damar hastalığı) tıkaçıcı lezyona ait kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte diyabetli hastalarda infrapopliteal ve ayak arterlerini etkileyen aterosklerotik hastalık görülmektedir ve distal damarlara arteryel rekonstrüksiyon başarılı bir şekilde yapılmaktadır.

Diyabetik hastalarda, ayak damarlarına başarılı by-pass greft uygulamaları olması nedeniyle ayak damarları sıklıkla açıktır. Duyu ve motor nöropati, kapiller bazal membran kalınlaşması, nörojenik inflamatuvar cevabın kaybı ve endotel anormallikleri ayak damarlarındaki tıkanıklıktan sorumludur. İskemi doğru tanımlanmazsa enfeksiyon ve nöropati doğru tedavi edilmezse, diyabetik ayak tedavisinde başarılı olunmaz (19).

2.A.7.1. Diyabetes mellitus'da alt ekstremitte vasküler hastalığının patogenezi

Diabetes mellituslu bireylerde makrovasküler lezyonların sıklığı oldukça yüksektir. Aslında diyabetik makrovasküler hastalık hızlanmış aterosklerozdur demek abartılı olmayacaktır. Hızlanmış aterosklerozun en önemli klinik tabloları koroner yeterizlik, serebral yetersizlik ve inme periferik arterlerin tıkaçıcı sendromları şeklinde sıralanabilir. Medial skleroz ve mikrovasküler hastalıkları da birlikte değerlendirirsek, makroangiopatiler diyabetik insanların %65-70 oranında ölümlerin nedenidir.

Çalışmalar diyabetik hastalardaki aterosklerozun diyabetik olmayanlara göre daha yoğun ve hızlı geliştiğini göstermiştir. Diyabette, aort serebral ve alt ekstremitelerin periferik arterlerinde de ateroskleroz daha yaygın ve ciddidir. Ampute bacaklarda diz altındaki arterler ile ateroslerotik tıkaçıcı lezyonlar, diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre belirgin olarak daha yaygındır (20).

2.A.8. Diyabetik ayak

Diyabetik ayak, diyabetli hastalarda hastaneye yatışın en önemli nedenlerinden biri olup, yıllık sağlık giderleri 1 milyon doların üstünde olmaktadır. Diyabetes mellitus Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde alt ekstremitte amputasyonlarının %50'sine katkıda bulunmaktadır. Bacak amputasyonları için rölatif risk diyabetli hastalarda diyabetli olmayan kişilere oranla 40 kat fazladır. Bununla beraber, diyabetik amputasyonların %50'si birinci amputasyonu takiben ikinci kez amputasyona gitmektedir. Ayak ülseri, diyabetli hastaların %50'sini etkilemektedir, yıllık insidansı %3'dür ve ekstremitte kaybı için önemli bir risk faktörüdür.

Diyabetik ayak lezyonları, hastaneye yatış ve uzun süre yatak işgalinin en önemli nedenlerindedir. Diyabetik ayakta esas patolojik mekanizmalar iskemi, nöropati ve enfeksiyondur. Bu mekanizmalar doku nekrozu, ülserasyon ve gangrenle sonuçlanan bir dizi olaya eşlik eder (18).

Diyabetik hastalarda aterosklerotik tıkaçıcı lezyonlar histolojik olarak diyabetik olmayan hastalarda gelişen tıkaçıcı lezyonlara benzerlik göstermektedir, fakat insidansı ve gelişme hızı

diyabetik hastalarda daha fazladır. İyi perfüzyona sahip ayaklarda ülser gelişimine direnç daha fazladır ve eğer ülser oluşmuşsa uygun cerrahi ve medikal yaklaşımla komplikasyonsuz ve hızla bir iyileşme görülebilmektedir. Dolayısıyla diyabetik hastalarda kan dolaşımının sağlanması tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır (21).

DM'lu hastaların ayaklarındaki büyük damar ve mikrosirkülasyonlardaki değişiklikler, ayak ülserlerinin gelişiminde ve bu ülserlerin daha sonraki iyileşme ya da iyileşmemesinde ana role sahiptir (22).

Kronik ayak yaralarının etiyolojik anatomik karmaşıklığı ve yara iyileşmesinde objektif kantitatif yöntemlerin olmaması nedeniyle, diyabetik ayak yaralarında iyileşebilirliğin tahmini güçtür. Diyabetik ayağın özellikle ameliyat öncesinde değerlendirilmesinde pek çok yöntem kullanılmaktadır. Ayak nabız ölçümü, ayak bileği-brakial indeksi ve ayak parmak arter basınçları ölçümleri, anjiyografik yöntemler, doppler ultrasonografi tetkikleri konvansiyonel yöntemlerdir. Günümüzde distal vasküler yatağın değerlendirilmesinde anjiyografi altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak ayağın perfüzyonu hakkında kapiller seviyede bilgi veren yegane yöntem lokal transkutanöz parsiyel oksijen basıncı (TcPO₂) ölçümleridir. Tüm bu bahsedilen yöntemlerden, TcPO₂ ölçümleri hariç, ayağın fonksiyonel perfüzyonu hakkında net bir bilgi elde edilemez. TcPO₂ ölçümleri yalnız cilt perfüzyonu hakkında bilgi verirken, kemik, tendon ve kas gibi iskemiye daha hassas dokuların perfüzyonu hakkında bilgi vermemektedir (21,23,24).

2.A.9. Teknesyum 99m-Heksakis 2-metoksiisobutilisonitril (Sestamibi)

Tc-99m-sestamibi 1990 yılından bu yana yaygın olarak miyokard perfüzyon görüntüleme için nükleer tıpta kullanılan bir radyofarmasötiktir. Sestamibi, izonitriller denilen bir bileşik sınıfına aittir ve lipofilik katyonik bir bileşiktir (25). Literatürde, kardiyak uygulamalar dışında da Tc-99m-sestamibi kullanımının olduğu bildirilmiştir. Onkolojik uygulamalarda kullanımı olan Tc-99m-sestamibi'nin onkolojik uygulamalar dışında da (tiroid adenomu, paratiroid adenomu, pulmoner aktinomikozis, osteomyelit, Sudeck's atrofisi ve anevrizmal kemik kisti gibi) kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (26).

Pek çok çalışma heksakis (alkilizonitril) teknesyum kompleksinin hücrelerde uptake'inin diğer lipofilik katyonlara benzer şekilde mitokondri ve plazma membran potansiyellerine bağlı olduğunu göstermiştir. Negatif plazma membran potansiyeli ve rölatif yüksek mitokondri içerikli dokularda (kalp, karaciğer, böbrekler ve iskelet kas dokusu gibi) Tc-99m-sestamibi'nin biyodistribüsyonu bu şekilde açıklanır (26).

