

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA
DİYASTOLİK DİSFONKSİYON VE
ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLE
SERUM BETA-2 MİKROGLOBÜLİN DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. GAFFAR KARADOĞAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Tarkan TEKTEN

AYDIN-2008

	İÇİNDEKİLER	SAYFA
I	ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	3
II	GİRİŞ ve AMAÇ.....	4-5
III	GENEL BİLGİLER..... Diyabetes Mellitus Beta 2 Mikroglobülin Ateroskleroz Diyastolik Disfonksiyon ve Ekokardiyografi Endotel Disfonksiyonu ve Tanı Yöntemleri	6-29
IV	MATERYAL ve METOD.....	30-34
V	BULGULAR	35-45
VI	TARTIŞMA.....	46-49
VII	SONUÇ.....	50
VIII	ÖZET..... Türkçe Özet İngilizce Özet	51-58
IX	KAYNAKLAR.....	59-67

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR (I)

Tıp Fakültesi öğrencisi olan birinin ileride uzmanlaşmak için istediği branşı seçmesinde etkili olan birçok faktör vardır, bu faktörlerden biri sizi etkileyen hocalar bir diğeri spesifik branşların konularıdır. Öğrencilik yıllarımdan en çok sevdiğim ders olan fizyolojiyi dahiliyenin içinde buldum. Daha sonra fizyoloji ile içiçe geçmiş tıp terminolojisi ile bezenmiş şiirler yazmaya başladım. Tıp fakültesini bitirirken iç hastalıkları ve kardiyoloji dışında tercihim olmadı. 1998 yılında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları bölümünü kazandığımda sevinçliydim, ama kardiyoloji bölümüne girememenin de burukluğunu da yaşadım. İç hastalıkları ihtisasımı daha sonra kardiyoloji ihtisası yapacağım hiç aklıma gelmeden devam ettirdim. İç hastalıkları uzmanı olan birinin yan dal yapmak için sarf ettiği çabayı tekrar TUS'a girerek gerçekleştirmeye karar verdim, bunun için önce askerlik hizmetini yapmam gerekiyordu. Eylül 2004'de Erzincan Asker Hastanesi'nde göreve başladığım gün subay ordu evinin bahçesinde TUS'a çalışmaya başladım, askerlik hizmetini bitirdiğimde Adnan Menderes Üniversitesi Kardiyoloji bölümünü kazandım. Böylece Tıp öğrencisiyken hayalim olan iki branşta da uzman olmaya çok yaklaştım. İkinci ihtisasa başlarken 1998 yılında yaşadığım 'acemilikten profesyonelliğe geçişin sancısını' yaşamadım, ama eşimin benim için Uludağ Üniversitesindeki akademik kariyerini bırakma sancısını yaşadım. Bu sebeple iç hastalıkları tezimin teşekkür bölümünde yazmış olduğum eşime dair 'Sevginin en yücesine layık olduğuna dair hislerimi' burada bir kez daha tekrarlamak istiyorum. Kardiyoloji ihtisası ile birlikte benim için yeniden bir öğrenme ve eğitim süreci başladı. Bu süreçte başta hocalarım olmak üzere asistan ve teknisyen arkadaşlarımla katkıları olmuştur. İhtisasım boyunca tıba dair görgü ve bilgimin artmasına katkısı olan Anabilim Dalı Başkanımız değerli tez hocam Doç Dr Tarkan Tekten'e; ayrıca değerli hocalarım Doç Dr Alper Onbaşılı ve Doç Dr Ceyhan Ceyhan'a içten teşekkür ederim. Kardiyovaküler hastalıklarda bizleri bilgi ve becerileriyle her zaman destekleyen Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine Prof.Dr.Berent Dişçigil'in şahsında teşekkür ederim. Ekokardiyografi konusunda bizlere tecrübelerini aktaran sonograf Öznur Şentürk'e ayrıca teşekkür ederim. Bununla birlikte tez çalışmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya AD başkanı Prof Dr Çiğdem Yenisey'e ve Radyoloji AD'den Doç Dr Kutsi Köseoğlu'na şükranlarımı sunarım. Anjiyografi ünitesi teknisyenlerinden Esat Mete Turan ve Ümit Afyoncu'ya, Efor laboratuvarı teknisyeni Aslı Kaynarca'ya bize verdikleri destekten ötürü şükranlarımı sunarım.

Dr. Gaffar KARADOĞAN, Aydın-2008

GİRİŞ ve AMAÇ (II)

Diyabetes Mellitus'un prevalansı dünyanın pek çok yerinde ve ülkemizde son iki dekatta dramatik bir biçimde artmıştır. Etyolojisinde genetik, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzı tercihlerinin yer aldığı, hiperglisemiyle seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (1-3). Ciddi makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Bunların en önemlileri kardiovasküler hastalıklar, nöropati, retinopati ve diyabetik nefropatidir (4).

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, ateroskerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirmektedir (5).

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (6). Endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Koroner damar yatağındaki aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca epikardial koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Fakat koroner endotel disfonksiyonunun teşhisi hem zor hem de girişimsel yöntemler gerektirmektedir. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulumu göz önüne alındığında, periferik arterlerden non-invazif yöntemlerle bakılması gerçeğe yakın bir bilgi vermektedir. Özellikle brakial arterin kolay ulaşılabilir yerleşimi, endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi için idealdir. Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, indirekt yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır (7-13).

Myokardiyal etkilenme kendini sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, diyastolik kalp yetersizliği veya sistolik kalp yetersizliği şeklinde gösterebilir. Özellikle myokard dokusundaki etkilenmeyi değerlendirmek için transtorasik ekokardiyografi çok değerli bir tanı metodu olarak kullanılmaktadır (14). Kliniğimizde Diyabetik hastalarda kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek için transtorasik ekokardiyografi tetkiki yaygın bir şekilde uygulanmaktadır.

Transtorasic ekokardiyografide hem M-Mode ve 2 boyut görüntüler hem de Doppler görüntüleme ile myokard fonksiyonlarına ilişkin önemli bilgiler edinilmektedir. Özellikle diyastolik sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede rutin bir uygulama olan mitral diyastolik akımın konvansiyonel pulsed wave (PW) Doppler ile incelenmesine ek olarak, önyük ve ardyükten bağımsız olması nedeni ile Doku Doppler görüntüleme (DDG) metodu da sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını belirlemede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Hiperglisemik doku hasarının mekanizmalarından biri proteinlerin ve lipoproteinlerin yapılarının bozularak ileri glikasyon ürünlerinin (AGE: Advanced Glycation End Product) oluşmasıdır (15). AGE etkilerinin en iyi örneklerinden biri uzun süreli kan şekeri eğilimini görmek için de kullanılan glikolize hemoglobindir, günümüzde çok sayıda AGE ürünü tanımlanmıştır, bu ürünlerden biri de Beta-2 mikroglobülin (16).

Günümüzde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (Beta 2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, Alfa-1 mikroglobulin ve Cystatin C) glomerüler filtrasyon hızının tam ve doğru belirlenmesinde filtrasyon markırı olarak, kreatinine üstünlüğü ve rutin kullanımı araştırma konusudur. Bunlardan Beta 2 mikroglobulin üzerine çalışmalar yoğunudur. Düşük molekül ağırlıklı proteinler glomerülden serbestçe filtre olur, nerdeyse tamamen reabsorbe olur ve proksimal tübülüste katabolize edilir (17). Hiperglisemik doku hasarını araştırmak için Beta-2 mikroglobülin düzeyinin araştırılması; renal fonksiyonları henüz bozulmamış olan, serum kreatinin düzeyi normal olan ve proteinüri saptanmayan diyabetik hastalarda bakılması doğru bir yaklaşım olacaktır

Biz bu çalışmada; Mikroalbuminüri saptanmayan ve serum kreatinin düzeyi normal olan Tip 2 Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu ve diyastolik disfonksiyon ile serum Beta 2 mikroglobülin seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER (III)

Diyabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. Diyabetes mellitus açlık hiperglisemisi ile ya da daha erken evrede glukoz tolerans bozukluğu ile karakterizedir. Diyabetes Mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı, görme kaybı, ketoasidoz veya hiperosmolar nonketotik koma, bazı durumlarda ise retinopati, nöropati, nefropati, kalp ve damar hastalıkları gibi uzun dönem komplikasyonları ile tanınır. Asemptomatik ya da hafif semptomlarla seyreden Diyabetes Mellitus hastaları ise çoğunlukla rutin tarama testleri ile tespit edilir. Günümüzde birçok diyabet formunun etyolojisi tespit edildiğinden, yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 1997’de önerilen klinik sınıflama, 1999’da WHO tarafından adapte edilmiş ve Diyabetes Mellitus’un klinik evre ve etyolojisine göre sınıflaması yapılmıştır.

Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (ADA, 1997)

I. Tip 1 diyabetes (B hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

A.İmmunolojik

B.İdiopatik

II. Tip 2 diyabetes (rölatif insülin eksikliği ve insülin direnci ya da insülin salınım defekti ile birlikte insülin direnci)

III. Diğer spesifik diyabet tipleri

B hücre fonksiyonunda genetik defektle karakterize

İnsülin etkisinde genetik defekt

Ekzokrin pankreas hastalıkları

Endokrinopatiler

İlaç yada diğer kimyasallara bağlı gelişenler

Enfeksiyonlar- konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki virus

İmmunolojik diyabetin az izlenen formları- anti insülin antikorları

Diyabetle ilişkilendirilen genetik sendromlar- Down sendromu

IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) (18,19)

Dünyada, 177 milyondan fazla Diyabetes Mellitus hastası olduğu tahmin edilmektedir. Dünya sağlık örgütünün (WHO) verilerine göre bu sayı 2025'te 300 milyona yükselecektir. Gelişmiş ülkelerin çoğunda ölüm nedenleri arasında dördüncüdür (20). Son 20 yılda çoğunluğu Tip 2 diyabet olmak üzere Diyabetes Mellitus prevalansında belirgin bir artış izlenmiştir. Günümüzde Tip 2 Diyabetes Mellitus epidemisinden bahsedilmeye başlanmıştır. Amerikada 1976- 1988 yılları arasında 40- 74 yaşlarındaki yetişkinlerdeki Diyabetes Mellitus prevalansı %11.4'ten %14.3'e yükselmiştir (20). Danimarkada 22 yıllık bir periyotta Diyabetes Mellitus prevalansında %38 artış izlendi (20). Avustralyada 1981 yılında yapılan tahmine göre %3.4 olması gereken Diyabetes Mellitus'lu hasta sayısı şu an nüfusun %7.5'i dir (20). Ülkemiz de ise 1997- 1998 yıllarında yapılan 'Türkiye Diyabetik Epidemiyoloji Çalışması (TÜDEP)'e göre, 20- 80 yaş grubu diyabet sıklığı %7.2, İGT %6.7, bilinmeyen (yeni)diyabet oranının ise yaklaşık %30 olduğu bulunmuştur (20). Artan obezite ve fizik aktivite azlığı nedeniyle Tip 2 Diyabetes Mellitus prevalansının daha hızlı artması beklenmektedir. Erkek ve kadında görülme sıklığı benzerdir fakat 60 yaşın üzerindeki erkeklerde sıklık bir miktar artmıştır. Diyabetes Mellitus prevalansı 20 yaş altında % 0.19 iken 20 yaş üzerinde % 8.6'ya yükselir. Diyabetes Mellitus insidansında belirgin coğrafik farklılıklar vardır. İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa sahiptirler. Bunlardan Finlandiya'nın insidansı yıllık 35/100.000 ile yüksek, Japonya ve Çin'in Tip 1 Diyabetes Mellitus insidansı 3/100 000 ile düşük, Kuzey Avrupa ve ABD'nin 8- 17/100.000 ile orta derecedir (2,3,20). Tip 2 Diyabetes Mellitus prevalansı ve (IGT) Pasifik adalarında yüksek, Hindistan ve ABD'de orta, Rusya ve Çin'de düşüktür. Bu değişkenlik genetik, davranışsal ve çevresel faktörlere bağlanmıştır. Diyabetes Mellitus prevalansı ayrıca ele alınan ülkenin farklı etnik gruplarında da değişkenlik gösterir (2, 3, 20).

Dünya Sağlık Örgütü ve National Diabetes Data Grup (NDDG) Diyabetes Mellitus'un tanı kriterlerini bazı verileri temel alarak belirlemiştir. Açlık glukoz değerleri spektrumu ve oral glukoz tolerans testine yanıtlar normal bireyler arasında değişkenlikler gösterir. Diyabet tanısı toplumdaki normal glisemi değerlerinden sapmaya göre değil diyabete spesifik komplikasyonların prevalansının artmaya başladığı hiperglisemi değerleri ele alınarak düzenlenmiştir (1).

Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı.) ile birlikte günün herhangi bir anındaki plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması

Açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl olması

Oral glukoz testi (OGTT-75 gr) sırasında 2. saatteki plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dL olması

Kriterlerinden en az birinin bulunması tanıyı koydurur.

Plazma açlık glukozu (FPG) ve postprandial glukoz (OGTT) değerleri birbirleriyle yüksek oranda koreledir fakat farklı metabolik kontroller altında oldukları ve biri normalken diğerinin anormal olabileceği bilinmelidir. Plazma açlık glukoz değeri 100 mg/dL üzerinde ise OGTT planlamak faydalıdır, çünkü tarama testlerinde diyabet tanısı konmamış hastaların %30'una 2 saatlik tokluk plazma glukozu değerleriyle diyabet tanısı konmuştur (1,3,18). Kişiler açlık ve tokluk değerlerine göre farklı sınıflara girdiğinde bunlardan daha anormal olan değer dikkate alınır.

Bozulmuş açlık glukoz (IFG) değerleri 110- 125 mg/dl olan hastaların %20'si diyabetik postbrandial 2.saat değerlerine sahiptir. İki saatlik kan glukozu değerleri mortalite, kalp damar hastalığı ve retinopati açısından açlık kan glukozu değerlerine göre daha iyi öngörü sağlar (1,3,18).

Glukoz toleransı açlık plazma glukoz (FPG) değerlerine göre 3 kategoriye ayrılır:

1. FPG < 100 mg/dL normaldir.
2. FPG ≥ 100 mg/dL ya da < 126 ile bozulmuş açlık glukozu (IFG)
3. FPG ≥ 126 mg/dL iken Diyabetes Mellitus tanısı konur.

IFG değeri IGT (bozulmuş glukoz toleransı) değeriyle kıyaslanabilir ve bu 75 gr lık oral glukoz yüklemesi sırasında 2. saatteki kan şekeri değeridir (140-200 mg/dL). Bozulmuş açlık glikozu ve IGT tanısı alan kişiler 5 yıl sonrasında %40 Tip 2 Diyabetes Mellitus geliştirme riski ve kardiovasküler hastalık riski taşırlar (1,3,18). Gözden geçirilen bu kriterler asemptomatik kişilerde Diyabetes Mellitus tanısı için FPG değerlerinin güvenilir olduğunu gösterir. Oral glukoz tolerans testi rutin uygulamada önerilmez. Diyabet tanısında idrarda glukoz tayininin, kanda HbA1c ölçümünün pek yeri yoktur. Tarama testi sonrası kesin tanı koymadan önce test tekrarı yapılmalıdır. Açlık plazma glukoz değeri normale döndüğü hallerde Diyabetes Mellitus tanısı değiştirilir (1,3,18).

HbA1'in β -zincirinin N-terminal(valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [-(1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır. HbA1c kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA1'in ~%80'ini oluşturur. Diyabette uzun dönem glisemik kontrolün takibinde en iyi test HbA1c'dir. Tüm hastalarda başlangıçta ve tedavi takibinde ölçülmelidir. HbA1c, son 2-3 ay içindeki ortalama kan glukozunun göstergesidir. İyi kontrol edilebilen (örn, tip 2 diyabetik hastalarda) yılda 2 kez yapılması yeterlidir. Tip 1 diyabetiklerde ise 3 ayda bir yapılmalıdır. Tedavi değişimde en iyi cevap 2-3 ay sonraki test sonucunda yansır. Sık test yaptırmanın yararı yoktur. HbA1c sonuçlarında küçük değişimler (~%0.5), ölçüm oynamalarından kaynaklanabilir ve %1 oynama ~35 mg/dl ortalama kan glukoz değişimine karşılık gelir (21).

Diyabetes Mellitus tanısında plazma glukoz düzeylerinin ölçümünün yanısıra glukolize hemoglobin (HbA1c) ve serum proteinlerinin (fruktozamin) ölçümleride önemlidir. HbA1c normalde total hemoglobinin %4-6 'sını teşkil eder ve kan glukozu uzun süre yüksek kalan diyabetlilerde bu değer yükselir. Glukolize hemoglobinlerin yarı ömrü, dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle glukohemoglobin, önceki 8-12 haftadaki kan glukoz durumunu yansıtır. Tablo 1'de HbA1c değerleri ile ortalama plazma glukozu arasındaki korelasyon görülmektedir.

Tablo 1: HbA1c değerleri ile ortalama plazma glukozu arasındaki korelasyon

HbA1c	Ortalama plazma glukozu	
	mg/dl	mmol/l
%		
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Toplumda en sık görülen Diyabetes Mellitus formudur. Monozigotik ikizlerdeki konkordansı %70- 90 olup, anne ve babası diyabetli olan bireylerdeki görülme riski %40 civarındadır (1,18,19). Poligenik ve multifaktöryel özellik gösterir. Protease ve calpain 10 genleri hispanik ve diğer bazı popülasyonlarda Tip 2 Diyabetes Mellitus ile ilişkilendirilmişlerdir (1,18,19). Tip 2 Diyabetes Mellitus insülin rezistansı, yetersiz insülin sekresyonu ve aşırı hepatik glukoz yapımı ile karakterizedir. Hastalığın erken evresinde pankreas B hücrelerinden insülin sekresyonunu artırır, böylece insülin rezistansına rağmen glukoz toleransı normal kalır. Ardından vücudun insülin rezistansını yenmek için gerekli hiperinsülinemik durumu sağlayamaması ile postprandial hiperglisemi gelişir. Sonunda insülin sekresyonunun iyice azalması ve karaciğerde glukoz sekresyonunun artması açlık kan glukozunu yükseltir. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve obezite birlikteliği sık görülür. Obezite insülin direncini artırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen obezite olmadan da Tip 2 Diyabetes Mellitus gelişir (1,18,19). İnsülin direnci, kilo verme, egzersiz ve farmakoterapiyle azaltılabilir. Tip 2 Diyabetes Mellitus yıllarca asemptomatik kalabilir. Bu sessiz dönemde hastaların makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riski artmıştır. Obezite, fiziksel aktivite azlığı, aile öyküsü ırk, hipertansiyon, kardiovasküler hastalık öyküsü, hiperlipidemi daha önce IFG yada IGT tanısı konması Tip 2 Diyabetes Mellitus gelişmesinde önemli risk faktörleridir. Tip 2 Diyabetes Mellitus’da inflamatuvar markırlardan CRP ve IL- 6 sıklıkla yüksektir (1,18,19).

DİABETES MELLİTUS’UN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Diyabetes Mellitusun kronik komplikasyonları vasküler (mikrovasküler ve makrovasküler) ve non-vasküler komplikasyonlar olarak 2 gruba ayrılır. Bu komplikasyonlar hastalığın ikinci dekatında belirginleşir. Tip 2 Diyabetes Mellitus uzun bir asemptomatik dönem olduğu için tanı anında komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Kronik hiperglisemi mikrovasküler komplikasyonların sebebidir. Makrovasküler komplikasyonlarla kronik komplikasyonlar arasındaki neden sonuç ilişkisi tam olarak kurulamamıştır fakat koroner damar hastalığı ve mortalite tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında 2- 4 kat artmıştır (1). Bu olaylar FPG, postprandial glukoz ve HbA1c değerleri ile korelasyon gösterir. Dislipidemi ve hipertansiyonda makrovasküler komplikasyonlarda önemli bir rol oynar (1).

Tablo 2- Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları (1)

I.Makrovasküler	II.Mikrovasküler
Koroner arter hastalığı	Nefropati
Periferik damar hastalığı	Makuler Ödem
Serebrovasküler hastalık	Duyusal-Motor Nöropati
Gastrointestinal (gastroparezi, daire)	Otonom Nöropati
Genitoüriner (üropati/ seksüel disfonksiyon)	Retinopati (proliferatif/ non proliferatif)
Dermatolojik	
İnfeksiyon	
Katarakt	
Glokom	

BETA-2 MİKROGLOBULİN

Beta 2 mikroglobulin (Beta 2 M) 1968 yılında Berggard ve arkadaşları tarafından, kronik kadmiyum zehirlenmesi olan veya doğumsal tübüler hastalığı bulunan kişilerin idrarından ayrıştırılmış bir polipeptiddir (22). Bu polipeptidin önce Peterson, sonra da Simithies ve Poulik tarafından incelenerek ortaya konulan aminoasid yapısının, IgG ve HLA antijenlerinin yapısı ile bazı sahalarda büyük benzerlikler içerdiği gösterilmiştir (23-25). Bu yapı benzerliğinden hareket edilerek yapılan biyogenetik çalışmalar, Beta 2 mikroglobülinin çekirdekli hücrelerin (özellikle lenfositlerin) membranlarında HLA antijenlerine bağlı olarak bulunduğunu göstermiştir (23,26,27). Nitekim 1974 yılında Von Somoren ve arkadaşları HLA antijenlerinin ağır zincirlerini kontrol eden genlerin 6. kromozomda yer aldıklarını bildirmesinden sonra, 1975 yılında da Goodfellow ve ark (28) Beta 2 mikroglobülin sentezini yönlendiren 15. kromozom üzerinde yer aldığını ortaya koydu. Her ne kadar bu bulgular HLA molekülünün iki polipeptidinin her birine bağlı olmayan genler tarafından kodlandığını gösterirse de, bu durum HLA molekülünün allogenik zincir genlerinin, Beta 2 mikroglobülin genleri ile kesin olarak ilişkili olduğunu göstermez.

Yapı olarak Beta 2 mikroglobülin 100 aminoasidden meydana gelen tek bir polipeptid zincirinden oluşmaktadır. 25. ve 81. sıralarda bulunan sistein aminoasitleri bir disülfür

köprüsü kurarak moleküle küresel bir yapı kazandırmaktadırlar (23-25). Molekül ağırlığı 11.800, sedimentasyon katsayısı 520w, molekül çapı da 16 Å (Stokes) olarak bulunmuştur (29).

Beta 2 mikroglobülin, insandaki tüm çekirdekli canlı hücrelerin membranlarında bulunmaktadır. Olgun eritrositlerde ise bu peptide rastlanılmamıştır. Membranlarındaki Beta 2 mikroglobülin düzeyi kriter olarak alındığında, T ve B lenfosit popülasyonları birbirlerinden ayırdedilemezler (30). Beta 2 mikroglobülinin, köken olarak başlıca lenfositlerden salındığını in vitro kültürlerde gösterilebilir. Bilhassa PHA gibi mitojenlerle uyarılmış kültürlerde, solüsyonun üstte yüzen kısmında, zamanla gittikçe artan oranda Beta 2 mikroglobülin toplandığı tesbit edilir (31). Kültür ortamındaki lenfoblastlar tarafından salınan protein yapısındaki maddelerin % 2 - 3 kadarını Beta 2 mikroglobülin oluşturmaktadır. Bu salınım, hücre siklusu süresince hemen hemen sabit olup, miktarları çok değişik olabilen immünglobülinlerden farklı olarak, kültüre alınan lenfosit klonuna göre büyük bir farklılık göstermez (30).

Myelomalı veya Burkitt lenfomalı hastalardan üretilen çok ender bazı klonların kültürlerinde Beta 2 mikroglobülin tesbit edilememiştir (32). Bu neoplazma oluşturan hücrelerin membranları ne Beta 2 mikroglobülin ne de HLA antijenleri taşımaktadırlar. Normal hücrelerle kıyaslandığında, tümöral hücrelerin kültürlerinden ortama salınan Beta 2 mikroglobülin miktarı belirgin olarak fazladır. Bu özellik bir tümör cinsinden diğerine de oldukça farklılık göstermektedir (30).

Beta 2 mikroglobülin, serumda olduğu gibi, hücre kültürlerinde de başlıca serbest monomerik şekilde, az miktarda da HLA antijenlerine ve diğer aynı büyüklükteki proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır (32). İşaretlenmiş antikolarla yapılan deneylerde Beta 2 mikroglobülin ve HLA antijen molekülleri arasındaki fiziksel bağın non-kovalan cinsten olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle, her iki molekül arasındaki yakın fizikokimyasal bağlantı ve morfolojik benzerlikler, bunların fonksiyonel açıdan da bir ortaklık bulundurabileceklerini düşündürmüştür. Spesifik olarak hazırlanmış anti-Beta 2 mikroglobülin antikoları kullanılarak yapılan immünobiyolojik çalışmalar, Beta 2 mikroglobülinin mikst lenfosit kültürü reaksiyonunu uyaran HLA-D antijenlerine bağlı olmadığını, yine rozet formasyonu veya lenfositlerin sitotoksik aktiviteleri üzerine de belirgin bir etkisinin bulunmadığını göstermektedir (32).

Beta 2 mikroglobülinin katobolizması hemen hemen sadece böbrekler yolu ile olur. Bütün düşük molekül ağırlıklı proteinler gibi Beta 2 mikroglobülinde, glomerül bazal membranı boyunca süzülür. Bu şekilde ultrafiltrata tamamen geçen Beta 2 mikroglobülin miktarı, sağlıklı normal bir kişide 80 -160 mg arasında değişmektedir. İdrarda çıkan miktar ise, 0,12-0,30 mg arasındadır. Bu da göstermektedir ki, ultrafiltrata geçen Beta 2 mikroglobülinin hemen hemen tama yakın miktardaki çok büyük bir kısım (% 99,9), proksimal tüp hücreleri tarafından emilerek, burada yıkılmaktadır (33). Böbrekteki bu metabolizma şekli, Bence-Jones proteini, lizozom, parathormon, alfa2 mikroglobülin gibi pekçok küçük molekül ağırlıklı protein için de benzer şekilde gerçekleşmektedir (32,34-36). Yeni doğanda Beta 2 mikroglobülinin plazma seviyesi 3mg/lt'dir. Erişkin yaşa gelinceye kadar düşme gösterir. Ergenlik döneminde geçici bir yükselik meydana gelir, daha sonra tekrar yavaş yavaş yükselmeye başlar. Bu yavaş yükselişin yaşla ilgisinin glomerüler filtrat azalması sonucu ortaya çıktığına inanılmaktadır. Normal plazma konsantrasyonu 0,8 -2,4 mg/lt.'dir. Erkek ve kadın arasından serum seviyesinde farklılık yoktur (35).