Tc-99m-sestamibi, pasif difüzyonla hücre membranından hücre içine geçerek %90 oranında hücrelerin mitokondrilerinde birikir. Hücredeki Tc-99m-sestamibi tutulumu perfüzyona, canlılığa ve mitokondriyal aktiviteye bağlıdır. Miyozit içerisinde Tc-99m-sestamibi negatif mitokondriyal yük gradiyentine bağlı olarak miyozit mitokondrisinde birikir. Miyozitte Tc-99m-sestamibi tutulabilmesi ve mitokondri içinde birikebilmesi ancak miyozit canlılığını sürdürüyorsa mümkündür (7,27).

Son zamanlarda, Tc-99m-sestamibi'nin iskelet kas perfüzyon ve metabolizmasının non-invaziv görüntülenmesi için uygun bir radyofarmasötik olduğu bulundu. Tc-99m-sestamibi'nin hücresel ve tutulumu sadece bölgesel kan akımıyla değil, mitokondriyal metabolik durumlar ve metabolik canlılıkla da ilişkilidir (28).

Tc-99m-sestamibi periferik arter hastalığı ve başka bir kas hastalığı olan hastalarda iskelet kas perfüzyonunu değerlendirmek için de kullanılmıştır (29-31).

Tc99m-sestamibi'nin vücutta normal dağılımı intravenöz enjeksiyonu takiben tükürük bezi, tiroid, kalp, karaciğer, barsak, böbrek ve mesanede hızlıca görülür. Normal dokulardan hızlıca washout olduğu görülürken, tümör varlığında gecikmiş washout olur ve enjeksiyondan 2-3 saat sonra fokal uptake olarak görülebilir. Bu uptake genellikle iskelet kasında da görülür ve egzersizle artar (28).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Nisan 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başvuran ve herhangi bir nedenle miyokard perfüzyon sintigrafisi istenen hastalardan uygun olan toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (2007/143 sayılı onay). Miyokard perfüzyon sintigrafisi için Nükleer Tıp'a gönderilen ve miyokard perfüzyonu normal olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tip 2 DM'li 32 hasta, hasta grubunu, diyabetik olmayan 28 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Tüm hastalarda demografik veriler, sistemik hastalıklar, operasyon ve travma öyküsü, kullanılan ilaçlar ve kladikasyo intermittan sorgulandı.

Bilinen periferik damar hastalığı olan, dekompanse kalp yetmezliği olan, herhangi bir nedenle ekstremitte travması veya operasyonu geçirmiş olan, kladikasyo intermittans olan, hamile veya hamilelik şüphesi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

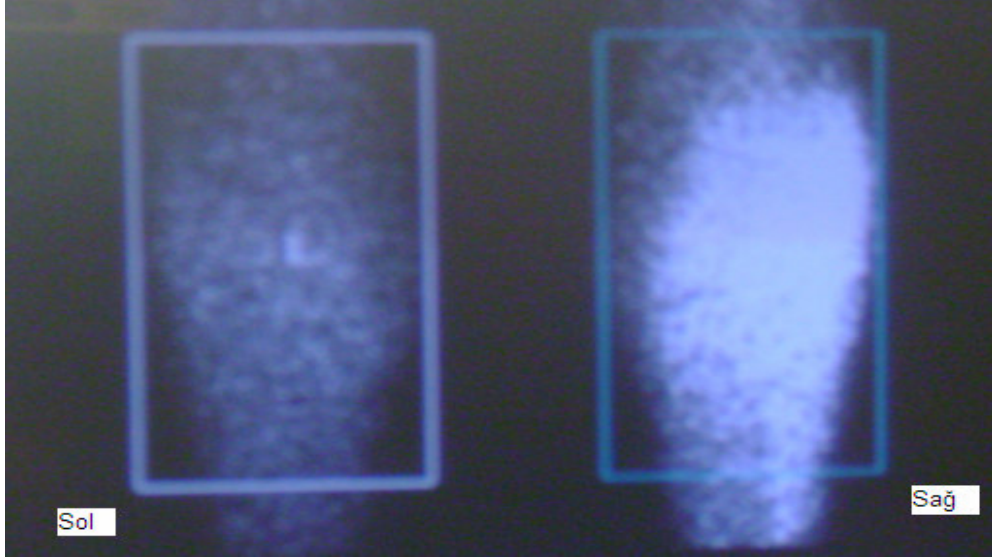
Tip 2 DM tanısı Amerikan Diyabet Derneği'nin tanı kriterlerine göre (açlık kan şekerinin 126 mg/dl ve üzerinde olması veya OGTT'de 2. saat kan şekerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması) ile konuldu.

Tüm hastalarda total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile DM'li hastalarda hemoglobin A1c düzeyleri çalışmadan önce ölçüldü.

3.1. Tc-99m-sestamibi ile bacak görüntüleme

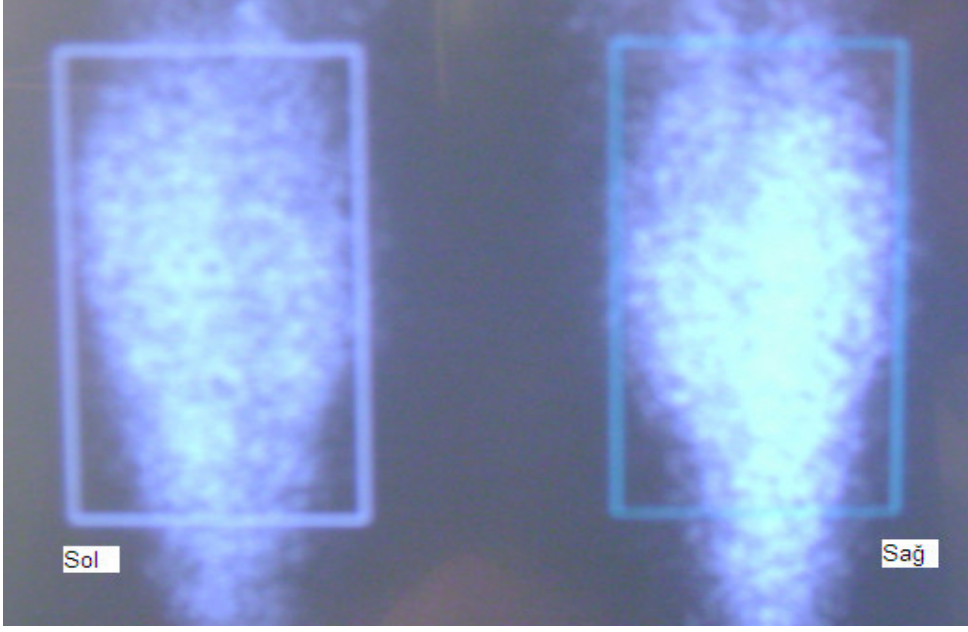
Tüm hastalara testin amacı ve nasıl uygulanacağı anlatıldı. Hastalara Tc-99m-sestamibi enjeksiyonundan önce, oturur pozisyonda sağ ayaklarına 30 defa maksimum dorsal ve plantar fleksiyon yaptırıldı.

Tc-99m perteknetat ve sestamibi (Mon.mibi.kit.Türkiye) aseptik olarak bağlanarak Tc-99m-sestamibi elde edildi. İşaretlenmiş kit 6 saat içerisinde kullanıldı. Hastalara 300 MBq Tc-99m-sestamibi antekubital venden enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası hastaların 30 defa daha sağ



ayaklarına maksimum dorsal ve plantar fleksiyon yapması sağlandı. Enjeksiyondan 10 dakika sonra her iki baldırdan 5 dakika posterior planar görüntü alındı. Bacağın dorsal ve plantar fleksor kasları baldırda bulunmaktadır. Görüntüleme, düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu paralel kollimatör takılı tek dedektörlü bir gama kamera sistemi (Picker, PRISM XP 1500 model) kullanılarak yapıldı. Gamma kamera Tc-99m'in enerji piki olan 140 keV fotopike ayarlandıktan sonra %20 pencere açıklığı sağlandı. Hastalar sırt üstü pozisyonda yatırılarak her iki baldır görüntüleme alanına girecek şekilde 5 dakikalık posterior statik görüntü alındı. Statik görüntüleme 256x256 matrikste kaydedildi (Şekil 1,2).

Şekil 1: Diyabetik olmayan bir kontrol hastasının her iki bacak posterior planar görüntüleri. Hastanın perfüzyon rezervi %101.10.



Şekil 2: Diyabetik bir hastanın her iki bacağına posterior planar görüntüleri. Hastanın perfüzyon rezervi % 17.45.

3.2. Perfüzyon rezervinin hesaplanması

Tüm hastaların sağ ayaklarına enjeksiyondan önce ve sonra maksimum dorsal ve plantar fleksiyon yaptırıldı. Daha sonra her iki baldırdan 5 dakikalık statik görüntüler alındı. Elde edilen görüntüler üzerine ilgi alanları çizilerek toplam sayımlar hesaplandı. Egzersiz yaptırılan sağ baldır görüntüsü üzerine çizilen ilgi alanı (Region of interest=ROI)'ndan elde edilen toplam sayımdan, istirahat görüntüsü olan sol baldır görüntüsü üzerine çizilen ROI'den elde edilen toplam sayımın çıkarılmasından elde edilen sonucun, istirahat baldır sayımı olan sol baldırdan elde edilen toplam sayıma bölümünün yüz ile çarpılması sonucu perfüzyon rezervi (PR) % olarak hesaplandı (32,33), (Tablo 1ve 2)

$$\text{Perfüzyon rezervi (\%)} = \frac{\text{Egzersiz baldır sayımı} - \text{İstirahat baldır sayımı}}{\text{İstirahat baldır sayımı}} \times 100$$

3.3. İstatistiksel yöntem

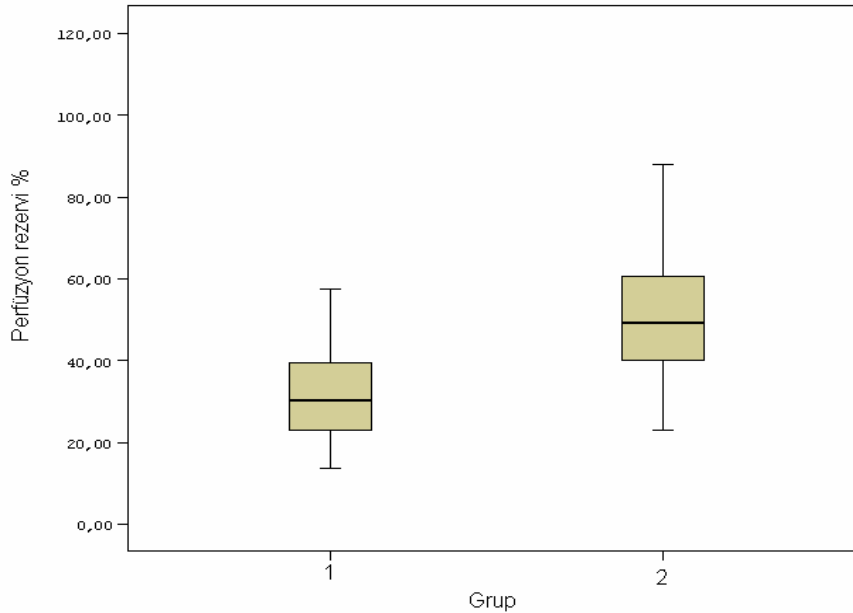
Tüm istatistiksel analizler “SPSS for windows 13.0” (SPSS Inc. Chicago, IL USA) istatistiksel programı kullanılarak yapıldı. Varsayımları yerine getirenlerde parametrik test olan “bağımsız gruplarda T testi”, varsayımları yerine getirmeyenlerde ise non-parametrik test olan “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. Korelasyon analizi, Pearson’un korelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için P değerinin < 0.05 olması şartı arandı.

4. BULGULAR

Çalışmada miyokard perfüzyon sintigrafisi istenen 32 Tip 2 DM'lu hasta hasta grubunu, nondiyabetik 28 hasta kontrol grubunu oluşturdu.

Tip 2 DM'lu hastaların yaş ortalaması 56.6 ± 9.6 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 52.7 ± 11.7 yıl idi. Tip 2 DM'li hasta grubunun perfüzyon rezervi ortalama $\%31.4 \pm 11.6$, kontrol grubunun perfüzyon rezervi $\%53.2 \pm 18.35$ olarak hesaplandı (Şekil 3). Diyabet süresi ortalama 5.7 ± 5.3 (1-23) yıldır. Vücut kitle indeksi (VKİ) DM grubunda ortalama 31.1 ± 5.3 kg/m^2 , kontrol grubunda 28.7 ± 5.0 kg/m^2 idi (Tablo 3,4 ve 5). İki grup arasında ortalama PR yönünden Tip 2 DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüklük vardı ($P < 0.05$). Perfüzyon rezervi ile DM süresi ve Hb A1c arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Gruplar arasında laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında total kolesterol DM grubunda 206.1 ± 39.5 mg/dl, kontrol grubunda 187.5 ± 33.4 mg/dl idi. DM grubunda Hb A1c düzeyi ortalama $\%7.5 \pm 1.2$ idi. DM süresi ile Hb A1c arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı. DM grubunda HDL kolesterol düzeyi ortalama 43.1 ± 8.1 mg/dl, kontrol grubunda 40.1 ± 7.5 idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). DM grubunda LDL kolesterol düzeyi ortalama 128.0 ± 28.3 mg/dl, kontrol grubunda 117.4 ± 34.2 mg/dl idi.