Beta 2 mikroglobülinin, normal olarak verilen sınırların üzerinde idrara geçmesi, ya tübüler seviyede geri emilim bozukluğunu, ya da plazmada artan Beta 2 mikroglobülin miktarının geri emilim eşiğini aştığını gösterir ki, son olarak bahsedilen bu nokta henüz hipotez aşamasındadır. Beta 2 mikroglobülinin fazla yapımı ve serumdaki yüksekliği, çeşitli sistem malignitelerinde, özellikle B tip lenfoid hücrelerin neoplastik hastalıklarında ve lenfopoetik sistemin aktivasyonu ile birlikte olan kronik inflamatuvar hastalıklarda gözlenmiştir (34,35). Kültüre alınan hücrelerde Beta 2 mikroglobülin yapımının incelenmesi, iki olasılığın bulunduğunu ortaya koymuştur. Birincisi, epitelyal veya mezanşimal kökenli neoplazik hücrelerde Beta 2 mikroglobülin yapımının normal hücrelere göre çok daha fazla olduğu, ikincisi de dolaşımdaki lenfositlerin, bir antijen veya mitojenle in vivo olarak uyarıldıktan sonra yüksek miktarlarda Beta 2 mikroglobülin sentezledikleri şeklindedir (37). Bilhassa tümör immünolojisinde, tümörün, gelişme evresinde immün sistemle olan savaşımı sonucu, bu sistemin aktivasyonu, yükselen Beta 2 mikroglobülin miktarından sorumlu tutulmaktadır. Bazı biyolojik sıvılardaki Beta 2 mikroglobülin artışı, bu proteinin lokal olarak yapımının artışına işaret edebilir. Bu şekilde Sjögren sendromunda tükürükteki, romatoid artritte sinovyal sıvıdaki, santral sinir sistemi lösemisinde beyin-omurilik sıvısındaki Beta 2 mikroglobülin artışı açıklanabilir (37). Tümöral gelişime maruz hastalarda yapılan klinik çalışmaların tümü, tümörün gelişimi ile Beta 2 mikroglobülin düzeyleri arasında bir ilişkinin

bulunabileceği üzerine kurulmuştur. Şimdiye kadar Beta 2 mikroglobulinin yüksek olarak bulunduğu lenfoproliferatif, myeloproliferatif, neoplastik ve kronik inflamatuvar hastalıklar yayınlanmıştır (38-42). Sonuç olarak Beta 2 mikroglobulinin bu gibi hastalıklarda, hastalığın organizmadaki yaygınlığını tahmin etmekte, uygulanan tedavinin etkinliğini monitorize etmede anlamlı bir tümör marker'ı ya da immünolojik marker olarak klinikte kullanılabileceğini göstermektedir.

Son zamanlarda glomerul filtrasyon hızı indikatörü olarak Beta 2 Mikroglobulin klerensinin kullanılmasına ilgi giderek artmaktadır. Plazma membranı Beta 2 Mikroglobulini çevredeki ekstraselüler sıvılara salar. Bu süreç yetişkinlerde düzenli olarak devam eder. Bundan dolayı Beta 2 Mikroglobulin düzeyleri normal kişilerde sabit olarak kalır. Ayrıca bu değerler erkeklerde ve kadınlarda değişmez. Beta 2 Mikroglobulin glomerüller tarafından kolayca filtre edilir. Yaklaşık % 99'u proksimal tubulden pinositoz yoluyla reabsorbe edilir. Serumdaki yükselmiş değerler artmış hücre değişimini gösterir. Bu yükseliş AIDS, multiple myelom gibi myelo ve lenfo proliferatif hastalıklarda görülür. Artmış idrar düzeyleri bu konsantrasyonun renal eşiği geçmesinden sonra görülür. Sentezinin artmadığı durumlarda artmış idrar Beta 2 Mikroglobulini proksimal tubüllerin reabsorbsiyon yeteneğinin bozulmasından olabilir. Bundan ötürü bu peptid GFR'yi izlemede kullanılabilir. Bu da glomeruler hastalıklardan başlıca tubuler proteinürinin markırlarından biridir. Yükselişler diyabetik nefropatinin geç ve orta evrelerinde görülebilir ve bundan ötürü renal transplantın durumunun incelenmesinde kullanılışlıdır. Çünkü diyalizle dolaşım atılamaz. Daha ileri olarak bazı çalışmalarda renal graft rejeksiyonlarında serum kreatinin değerlerinden daha önemli bir markır olduğu bulunmuştur. Çünkü bu zayıflamış kas kitlesiyle ve günlük atılımlarla değişmez. Bununla beraber Beta 2 Mikroglobulin asidik idrar örneklerinde kararsızdır, bu da güvenilir analizlerde problem gibi gözükmektedir. Beta 2 Mikroglobulin nefelometrik yöntemlerle ölçülebilir

Günümüzde düşük molekül ağırlıkla proteinlerin (Beta 2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, Alfa-1 mikroglobulin ve Cystatin C) glomerüler filtrasyon hızının tam ve doğru belirlenmesinde filtrasyon markırı olarak, kreatinine üstünlüğü ve rutin kullanımı araştırma konusudur. Bunlardan Beta 2 mikroglobulin ve Cystatin C üzerine çalışmalar yoğundur. Düşük molekül ağırlıklı proteinler glomerülden serbestçe filtre olur, nerdeyse tamamen reabsorbe olur ve proksimal tübülüste katabolize edilir (17).

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, grlme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirmektedirler. Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (5). Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteryel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar ateroskleroza erken dönemde teşhis etmemize yardımcı olabilir. Koroner damar yatağı en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum da subklinik dönemdeki teşhisi daha da önemli hale getirmektedir.

SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ BELİRLENMESİNDE EKOKARDİYOGRAFİ

Transtoraksik ekokardiyografi kolay uygulanabilir, teşhis ve takipte çok faydalı olan, tekrarlanabilir ve ucuz bir tetkiktir. Özellikle son yıllarda giderek yaygın kullanılan doku Doppler tekniğinin de eklenmesi ile diyastolik disfonksiyonların değerlendirilmesi daha kantitatif olarak yapılmaya başlanmıştır. Diyastolik fonksiyonları değerlendirmede konvansiyonel transmitral ve pulmoner ven pulsed wave (PW) Doppler akımlarının incelenmesi klasik metot olarak kabul edilmektedir (14).

Transmitral Akımın PW Doppler Analizi

İlk olarak yaklaşık 20 yıl önce Kitabatake tarafından transmitral akımın PW Doppler ile kaydı diyastolik fonksiyonları değerlendirmek amacı ile kullanılmaya başlanmıştır (43). Zaman içerisinde bu teknik yaygınlaşmış ve günümüzde ekokardiyografinin diyastolik fonksiyonları değerlendirmek açısından vazgeçilemez bir parçası olmuştur.

PW Doppler mitral akım paternini değerlendirmek açısından en uygun pozisyon Doppler dalgalarına paralel düşmesi nedeni ile apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüleridir. Kayıt esnasında alınan örnekleme volumn mitral liflet uçlarına denk gelen noktadan alınması önerilmektedir.

Mitral akımın PW Doppler analizinde 4 klasik periyot izlenmektedir, bu periyotlar sırasıyla izovolümetrik relaksasyon periyodu, hızlı doluş periyodu, diyastasis, atriyal katkı'dır (14).

1. İzovolümetrik Relaksasyon Periyodu (İVRZ)

Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir ve PW Doppler kaydı ile aort ileri akımının bittiği noktadan mitral diyastolik akımın başladığı nokta arası olarak belirlenir. Aort kapağının kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili olan bütün faktörlerden etkilenir.

İVRZ için 50 yaş altındaki kişilerde 65-90 msn ve 50 yaş ve üstü kişilerde 70-110 msn arası değerler normal kabul edilir. Diyastolik disfonksiyonda sol atriyal doluş basıncı artmadan ve E / A oranı değişmeden gözlenen ilk bozulma işaretidir.

2. Hızlı Doluş Periyodu

Mitral kapağın açılması ve kanın basınç farkı ile LV'e hızlı doluşunu gösterir. Ortaya çıkan PW Doppler dalgası E dalgası olarak adlandırılır. E dalgası, E akım hızı, hız zaman integrali ve E dalgası deselerasyon zamanı (EDZ) değeri ile ifade edilir. EDZ; E akım hızının pik değere ulaşmasından, sıfırlanma noktasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır ve diyastolik disfonksiyonu belirlemede önemli bir parametredir (Şekil-1).

3. Diyastasis

Hızlı doluş sonrası sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki basıncın eşitlenmesi halinde akımın en aza indiği periyoddur ve yavaş doluş fazı olarak tarif edilir.

4. Atriyal Katkı

Diyastolun sonuna doğru atriyum kasılarak içinde kalan sol kanı sol ventriküle atar. Oluşan PW dalgası A dalgası olarak adlandırılır. A dalgası; akım hızı, süresi ve hız-zaman integrali olarak değerlendirilir.

Mitral Akım PW Doppler Paternleri

Örnekleme volumünün mitral liflet uçlarına yerleştirilmesi ile elde edilen PW Doppler kaydında 5 farklı formda mitral kapak akımı saptanabilir (14).