Şekil 3. Diyabetik hasta grubu ve diyabetik olmayan kontrol grubunun ortalama perfüzyon rezervleri.

5. TABLOLAR

Tablo 1. Tip 2 DM’li hasta grubunun egzersiz (sağ bacak) ve istirahat (sol bacak) toplam sayımları ve perfüzyon rezerv (PR)’leri

Hasta	Egzersiz sayımı (Sağ bacak)	İstirahat sayımı (Sol bacak)	PR (%)
1	115251	87607	31.55
2	95977	83794	14.53
3	50621	40191	25.95
4	26433	22258	30.00
5	56417	49635	13.66
6	41473	27778	49.30
7	42039	34273	22.60
8	20415	15909	28.32
9	109941	77857	40.00
10	34604	25148	37.68
11	60122	45208	32.98
12	47801	35748	33.71
13	64953	51852	25.26
14	86345	72331	51.27
15	67107	54464	23.21
16	73026	52564	38.92
17	95360	80148	18.97
18	55261	35083	57.51
19	83635	55052	51.92
20	17030	12607	35.08
21	99467	83170	19.59
22	124371	87843	41.58
23	94306	80294	17.45
24	124552	98981	25.83
25	159787	108685	47.01
26	114569	100633	13.14
27	62856	50384	24.75
28	95828	74767	28.16
29	43136	35260	22.33
30	66268	50460	31.32
31	86123	65810	30.86
32	72600	51816	40.11
Ortalama	74614.81±33751.42	57737.81±26060.81	31.41±11.66

İstirahat sayımı: Sol baldır bölgesinden elde edilen sayımlar.

Egzersiz sayımı: Egzersiz yaptırılan sağ baldır bölgesinden elde edilen sayımlar

Tablo 2. Diyabetik olmayan kontrol grubunun egzersiz ve istirahat sayımları ve perfüzyon rezerv (PR)'leri

Hasta	Egzersiz sayımı (Sağ bacak)	İstirahat sayımı (Sol bacak)	PR (%)
1	92268	45881	101.10
2	25961	20290	27.95
3	78507	49813	57.60
4	137233	102249	34.21
5	59398	40730	45.83
6	88002	50625	73.83
7	98670	69046	42.90
8	75261	40056	87.88
9	96422	60825	58.50
10	123522	83073	48.69
11	104431	70386	48.36
12	86404	49535	74.43
13	110503	82512	33.92
14	146618	105909	38.43
15	40195	25910	55.13
16	98445	64823	51.86
17	103068	69046	49.27
18	161406	109391	47.54
19	79639	64826	22.85
20	3287	2071	58.72
21	20618	14936	38.04
22	83197	44889	85.33
23	98953	64131	54.29
24	28305	19007	48.92
25	87222	53619	62.66
26	104625	73742	41.87
27	96218	70473	36.53
28	82164	50286	63.39
Ortalama	86090.79±36919.57	57074.29±26670.09	53.22±18.35

İstirahat sayımı: Sol baldır bölgesinden elde edilen sayımlar.

Egzersiz sayımı: Egzersiz yaptırılan sağ baldır bölgesinden elde edilen sayımlar

Tablo 3. Tip 2 DM’li hasta grubunun demografik ve laboratuvar verileri

Hasta	Yaş	Cins	DM süresi Yıl	VKİ	Hb A1c	Total kolesterol	LDL	HDL
1	66	E	3	29	8.1	149	90	40
2	63	K	3	22	5.2	258	160	33
3	39	K	1	22	5.9	169	107	49
4	42	K	5	30	8.1	207	126	45
5	46	K	6	35	9.7	237	166	57
6	55	K	1	43	6.8	180	93	32
7	37	E	2	25	7.6	284	112	75
8	66	E	20	28	8.7	222	171	41
9	62	K	1	28	7.4	204	140	40
10	70	K	1	40	6.8	172	91	43
11	54	K	10	28	9.8	163	93	41
12	59	K	23	24	10.7	207	132	50
13	70	K	2	33	8.2	249	153	40
14	54	K	2	32	5.9	212	108	54
15	55	E	1	25	8.4	189	110	47
16	77	E	3	23	8.6	210	150	40
17	51	K	3	35	7.8	200	130	40
18	61	K	5	30	7.3	210	140	45
19	54	K	5	38	7.2	290	213	45
20	58	K	12	32	8.3	298	150	34
21	65	K	10	33	8.1	228	149	37
22	68	K	1	31	7.9	169	109	41
23	58	K	3	39	8.2	200	130	40
24	52	K	1	33	7.4	214	136	42
25	59	E	4	28	6.8	131	80	32
26	60	K	6	35	6.8	177	97	38
27	55	K	1	33	7.8	225	128	40
28	61	E	4	30	6.8	179	110	40
29	38	K	3	33	5.1	202	137	48
30	45	K	8	29	6.5	173	109	41
31	57	K	4	32	7.3	196	130	40
32	56	E	6	28	6.5	202	120	50

DM: Diyabetes mellitus VKİ: Vücut kitle indeksi.

Hb A1c: Hemoglobin A1c.

LDL: (“Low density lipoprotein”): Düşük dansiteli lipoprotein.

HDL: (“High density lipoprotein”): Yüksek dansiteli lipoprotein.

Tablo 4. Kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri

Hasta	Yaş	Cins	VKİ	Total kolesterol	LDL	HDL
1	54	E	28	164	74	28
2	44	K	29	170	110	45
3	27	E	26	176	115	48
4	50	K	41	202	190	30
5	53	E	23	168	121	28
6	46	K	41	169	103	42
7	57	E	27	200	120	40
8	84	K	21	185	106	40
9	53	K	34	216	98	44
10	44	K	33	157	89	46
11	74	E	28	166	104	39
12	61	E	27	206	150	30
13	47	K	31	186	92	34
14	55	E	27	233	156	44
15	54	E	25	210	130	45
16	45	E	28	190	110	40
17	43	E	26	134	85	31
18	42	E	26	195	120	45
19	57	K	30	222	162	35
20	36	K	25	174	77	52
21	54	K	28	271	190	33
22	44	E	26	190	130	45
23	55	K	33	200	120	40
24	55	E	28	171	121	37
25	56	K	26	228	152	41
26	75	E	28	202	125	50
27	64	E	29	175	109	57
28	49	E	27	91	29	26

VKİ: Vücut kitle indeksi. LDL: (“Low density lipoprotein”): Düşük dansiteli lipoprotein.HDL: (“High density lipoprotein”): Yüksek dansiteli lipoprotein.