1. Normal Patern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen patern olup, E dalgası akım hızı (E)'nın A dalgası akım hızı (A)'na oranının (E / A) 1'den büyük olması ve EDZ'nin 200 ± 40 msn arasında olması ile tanımlanır. Normal değerler 50 yaş üstü ve altı olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. 50

yaş altı genellikle E / A oranı > 1 , $EDZ > 150$ ms ve 50 yaş üstü $E / A > 0,8$ normal değerler olarak kabul edilir.

2. Uzamış Gevşeme Paterni (Evre 1 LVDD)

$E / A < 1$, E akım hızında azalma, A akım hızında artma, EDZ ve $İVRZ$ 'de uzama ile karakterizedir. Gevşeme hızındaki yavaşlama erken doluş hızında yavaşlamaya neden olur, atriyal katkının artmasına bağlı olarak da A dalgası akım hızında artma izlenir. En sık olarak hipertansiyon hastalarında gözlenmekte olan bir paterndir.

3. Pseudonormal (Yalancı Normal) Patern (Evre 2 LVDD)

Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın da eklenmesi ile ortaya çıkan, LV doluş basıncının normalin üst sınırını aşmaya başladığı safhadır. Normal PW Doppler mitral akım örneğini taklit ettiğinden bu paternin normal paternden mutlaka ayırt edilmesi gerekmektedir.

4. Restriktif Patern (Evre 3 LVDD)

Sol ventrikülün gevşeme ve esneme özelliğinin kaybolduğu bu safhada myokard stifnes ve duvar kalınlığında artış ön plandadır. Sol ventrikül doluş basıncında artma sonucunda sol atriyum basıncında artma ortaya çıkar. Mitral kapağın açılması ile birlikte hızlı ve kısa süreli erken diyastolik doluş oluşur ve bu patern E akım hızının 1m/sn 'den yüksek olması, EDZ 'ında kısalma ($<150\text{msn}$) ile karakterizedir. Atriyal katkı sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması nedeni ile azalmıştır ve E / A oranı > 2 olarak izlenir.

5. İleri Restriktif Patern (Evre 4 LVDD)

İleri derecede düşük esneyebilirlik ile karakterizedir. LV diyastol sonu basıncı ciddi olarak artar ve LV basıncının LA basıncını aşması nedeni ile atriyal akım dalgası yok denecek kadar azalmıştır. Bu ileri safhada atriyal dokuda yüksek basıncın bir sonucu olarak ortaya çıkan atriyal fibrozis nedeni ile atriyal sistolik fonksiyonlarda azalmaya bağlı olarak atriyal sistolik yetersizlik vardır. Bu patern sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına bağlı olmaksızın kötü prognozla ilişkilidir.

Yukarıda sayılan bu 5 patern restriktif ve non-restriktif olmak üzere 2 gruba ayrılabilir (14).

Restriktif patern:

$E / A > 2$ ve EDZ 150 ms'den küçük

Non-restriktif patern:

$E / A < 1$ ve EDZ 150 ms'den uzun

Ayrıca sağlıklı genç bireylerde görülebilen hızlı gevşeme ile seyreden restriktif paterni taklit eden normal bir varyasyonun, mutlaka restriktif paternden ayırt edilmesi gerekmektedir. Yaş, kalp hızı, PR intervalı, art-ön yükte fizyolojik değişiklikler ve solunum; mitral akım PW Doppler kayıtlarında değişiklik yapmak suretiyle diyastolik fonksiyonların doğru olarak değerlendirilmesinde engel oluşturmaktadırlar.

Solunum esnasında inspiryumda önyükün azalması sonucunda E dalga hızı ve hız-zaman integralinde azalma oluşur. Doppler kayıtlarının düzgün alınması için hastanın sakin nefes alması gereklidir ve kayıtlar ekspiryumun sonunda alınmalıdır (14).

Yaş ilerledikçe LV duvar kalınlığının artması, gevşeme ve esneme fonksiyonlarında fizyolojik azalmaya bağlı olarak diyastolik fonksiyonlarda azalma ortaya çıkar. Bu nedenle 50 yaş üstü $E / A > 0,8$ normal değerler olarak kabul edilir (44).

Normal sağlıklı kişilerde kalp atım sayısı arttığında E dalgası hızı ve hız-zaman integralinde değişiklik olmazken, A dalgası hızı ve hız-zaman integralinde ise artma saptanmıştır. Kalp hızı 100'ün üzerine çıktığında ise E ve A dalgalarının füzyonu gözlenmektedir. Elektrokardiyografideki PR (atriyo-ventriküler) aralığı uzaması durumunda (PR intervalı > 250 msn) E dalgası akım hızında düşme ve A dalgasında artma meydana gelir.

Ön yük ve ardyük değişiklikleri de transmitral doluş paternleri üzerlerinde 1 ileri veya 1 geri paterne kayma şeklinde etki gösterebilirler (44). Transmitral akımın PW Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde en önemli nokta, normal doluş paterni ile pseudonormal doluş paternini birbirinden ayırt edebilmektir. Bu iki paternin birbirinden ayırt edilmesi tedavi ve prognozlarının farklı olması nedeni ile oldukça önemlidir. Normal ile pseudonormal paterni birbirinden ayırt etmek için; pseudonormal paterni bir geri veya bir ileri paterne dönüştüren ön yükü düşürücü veya yükseltici testler uygulanabilir.

Ön yükü düşürmek için; valsalva manevrası ve venöz dönüşü azaltan ilaçlar kullanılabilir. Valsalva manevrası ideal olarak 40 mmHg'ye ayarlı bir manometreye, derin inspiryum yapılmaması şartıyla 30 sn. süresince zorlu ekspiryum yapılması şeklinde uygulanır. Vagal manevra ile gerçek normal paternde E ve A akım hızlarındaki düşüş birlikte olurken, yalancı normal paternde E akım hızındaki düşmeye karşın A akım hızında düşme olmaz veya artma vardır. Böylece valsalva manevrası ile ön yükteki azalma; yalancı normal paternin uzamış gevşeme paternine dönüşümünü sağlar. Gerçek normal doluş paterninde valsalva manevrası ile E ve A dalgalarında birlikte düşme olur ve E / A oranı 1-2 arasındadır, E dalga hızında %10 azalma olması uygun ve normal valsalva manevrası yanıtı anlamına

gelir. Nitrogliserin alımında da etki mekanizması aynı olup, venöz genişleme ile dönüş ve ön yük azaltılarak valsalva manevrasına benzer etkiler izlenir.

Bütün bu metotlara rağmen mitral akımın PW Doppler analizi ile her zaman LV diyastol sonu basıncı ile ilgili tam ve doğru bilgileri verememektedir. Bu nedenle diyastolik fonksiyonları değerlendiren yeni parametrelere ihtiyaç duyulmuştur. Pulmoner ven akımının PW spektral Doppler analizi, PW Doku Doppler görüntüleme, transmitral akımın renkli yayılım hızı (Color Flow Propagation Velocity), Akustik Kuantifikasyon gibi yeni parametrelerde diyastolik fonksiyonları değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Doku Doppler (Tissue Doppler) Görüntüleme

Doku Doppler görüntüleme (DDG) konvansiyonel pulsed Doppler tekniğinin modifiye bir şeklidir. Temel prensibi örnek volümün konulduğu myokard alanına ait olan sistolik ve diyastolik hareket hızlarının görüntülenmesidir. DDG temel olarak pulsed wave doku Doppler (PWDD) ve renkli DDG olarak 2 metot ile uygulanır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde özellikle PWDD kullanılmaktadır (45).

PWDD metodu ile bir kardiyak siklus boyunca oluşan sistolik (Sm), erken diyastolik (Em veya E') ve geç diyastolik (Am) dalgaları görüntülenir (Şekil-1). Bu dalgaların oluşum zamanları, süreleri ve amplitüdleri normal kalpte segmentler arasında farklılık gösterir (43). PWDD dalga hızları bazal ve lateral segmentlerde daha fazla iken apekse doğru gidildikçe doku Doppler sistolik ve diyastolik dalga hızlarında azalma gözlenir (46,47).

PWDD'in en büyük avantajı örnek volümün konulduğu myokard alanına ait olan sistolik ve diyastolik dalgaların bir kardiyak siklus boyunca kayıt edilmesidir, böylelikle myokardın bölgesel olarak değerlendirilmesi de mümkün olmaktadır. Bu nedenle özellikle myokardiyal segmenter iskeminin değerlendirilmesinde faydalı olduğu görülmüştür, iskemi ile önce diyastolik sonrada sistolik doku Doppler dalga hızlarında azalma olduğu saptanmıştır.

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ise özellikle mitral anulusun septum ve lateral duvar ile kesiştiği myokard bölgelerinin LV'ün global diyastolik fonksiyonlarını yansıttığı saptanmıştır (45-48). Bu yöntem ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının hem segmenter hem de global olarak değerlendirilmesi mümkün olmaktadır.