Tablo 5. Grupların karakteristikleri ve ortalama perfüzyon rezerv değerleri

	Diyabetik grup (32 hasta)	Kontrol grubu (28 hasta)	P
Perfüzyon rezervi (%)	31.41±11.66	53.22±18.35	0.00
Yaş	56.66±9.62	52.79±11.75	0.17
VKI	31.13±11.66	28.79±5.06	0.09
DM süresi (yıl)	5.75±5.34	–	
Hb A1c (%)	7.55±1.23	–	
Total kolesterol	206.13±39.51	187.54±33.46	0.56
LDL	128.09±28.39	117.43±34.21	0.19
HDL	43.13±8.24	40.14±7.59	0.15

Değerler ortalama ± S.S. olarak verilmiştir, en küçük ve en büyük değerler parantez içerisinde gösterilmiştir. Hb A1c: Hemoglobin A1c.

DM: Diyabetes mellitus.

VKI: Vücut kitle indeksi.

LDL: (“Low density lipoprotein”): Düşük dansiteli lipoprotein.

HDL: (“High density lipoprotein”): Yüksek dansiteli lipoprotein.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Alt ekstremite arter hastalığı, diyabetli hastalarda, diyabetli olmayan hastalara göre daha sık görülür. Periferik damar hastalığını önleme ve tedavi aşamasındaki yeniliklere rağmen diyabet, bacak iskemisi ve ekstremite kaybına neden olan en önemli kardiyovasküler risk faktörüdür (18).

Genellikle, makrovasküler patolojiler klinik hikâye, fizik muayene, doppler USG ve anjiyografi ile kolayca tanınabilirler. Pletismografi, arteriyel kan basıncı, transkütanöz parsiyel oksijen basıncı ve transkütanöz parsiyel karbondioksit basıncı ölçümleri de kullanılmaktadır. Mikrovasküler patolojilerin araştırılmasında Doppler USG ve kapiller mikroskopi gibi çeşitli yöntemler kullanılmasına rağmen, klinik rutin pratikte yaygın olarak kullanılan altın standart bir yöntem yoktur (32,34).

Doppler USG alt ekstremitenin persistan hipoperfüzyonlarında oldukça faydalıdır. İnvazif olmayan bu test hastalar tarafından iyi tolere edilir, teknik olarak kolay uygulanır ve 20 dakikada sonuç alınabilir. Doppler USG kan akımının hız eğrisi ile damarların morfolojik komponentleri hakkında bilgi sağlar. Kan akım eğrisi anormallikleri, genellikle vasküler açıklığın anlamlı oranda azaldığı evrede ortaya çıkan önemli bacak hipoperfüzyonlarını ortaya çıkarır. Bununla beraber, diyabet varlığı bu testin kullanımını kısıtlayabilir. Doppler USG ile basınç ölçümleri diyabeti olmayan hastalarda arteriyel oklüzif hastalığın seviye ve derecesini gösterirken, diyabetli hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Bunun nedeni diyabetli hastalarda sık görülen ve damar duvarının orta tabakasında nonobstrüktif kalsifikasyonlarla karakterize medial arter kalsinozsidir (18,24,35).

Günümüzde distal vasküler yatağın değerlendirilmesinde anjiyografi altın standart olarak kabul edilmektedir (24). Son zamanlarda kontrast anjiyografi yerine manyetik rezonans (MR) anjiyografi, karbondioksit anjiyografi ve duplex scanning gibi görüntüleme yöntemlerine ilgi artmıştır. Özellikle diyabetli hastalarda alt ekstremite periferik arter hastalığının değerlendirilmesinde tüm infrapopliteal dolaşım görüntülenmelidir. Bunun için de dijital subtraction anjiyografi kullanılması distal damarların daha iyi görüntülenmesine olanak sağlar (18).

İnvazif olmayan angiografik anatomik görüntüleme yöntemleri olan MR anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi, alt ekstremite arteriyel hastalıklarının değerlendirilmesinde giderek artan oranda kullanılmaktadır. MR görüntüleme arteriyel ağacın 3 boyutlu olarak rekonstrüksiyonunu yapabilir. Tecrübesi olan merkezlerde yapılması güvenli ve efektif olarak kabul edilmiştir. Enstrüman yetersizliği, uzun tarama zamanı ve hasta hareketi,

ciddi kan akımı ve damar düzensizliği varlığının neden olduğu artefaktlar sebebiyle kullanımı kısıtlıdır.

Bilgisayarlı tomografi lezyonların boyutunu, yaygınlığını ve karakterini belirlemede ve endovasküler tedaviye aday hastaları belirlemede oldukça yararlıdır. Majanka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, %50'den fazla stenozu bulunan alt ekstremitte hastalığının değerlendirilmesinde multidedektör BT anjiografinin sensitivitesi %92, spesifitesi %93 olarak bulunmuştur (36).

Diyabetik hastalarda bacak perfüzyonunu değerlendirmede transkutanöz parsiyel oksijen basıncı (TcPO₂), transkutanöz parsiyel karbondioksit basıncı (TcPCO₂), ayak bileği brakial basınç indeksi, ayak parmağı brakial basınç indeksi ve ayak parmak basınç ölçümleri de kullanılmaktadır (34). Bölgesel transkutanöz oksimetri (TcPO₂, TcPCO₂) ölçümleri medial kalsinozisten etkilenmez (18). Stratum korneuma gecen oksijen miktarını gösteren TcPO₂ ölçümü doku perfüzyonunun ve canlılığının saptanması için oldukça faydalıdır.

Dooplerli pnömotik kaf oklüzyon metodu kullanılarak ayak parmağı brakial basınç indeksi hesaplanır. Williams ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (34), nondiyabetik arteriel hastalığı olan hastalarda egzersiz sonrası ayak parmak basınçlarında ve ayak parmağı brakial basınç indeksinde artış olduğunu, fakat diyabetli grupta ayak parmak basınçlarında ve ayak parmağı brakial basınç indekslerinde bu artışın olmadığını saptamışlardır. Ayrıca yine aynı çalışmada diyabetli gruptaki hastalarda TcPO₂ basıncında artış ve arteriyel hastalığı olan diyabetik ve/veya nondiyabetik tüm hastaların TcPCO₂ basınçlarında azalma olduğunu göstermişlerdir.