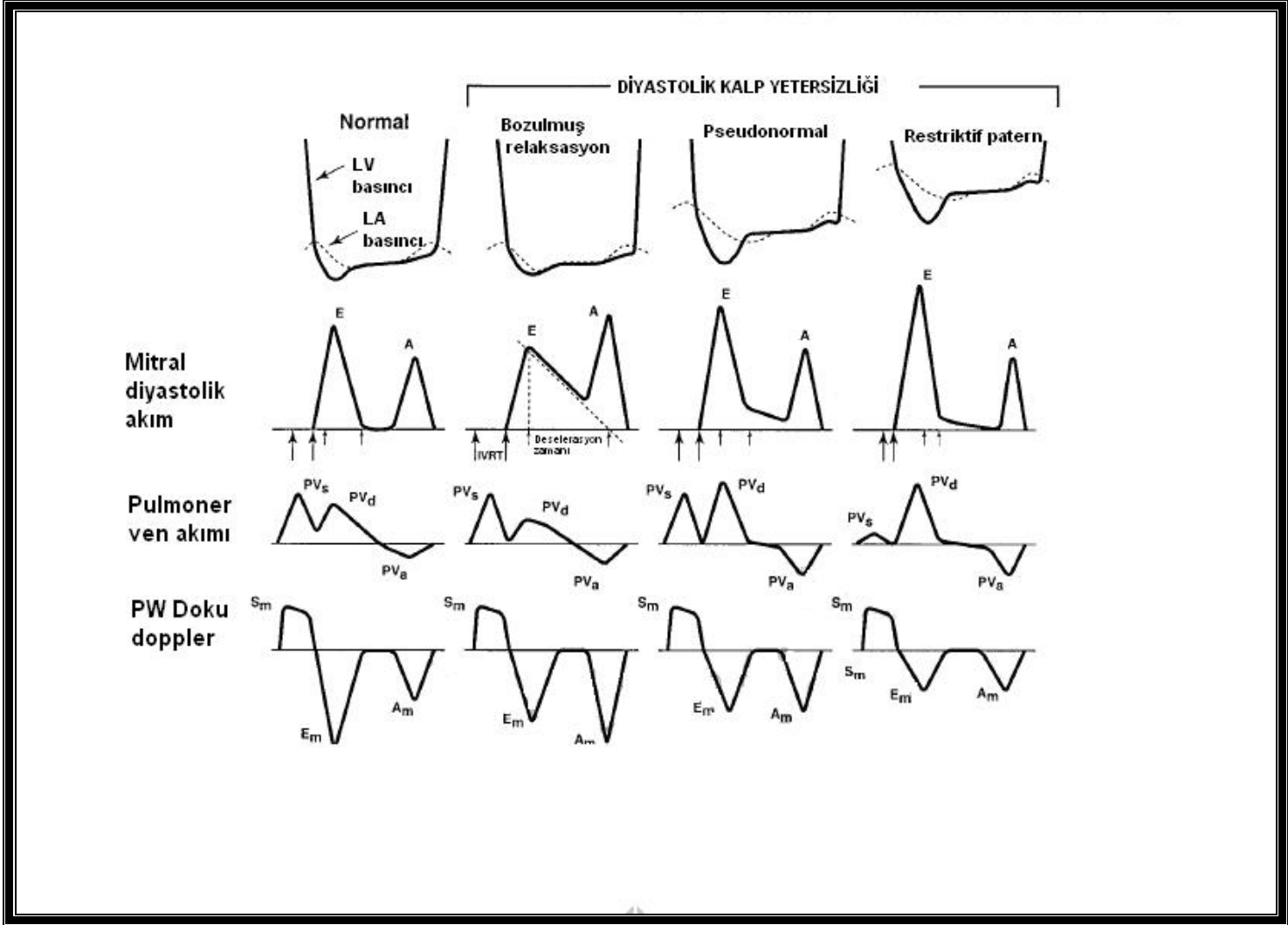
Özellikle pseudonormal paternin, normal paternden ayrılmasında PWDD çok faydalıdır (48). Pseudonormal patern ve restriktif paternde transmitral E akım hızı artış gösterirken, anulustan alınan PWDD kayıtlarında Em ve Am akım hızlarında azalma izlenir.

Pseudonormal paternde E / A oranı 1'den büyük olduğu halde Em / Am oranı küçük olur (Şekil-1). Restriktif paternde de E / A > 2 olmasına rağmen, hem Em hem de Am hızları birlikte giderek azalır (Şekil-1).

Sohn ve arkadaşları (49) yaptıkları çalışmada; bir gruba serum fizyolojik, başka bir gruba nitrogliserin infüzyonu yaptıklarında, uzamış gevşeme bozukluğu olanların transmitral Doppler akım hızlarının serum fizyolojik yüklenmesi ile yalancı normalize şekil aldığı, nitrogliserin verilen pseudonormal paternin ise uzamış gevşeme paternine dönüştüğü gözlenmiştir. Aynı hastaların transmitral akımlarındaki bu değişikliğe rağmen PWDD hızlarında anlamlı değişiklik olmamıştır, bu ve benzer çalışmaların sonucunda PWDD incelemenin önyükten bağımsız olduğu gözlenmiştir.

PWDD ile elde edilen diyastolik hızların (Em ve Am) sadece sinüs ritmindeki hastalarda değil atriyal fibrilasyonu olan hastalarda da diyastolik disfonksiyonu saptamada faydalı olduğu saptanmıştır (50). Bu nedenle PWDD yönteminin kalp hızı ve kalp ritminden bağımsız bir metot olduğu düşünülmektedir (50).

Şekil-1. Diyastolik kalp yetersizliğinin ilerlemesi ile LV ve LA'un diyastol esnasındaki basınçları, transmitral Doppler LV dolum akım hızları, pulmoner ven Doppler hızları ve Doku Doppler hızlarında gözlenen değişiklikler (51).



E: erken LV dolum dalgası, A: atriyal kontraksiyon ile oluşan LV dolum dalgası, IVRZ: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, PVs: pulmoner ven sistolik dalga, PVd: pulmoner ven diyastolik dalga, PVa: atriyal kontraksiyon ile oluşan pulmoner ven ters akım dalga, Sm: sistolik myokardiyal dalga, Em: erken diyastolik myokardiyal dalga, Am: atriyal kontraksiyon ile LV doluşu sırasındaki myokardiyal dalga; LV: Sol ventrikül, LA: Sol atriyum.

ENDOTELYAL DİSFONKSİYON

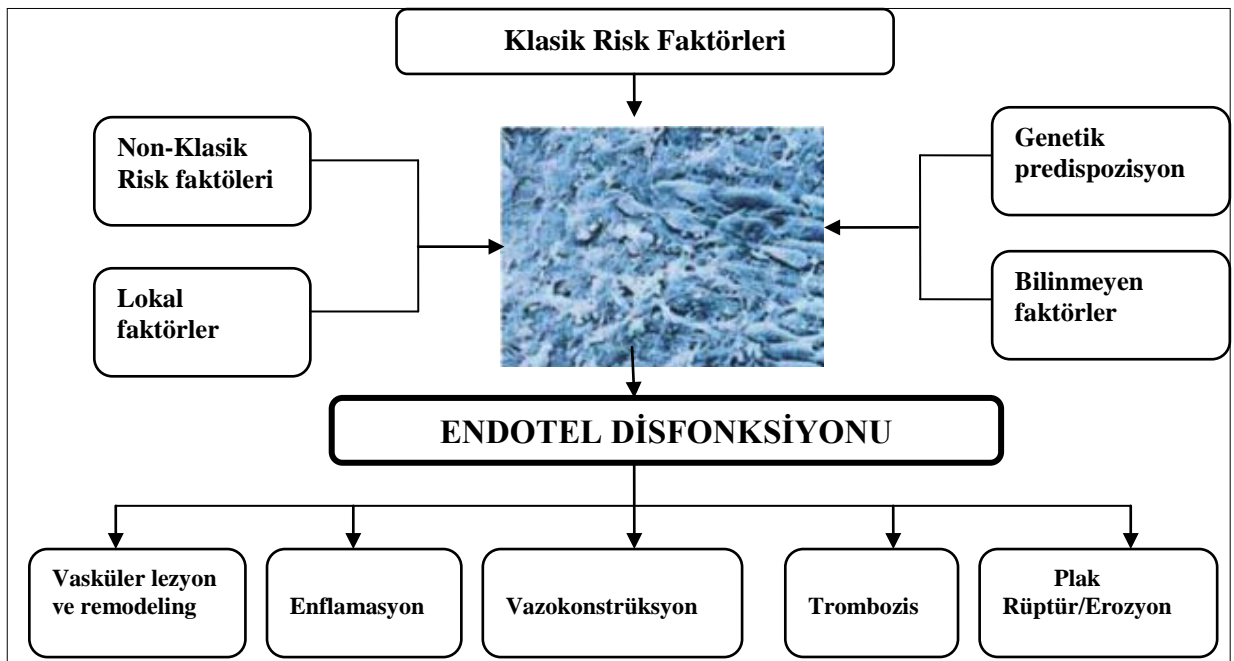
Son 20 yıl içerisinde, vasküler endotelyumun parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğu ve vasküler hemostaz için olmazsa olmaz olduğu anlaşılmıştır. Bu süre zarfında yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozulmaların (yani endotelial disfonksiyon) aterosklerozun, akabinde aterosklerotik plakların ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana element olduğu anlaşılmıştır (52,53). Endotelial disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar (54). Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar. Diğer bir yandan endotel disfonksiyonu “ Endotelial Aktivasyon ” göstergesi olup, proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (55). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel disfonksiyonunun varlığı istenmeyen kardiyovasküler olayların öngörücüsü olabilir.