Tc-99m-sestamibi periferik arter hastalıklarının sintigrafik olarak değerlendirilmesinde kullanılan radyofarmasötik bir ajandır. Tc-99m-sestamibi hücrede mitokondri içerisinde anyonik proteinlere bağlanır ve mitokondride birikir. Tc-99m-sestamibi bölgesel kan akımı ile orantılı olarak dokularda birikir ve hücrelerde tutulumu mitokondriyel aktiviteye ve hücre canlılığına bağlıdır. Bacak perfüzyon rezerv indeksi ölçümü, bacak perfüzyonunun kantitatif hesaplanmasında kullanılan invazif olmayan sintigrafik bir yöntemdir. Bizde çalışmamızda Tip 2 DM'li hastalarda bacak perfüzyon rezervini hesaplayarak periferik vasküler hastalığın varlığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda egzersiz sonrası diyabetik hastaların bacak perfüzyon rezerv indekslerindeki artışın (ortalama %31.41), kontrol grubunu oluşturan nondiyabetik hastaların bacaklarındaki perfüzyon rezerv indekslerindeki artıştan (ortalama %53.22) anlamlı oranda düşük olduğunu saptadık. Egzersiz kaslardaki damarlarda rezistansın azalmasına neden olur ve kaslarda selektif biçimde kan akımını artırır. Diyabetik hastalardaki bu değişiklikler bacadaki makro ve mikrovasküler hemodinamik bozukluklar ile ilişkili olabilir (34).

Tip 2 diyabetli hastalarda yüksek Hb A1c seviyeleri ve periferik arter hastalığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Literatürde birçok çalışmada diyabetik hastalarda yüksek Hb A1c seviyeleri ile periferik arter hastalığı arasında anlamlı ilişkinin olduğu gösterilmiştir (32,33) Aronow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (37), periferik arter hastalığı olan diyabetli hastalarda Hb A1c seviyeleri ile periferik arter hastalığının şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. Biz çalışmamızda Hb A1c seviyeleri ile diyabetik hastaların PR'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Bunun nedeni bizim çalışmamızda periferik arter hastalığının semptom ve bulgularının olduğu hastaların çalışmaya alınmamış olması olabilir.

Alt ekstremitte dolaşım anormalliklerini araştırmak için birkaç sintigrafik metod kullanılmıştır. Bunların başlıcaları klerens test veya uptake çalışmalarıdır. Klerens test ve uptake çalışmaları, radyoaktif sodyum ve Xenon-133 kullanılarak yapılmıştır. Klerens testleri kan akımının kantitatif ölçümünde sıklıkla kullanılmıştır. Anlamlı sonuçlar birçok çalışmada bildirilmişse de, klerens test ve uptake çalışmaları rutinde kullanılmamaktadır (32). İskelet kasının perfüzyon sintigrafisi, mikrodolaşım seviyesinde (gerçekte hücresele seviyede) alt ekstremitte perfüzyonunun değerlendirilmesine olanak sağlar (35). Piwnica-Worms ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (38), düşük düzeyde aterosklerotik hasar olan hastalarda kalça ve baldır bölgesinde doppler kan akım spectrumunda ultrasonografik anormallik görülmemiş olmasına rağmen, radyofarmasötik (Tc-99m Sestamibi) uptake'inde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Mikrosirkülasyondaki hasar veya arteriyel endoteldeki disfonksiyon ve/veya miyozit metabolizması anormallikleri, Tc-99m sestamibi uptakeindeki azalmanın olası sebepleridir. Bu faktörler hücrelerin membran potansiyellerinin değişmesi nedeniyle miyozit stoplazma ve mitokondrisinde Tc-99m-sestamibi uptake'ini etkiler. Alt ekstremitte arterlerinin değerlendirilmesinde perfüzyon sintigrafisinin anjiyografi gibi daha invaziv prosedürlerden önce kullanılması faydalı olabilir (39). Tip 2 diyabetik hastalarda perfüzyon rezervi kullanılarak periferik vasküler hastalığın araştırılması amacıyla yapılmış çalışmalar vardır. Çelen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (32), perfüzyon rezervi için Tc-99m sestamibi kullanılmış ve diyabetik hastalarda PR'nin diyabetik olmayan hastaların PR ile karşılaştırılmasında, diyabetik hastalarda PR'nin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Lina ve arkadaşlarının yaptığı ve PR için Talyum-201 kullanılan çalışmada diyabetik hastalardaki PR'nin diyabetik olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (33). Biz de çalışmamızda PR'nin diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. Perfüzyon rezervinde arteriyel dilatasyon ve kapiller permeabilite önemli faktörlerdir. Diyabetiklerde, vazküler dilatasyon ve permeabilite

kapiller bazal membran kalınlaşmasına bağlı olarak azalmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda olduğu gibi tip 2 diyabetik hastalarda PR'de azalma beklenen bir sonuçtur.

Literatürde yapılan çalışmalarda PR ile diyabetes mellitus süresi ve VKİ arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir (32,33). Biz de çalışmamızda PR ile DM süresi ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Bizim çalışmamızda periferik damar hastalığı yönünden asemptomatik olan diyabetik hastalarda hesaplanan PR ile diyabetik olmayan hastalardaki PR arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bununla birlikte her iki gruptaki bazı değerler arasında overlapping gözlenmiştir. Diyabetik hastalardaki yüksek PR değerlerinin periferik vasküler hastalık yönünden iyi bir prognostik gösterge olacağı, düşük PR değerinin ise gelecekte ortaya çıkması muhtemel periferik vasküler hastalığı gösterebileceği düşünülmektedir. Bu amaçla prospektif çalışmaların yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, alt ekstremitte PR objektif ve invazif olmayan bir yöntem olan Tc-99m sestamibi sintigrafisi kullanılarak hesaplanabilir. Bu yöntem ile tip 2 diyabetik hastalarda alt ekstremitte PR'ndeki bir azalma ortaya çıkarabilir. Çalışmamız tip 2 diyabetik hastalarda alt ekstremitte perfüzyon rezervinin azaldığını göstermektedir. Bu yöntemin diyabetik hastalarda ve diğer vasküler patolojilerde semptom ve klinik bulguların gelişmesinden önce erken tanı ve mikroanjiopatinin patofizyolojisinin araştırılması için faydalı bir metod olduğu kanıtlanmıştır.