Endotelial Disfonksiyon ve Sistemik Tutulum

Ludmer ve arkadaşlarının (56) 1986’da aterosklerotik epikardial koroner arterlerde ilk olarak endotel disfonksiyonunu tanımlamalarından sonra girişimsel olarak yapılabilen koroner endotel disfonksiyonunu tanımlayan birçok yöntem tanımlandı (koroner Doppler akım ölçümleri, intrakoroner asetilkolininfüzyonu). Daha sonraki yıllarda daha az invazif veya noninvazif yöntemlerde tanımlandı (kolda platisimografi, brakiyal arterin reaktif hiperemi sonrası akımla uyarılan vasodilatasyonun ölçülmesi). Bu yeni yöntemler aslında endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardial koroner arterlerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda tüm arteryel yatağı tuttuğu varsayımına dayanır (57). Endotel disfonksiyonunun sistemik doğası düşünüldüğünde periferik vasküler fonksiyonların koroner arterdekilerle paralellik gösterip göstermediği sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu konuda yapılan iki büyük çalışmada; asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardial koroner arterlerde oluşan vasodilatasyon ile brakiyal arterdeki akım ile uyarılan vasodilatasyonun korole olup olmadığı araştırıldı (58,59). Bu çalışmalarda, iki yöntem arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Bu sonuca göre endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği kanıtlanmaktadır.

Endotelial Disfonksiyon ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki kanıtlanmış olmasına rağmen; bu risk faktörlerinin lezyon oluşumuna ve akut koroner sendromlara nasıl yol açtığı hala netlik kazanmamıştır (60). Bazı bireylerin birçok klasik ve nonklasik risk faktörlerine sahip olmalarına rağmen, aterosklerotik hastalık geliştirmemeleri aradaki bir bağlantıda kopukluk olduğunu göstermektedir. Bu noktada endotelial hücrelerin stratejik yerleşimi nedeniyle (kan ile vasküler duvar arasında mekanik ve biyolojik bariyer) bu kopukluğun ana bileşeni olduğu düşünülmektedir. Aterosklerozis ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (61). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler (62). Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogeneziindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir ve klasik ve nonklasik risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir (61-63). Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde, endotelial fonksiyon bütün kardiyovasküler risk faktörleri ile vaskuloprotektif faktörlerin ilişkisidir. Bu noktada aterosklerozis gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir (Şekil 2).



Şekil 2. Endotelial disfonksiyon: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası⁶⁴

Klinik Sendrom Olarak Endotel Disfonksiyonu

Endotelyal disfonksiyon varlığı klinik sendrom olarak kabul edilebilir ve kardiovasküler olayların öngörücüsüdür (65-67).

Endotelyal Disfonksiyon ve Myokardiyal İskemi: Azalmış NO sunumu ile karakterize olan koroner endotelyal disfonksiyon, myokardiyal iskemi ile yakından ilişkilidir (68). Hem fiziksel egzersiz hem de mental stres sırasında oluşan artmış myokardiyal kan ihtiyacı, epikardiyal koroner damarlardaki endotel bağımlı vazodilatasyon ile sağlanır (69-71). Diğer yandan tipik anjina pectorisi ve anjiyografik olarak normal epikardiyal koroner damar yapısına sahip vakalarda, mikrovasküler endotelyal disfonksiyon gösterilmiştir (72-74). Zeiher ve arkadaşları, hemodinamik olarak ciddi koroner arter stenozuna sahip olmayan hastalarda, egzersizle indüklenen myokardiyal perfüzyon defektleri ile yetersiz koroner vazodilatasyon arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (75). Sonuç olarak myokardiyal iskemi hem epikardiyal koroner arterlerin hemde koroner mikrovasküler yatağın endotelyal disfonksiyonundan kaynaklanabilir.

Endotelyal Disfonksiyon ve Akut Koroner Sendromlar:

Aterosklerotik hastalığın, klinik bulgularında gelişen akut komplikasyonlar önemli bir yer tutar. Endotel disfonksiyonu akut koroner sendromların patogenezinde önemli rol oynar (76). Aterosklerotik plağın ruptüre olmasına yol açan plak destabilizasyonu, enflamatuar prosesin hem plak içi hemde pro enflamatuar mediatör aracılığı ile olan etkisi ile gerçekleşir (77). Endotel disfonksiyonu oksidatif stres ile ilişkili olup, oksidatif stres enflamatuar prosesin en önemli tetikleyicisidir (78). NO, plak hassasiyetini arttıran birçok enflamatuar mediatörün ve adhezyon moleküllerinin endotel hücreleri yüzeyindeki ekspresyonunu azaltır (79-80). Bu etki esas olarak, birçok enflamatuar proteinin kontrolünü yapan transkripsiyon nükleer faktörün inhibisyonu ile olur (81-83). Anti enflamatuar etkilerinden dolayı, endotel disfonksiyonu plak destabilizasyonuna ve komplike olması yol açabilir. Endotel disfonksiyonu ile ilişkili fiziksel faktörler bir akut koroner sendromu tetikleyebilir. Anstabil angina pectorisli hastalarda lezyon bölgesinde, metabolik veya sempatik stimülasyona vazokonstriksiyon ile cevap vermeye meyilli disfonksiyone bir endotelyum bulunur (83). Endotel disfonksiyonu ile ilişkili vazokonstriksiyon, yukarıda sayılan sebeplerden dolayı plak ruptürüne ve akut koroner sendroma sebep olabilir. Normal sağlıklı endotel dokusu

antitrombotik ortam oluşturur (antiagregan: NO ve prostasiklin; antikoagülan: heparin, protein C, protein S; fibrinolitik: doku plasminojen aktivatörü).

Endotel disfonksiyonu sonucu, antikoagülan etki azalır ve prokoagülan mediatörlerde (Doku Faktörü, Plaminojen Aktivatör İnhibitör) rölatif olarak artma meydana gelir (84). Bu da vasküler yatakta tromboza yatkınlığı artırır. Endotel disfonksiyonu varlığında trombositlerden salınan mediatörlerin vazokonstriksiyon yapma kapasiteleri artmaktadır (Rölatif olarak vazodilatatörlerle dengelenemedikleri için). Ayrıca, disfonksiyone endotel varlığında Endotelin-1 gibi kuvvetli vazokonstriktörlere yanıt artar ki, yaygın ateroskleroza sahip hastalarda bunların düzeyleri ciddi bir şekilde artmıştır (85,86). Genel olarak bakıldığında endotel disfonksiyonu aterosklerotik plak hassasiyetini artırır; plak rüptürünü tetikleyebilir; trombüs oluşumunu uygun ortam hazırlayabilir ve akut koroner sendromların gelişimindeki birçok tetik mekanizmada rol oynayabilir (87).

Endotelial Disfonksiyon ve Klinik Prognoz

Endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki bir çok çalışmada aşikar bir şekilde ortaya konmuştur (88). Bu ilişki göz önüne alındığında endotel disfonksiyonun aterosklerozun prognozunu da etkileyeceği belirgindir. Non-obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada, ağır derecedeki koroner arter endotel disfonksiyonu artmış kardiovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hafif koroner arter endotel disfonksiyonu olanlarda ise kardiovasküler morbidite ve mortalite artmamıştır (89). Bunun gibi diğer birçok çalışmadan ortaya çıkan sonuç, bozulmuş koroner arter endotel disfonksiyonunun koroner hadiselerin güçlü bir öngörücü olduğu anlaşılmıştır. Endotel disfonksiyonun sistemik tutulum gösterdiği göz önüne alındığında koroner arter dışındaki damarlardaki endotel disfonksiyonu prognoz belirteci olup olmadığını araştıran bir çalışmada, brakial arter vazodilatatör cevabı asetilkolin (endotel bağımlı) ve sodyum nitroprussid (endotel bağımsız) infüzyonu ile pletismografi ile değerlendirilmiş ve 4,5 yıllık takip süresi sonunda artmış kardiovasküler olay gelişen hastalarda azalmış brakial arter vazodilatatör cevabı gözlenmiştir (89). Bir başka çalışmada ise brakial arter endotel disfonksiyonu daha az invaziv ve son 10 yıldır endotel disfonksiyonun teşhisinde revaçta olan, Akımla Uyarılmış Vazodilatasyon (AUV) yöntemi ile incelendi. Sonlanım noktası olarak perkütan koroner girişim veya cerrahi revaskülarizasyonu içeren 5 yıllık takipte, artmış revaskülarizasyon ihtiyacı gösteren hastalarda AUV oranı azalmıştı (<%10) (89). Normal sürvi gösterenlerde ise AUV korunmuştu (>%10). Endotel disfonksiyonu tüm vasküler yatağı