7.ÖZET

Bugün dünyada prevalansı en yüksek hastalıklardan olan ve en ağır komplikasyonlarla seyreden diyabetes mellitus, erken tanı konulması gereken hastalıkların başında gelir. Diyabetin kronik (dejeneratif) komplikasyonlarından olan periferik damar hastalığı oldukça sık görülmektedir. Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümeni daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adı verilir. Ateroskleroz diyabetik makroanjiopatinin ortaya çıkmasını daha da hızlandırır. Duyu ve motor nöropati, kapiller bazal membran kalınlaşması, nörojenik inflamatuvar cevabın kaybı ve endotel anormallikleri, ayak damarlarındaki tıkanıklıktan sorumludur. Diyabetik ayakta bazal membran kalınlaşması, teorik olarak lökosit göçünü bozmakta ve yaralanmayı takiben hiperemik cevaba neden olmaktadır. Bu durum diyabetik ayağın enfeksiyona yatkınlığını artırabilir. İskemi doğru tanımlanmazsa enfeksiyon ve nöropati doğru tedavi edilmezse, diyabetik ayak tedavisinde başarılı olunamaz.

Diyabetik ayak lezyonları, hastaneye yatış ve uzun süre yatak işgalinin en önemli nedenlerindedir. Periferik damar hastalığını önleme ve tedavi aşamasındaki yeniliklere rağmen diyabet, bacak iskemisi ve ekstremitte kaybına neden olan en önemli kardiyovasküler risk faktörüdür. İyi perfüzyona sahip ayaklarda ülser gelişimine direnç daha fazladır ve eğer ülser oluşmuşsa uygun cerrahi ve medikal yaklaşımla komplikasyonsuz ve hızla bir iyileşme görülebilmektedir. Dolayısıyla diyabetik hastalarda kan dolaşımının sağlanması tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda diyabeti olan ve olmayan hastalarda Tc-99m-sestamibi ile alt ekstremitede perfüzyon rezervini hesaplayarak, perfüzyon rezervinin diğer parametreler ile ilişkisini ve diyabetik olmayan hastaların perfüzyon rezervleri ile karşılaştırarak, diyabetik hastalarda periferik vasküler hastalığın varlığını araştırdık.

Çalışmaya, kliniğimize herhangi bir nedenle miyokard perfüzyon sintigrafisi istemi ile gelen 32 tip 2 diabetes mellituslu hasta, hasta grubunu, yaş ve cinsiyet ile uyumlu 28 nondiyabetik hasta kontrol grubunu oluşturacak şekilde toplam 60 hasta alındı.

Perfüzyon rezervi ile diyabetes mellitus süresi, Hb A1c ve diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Tip 2 DM grubunda perfüzyon rezervi ortalama $\% 31.4\pm 11.6$, kontrol grubunda $\% 53.2\pm 18.35$ idi. İki grup arasında PR ortalamalarına bakıldığında DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüklük vardı ($p<0.05$).

Sonuç olarak, alt ekstremitte PR objektif ve invazif olmayan bir yöntem olan Tc-99m-sestamibi sintigrafisi kullanılarak hesaplanabilir ve bu yöntem ile tip 2 diyabetik hastalarda alt

ekstremitte PR'ndeki azalma ortaya çıkarılabilir. Çalışmamız tip 2 diyabetik hastalarda alt ekstremitte perfüzyon rezervinin azaldığını göstermektedir. Bu yöntemin diyabetik hastalarda ve diğer vasküler patolojilerde semptom ve klinik bulgularının gelişmesinden önce vasküler hastalığın erken tanısında, mikro ve makroanjiopatinin patofizyolojisinin araştırılmasında faydalı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

8.ABSTRACT

The investigation of vascular pathologies in patients of lower limbs in type 2 diabetic patients using Tc-99m-sestamibi.

Diabetes mellitus (DM) is one of the most prevalent disease with severe complications worldwide and should be diagnosed as early as possible. Peripheral vascular disease, an important chronic degenerative complication of DM, is seen frequently. The involvement of the intima of the large and medium sized arteries and the resultant luminal narrowing is termed as atherosclerosis. Atherosclerosis also attenuates the development of diabetic microangiopathy. Thickening of the basement membrane, sensorial and the motor neuropathies, the loss of the neurogenic inflammatory response and endothelial abnormalities are all responsible from involvement of the vascular structures of the feet. Theoretically, the thickening of the basement membrane impairs the migration of leukocytes and results in hyperemic response to any injury. This may predispose the diabetic foot to the infections. Inaccurate detection of the limb ischemia and inappropriate treatment of infection and neuropathy eventually leads to the failure of the treatment of the diabetic foot.

Diabetic foot is one of the most important lesion for long hospital stay. Despite new treatment modalities for prevention and the treatment of peripheral vascular disease, DM is still the most important risk factor for the limb ischemia and eventually the loss of the extremity. The extremities with adequate perfusion are more resistant to the development of ulcers and even if the ulcer develops, healing is also more rapid with medical and surgical treatments. As a result, adequate perfusion is an important aspect of the management.

In our study, we aimed to study the presence of the peripheral vascular disease in both DM and non-diabetic patients by measuring the lower extremity perfusion reserve with Tc 99m-sestamibi.

Thirtytwo consecutive type 2 diabetic and twentyeight nondiabetic age- and sex-matched patients who were referred to our clinic for myocardial perfusion scintigraphy were enrolled in this study.

There were no significant between-group differences (diabetics versus non-diabetics) regarding the duration of diabetes, HbA1c and the other parameters ($p > 0.05$). The mean perfusion reserves in DM and control patients were $\% 31.4 \pm 11.4$ and $\% 53.2 \pm 18.35$ respectively and the difference between the groups were statistically significant ($p < 0.05$).

These data suggest that the perfusion reserves of the lower extremities of the diabetic patients are lower than the non-diabetic controls and the Tc-99m-sestamibi scintigraphy can be used as a valuable tool for the early diagnosis of the diabetic foot and the search for the pathophysiology of the micro and macroangiopathy.

8. KAYNAKLAR

1. Garber AJ: Diyabetes mellitus In: Internal Medicine, Mosby-Year Book, 1994, sayfa:1391-92.
2. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp dergisi* 2005;47:164-176.
3. Satman İ, Yılmaz MT, Dinçdağ N, “ve ark.” Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
4. King H, Rewers M, and WHO Dibetes Reporting Group. Global estimates for prevalance of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*,1993;16:157-77.
5. King H, Aubert RF, Heran WH. Global burden of diabetes. *Diabet Care* 1995;21:1414-31.
6. Koloğlu S. Diyabetes mellitus. Temel ve klinik endokrinoloji. 1. baskı. Medikal Network ve Nobel. Ankara 1996. Sayfa:367-386.
7. Yüğünt İ. Meme kanseri tanısında Tc-99m MIBI sintimammografisi. *Düzce Tıp Fakültesi Derg.* 2004;3:44-52.
8. Yılmaz M.T: Editörden Galenos aylık sağlık meslek dergisi 1997;1:3.
9. Hatemi H: Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel tıp dergisi* 1996;7:497-9.
10. Warran JH, Rich SS, Krolewski AS: Epidemiology and genetics of diabetes mellitus in: *Diabetes Mellitus*, Phyledelphia, 1994;201-5
11. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: *Diabetes and its management* 5th ed. Blackwell, 1996;3.
12. Gündoğdu S, Açıbay Ö. Tıp 2 diyabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel tıp dergisi* 1996;8:557-9.
13. Yenigün M. Mikro ve makroanjopatileer: Kardiovasküler diyabet. İ.Ü basım evi. 1997:150-222.
14. Yenigün M. Diyabetes Mellitusun geç komplikasyonları. Her yönüyle *Diabetes Mellitus*. Nobel Tıp kitabevi1995; Sayfa:546-84.
15. Alnaeb M E, Crabtree V P, Boutin A. Prospective assessment of lower-extremity periferal arterial disease in diabetic patients using a novel automated optical device. *Angiology*, 2007;58:579-85.
16. Step D W, Belin E J. Structural remodelling in the limb circulation: Impact of obesity and diabetes. *Microcirculation* 2007;14:311-6.

17. Kutzer-Ufer T. Pathophysiological mechanism of diabetic angiopathy. *J of Diabetes its Complications*. 2003;17:16-9.
18. Cameron M W, LoGerfo F W, LoGerfo A. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Boston,2005;1123-31.
19. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Predicting which patients will develop chronic critical leg ischemia. *Semin vasc surg* 1999;12:138-41.
20. Yenigün M, Yüksel A. Her yönüyle diabetes mellitus, 2. baskı. Nobel tıp kitapçevleri, 2001; Sayfa:655
21. Demir Y, Demir S, Gökçe Ç. Diyabetik Ayak: Fizyopatolojisi, tanısı ve rekonstrüksiyon öncesi tedavisinde güncel yaklaşımlar. *The medical journal of Kocatepe* 2004;5: 1-12.
22. Greenman R L, Panasyuk S, Wang X. Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot. *Lancet* 2005;366:1711-17.
23. Türkaslan T, Altıntaş M. Diyabetik ayak perfüzyon değerlendirmesi ve cerrahi sonuçlara etkisi. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg*. 2004;12:95-101.
24. Beşirli K, Şirin G, Köksal C. İnfranguinal periferik aterosklerotik arter hastalıklarında akım değerlendirmesinde anjiyografi ve renkli doppler ultrasonografinin karşılaştırılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*. 2004;12:259-61.
25. Crawford E S, Husain S S. (çeviri: Sari O) Nükleer kardiyak görüntüleme: Terminoloji ve görüntüleme tekniği.2007;Sayfa:8.
26. Maffioli L, Steens J, Pauwels E. Applications of 99mTc-sestamibi in oncology. *Tumori* 1996;82:12-21.
27. Schiepers C. Diagnostic nuclear medicine. In; Campisi R, Keng F J, Schelbert HR *Assessment of Myocardial Viability by Radionuclide Techniques*. 2nd Edition. Los Angeles: 2004;P: 39-54.
28. Sarıkaya A, Aygıt AC. Combined 99m-Tc-MDP bone SPECT and 99m-Tc sestamibi muscle SPECT for assessment of bone regrowth and free and muscle flap viability in an electrical burn of scalp. *Burns* 2003;29:385-8.
29. Top H, Sarıkaya A, Aygıt AC. Review of monitoring free muscle flap transfers in reconstructive surgery: Role of Tc-99m sestamibi scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2006;27:91-8.
30. Sarıkaya A, Ege T, Enver D. Assessment of digital ischemia and evaluation of response to therapy by Tc-99m sestamibi limb scintigraphy after local cooling of hand in patients with vasospastic Reynaud's syndrome. *Nucl Med Commun* 2004;25:207-11.

31. Sayman HB, Urgancıoğlu İ. Muscle perfusion with technetium-MIBI in lower extremity peripheral arterial diseases. *J Nucl Med* 1991;32:1700-3.
32. Celen Y.Z, Zincirkesen S, Akdemir I. Investigation of perfusion reserve using ⁹⁹Tc-MIBI in the lower limbs of diabetic patients. *Nuclear Medicine Communications*, 2000;21:817-822
33. Lina C-C, Dingb H-J, Chenc Y-W. Usefulness of thallium-201 muscle perfusion scan to investigate perfusionreserve in the lower limbs of Type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2004;18: 233–6.
34. Williams DT, Harding KG, Price PE. The influence of exercise on foot perfusion in diabetes. *Diabetic Med* 2007;24:1105–11.
35. Kusmierek J, Dabrowski J, Bienkiewicz M, Radionuclide assessment of lower limb perfusion using ^{99m}Tc-MIBI in early stages of atherosclerosis. *Nucl Med Review* 2006;9:18-23.
36. Majanka H, Heijenbrok K. Lower extremity arterial disease: Multidetector CT angiography-meta-analysis. *Radiology* 2007;245:433-9.
37. Aronow WS, Ahn C, Melvin B. Relation of increased hemoglobin A1c levels to severity of peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;99:1468 –9.
38. Piwnica-Worms D, Holman B. Noncardiac applications of hexakis Technetium-99m complexes. *J Nucl Med* 1990;31:1166-7.
39. Soyer H, Uslu I. A Patient with peripheral arterial stenosis diagnosed with ower extremity perfusion scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2007;32:458-9.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve tez çalıőmalarım da bana her konuda yardımcı olan ana bilim dalı baőkanı Doç. Dr. Oktay Sarı'ya en derin saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Nükleer tıp ihtisasım boyunca eğitimime katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Güngör Taőtekin'e, Uz. Dr. Mustafa Serdengeçti'ye, tezime yaptığı katkılarından dolayı Uz. Dr. Fatih Kara'ya, asistanlığım boyunca birlikte çalıőtıđım asistan arkadaşlarıma, tüm Nükleer tıp anabilim dalı çalıőanlarına , sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim eőim Nevin ve oğlum Efe'ye teşekkür ederim.