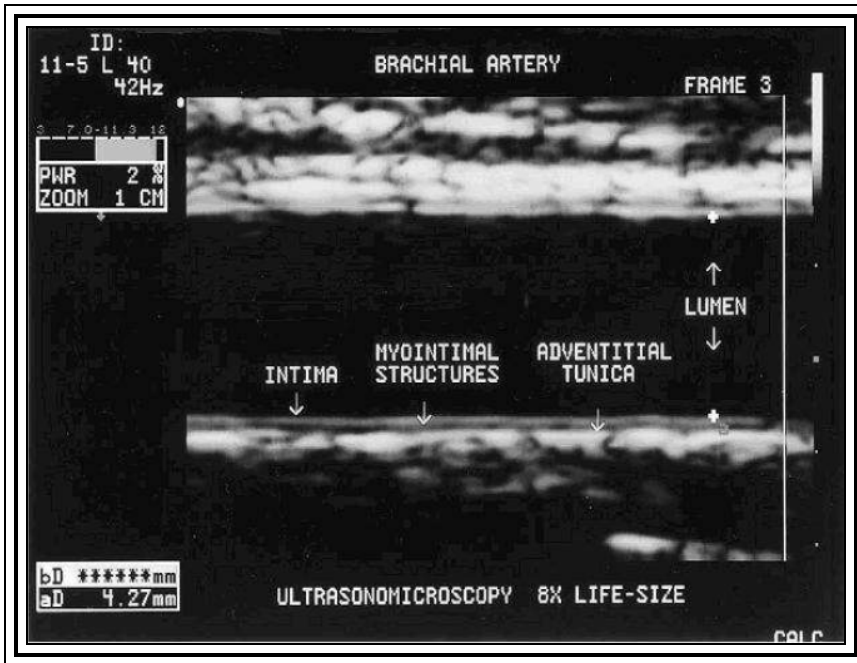
tutar. Brakiyal arter gibi atetosklerozun görölmediği arterlerde dahi endotel disfonksiyonun olması genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicilerinden bir tanesidir.

ENDOTELYAL DİSFONKSİYON TANI YÖNTEMLERİ AKIMLA UYARILAN VAZODİLATASYON (AUV)

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 shear strese vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu durum akımla uyarılan vazodilatasyon (AUV) olarak adlandırılır. AUV'un en etkin mediatörü endotel kaynaklı NO'tir. Endotel tarafından shear stresin algılanması ve arkasından gerçekleşen vazomotor tonus regölasyonunun mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Endotelial hücre membranı, shear strese maruz kalma durumunda aktive olan, kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları içerirler (89-91). Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girmesi için gereken elektriksel güç oluşur. Hücre içine giren kalsiyum, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler. NO'nun bilinen vazodilatör etkilerinden dolayı, AUV'dan NO'nun sorumlu olduğu düşünölmektedir (92,93). Endotelin dökölmesi veya soyulması veya NOS inhibitörü ile işlemden sonra birçok arterde AUV kaybolur. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde, genede shear strese sonuç olarak bir miktar AUV gelişmektedir. Bu farelerde AUV'un prostanoidler aracılığı ile gerçekleştiği düşünölmektedir; çünkü indometazin ile AUV ortadan kaybolur (94). Birçok mekanizma, shear stres sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişiklikler, intrasellüler kalsiyumun artışı ile gerçekleşir. Aradan birkaç dakika geçtikten sonra shear stres tarafından tetiklenen mekanizmalar, serine/threonine protein kinaz üzerinden (Akt/PKB) eNOS'u fosforile ederek aktive eder ve hücre içinde düşük kalsiyum düzeyleri olması rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı başlar (95,96). Saatler sonra ise shear stres devam ediyorsa eNOS geni transkripsiyonu aktive olur ve devamlı NO yapım ve salınımı sağlar.

TEKNİK:

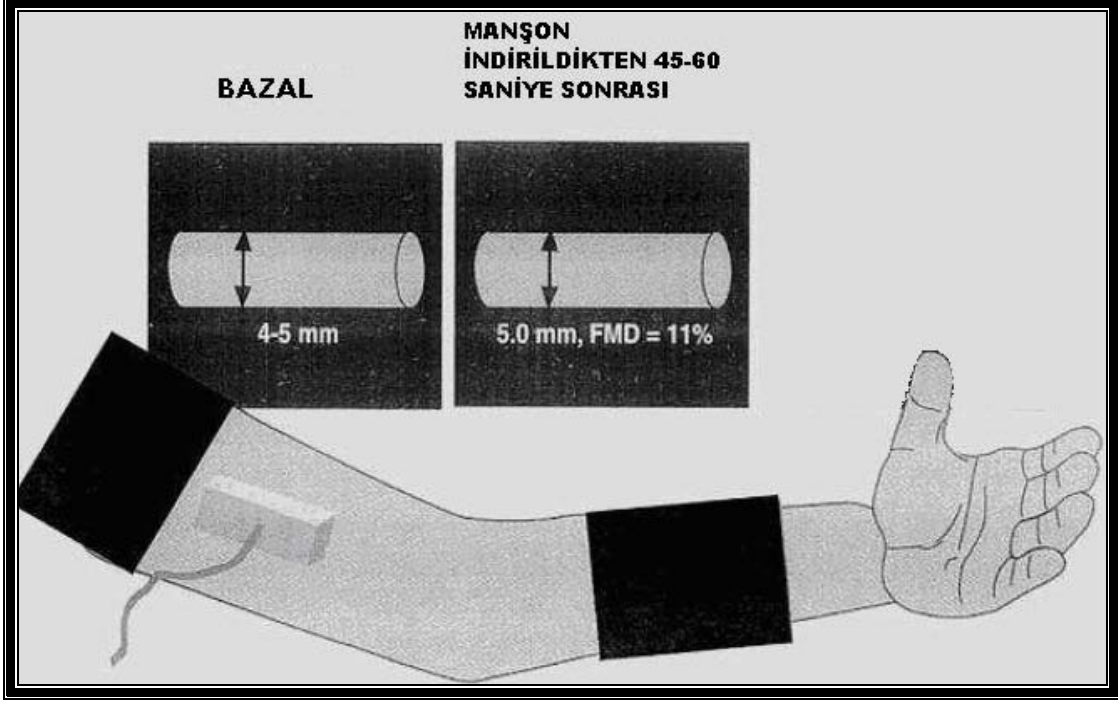
Birçok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirilmiş olmalıdır. Hastalarda işlem 8-12 saatlik açlık döneminden sonra yapılmalıdır. Tüm vazoaaktif ilaçlar kesilmiş olmalıdır. Menstrüel sıklusa da dikkat edilmesi gerekmektedir (97). Ultrasonik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) lineer array transducer ile yapılmaz. Mutlaka EKG monitörizasyonu yapılmalıdır. Brakiyal arter, antekubital fossanın hemen yukarısında linear planda görüntülenir. Damarın hem anterior hemde posterior duvarlarının net olarak görülebilmesi lazımdır (Şekil 3).



Şekil 3. Longitudinal planda brakiyal arterin ultrasonik 2D görüntüsü⁹⁸

Brakiyal arterde akım uyarımı yaratabilmek için, bir sfignomanometer ya antekubital fossanın yukarısına ya da ön kola yerleştirilir. Bazal görüntüler alınır (hem 2D hemde PW Doppler ile arter lümeninin tam ortasından olacak ile bazal ileri akım hızı). Daha sonra sfignomanometer sistolik tansiyonun 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilir (Şekil 4). Böylece antegrad kan akımı kesilir ve iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki resistans arterlerde vazodilatasyon olur. Sfignomanometer indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan resistans damarlarından geçeceği için, brakiyal arterde reaktif hiperemi oluşur. Sfignomanometer indirildikten sonra, brakiyal arterin longitudinal planda 30. sn ve 2. dak'da 2D görüntüleri alınır. Arterin orta kısmından ise PW

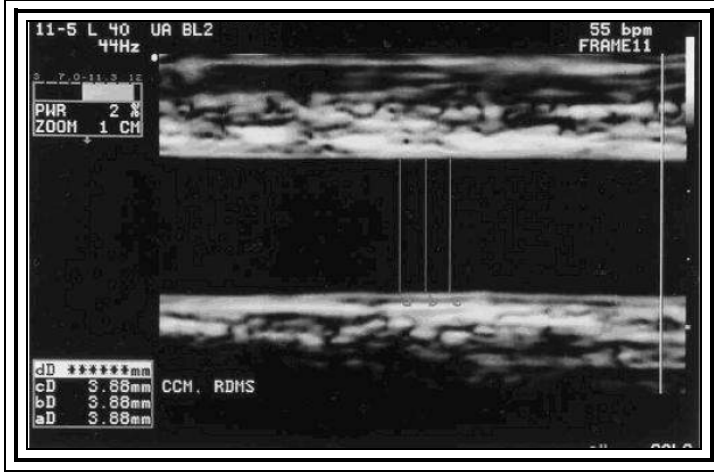
Doppler ileri akım hızı saptanır (sfignomanometer indirildikten en fazla 30 sn sonra kadar) (Şekil 4).



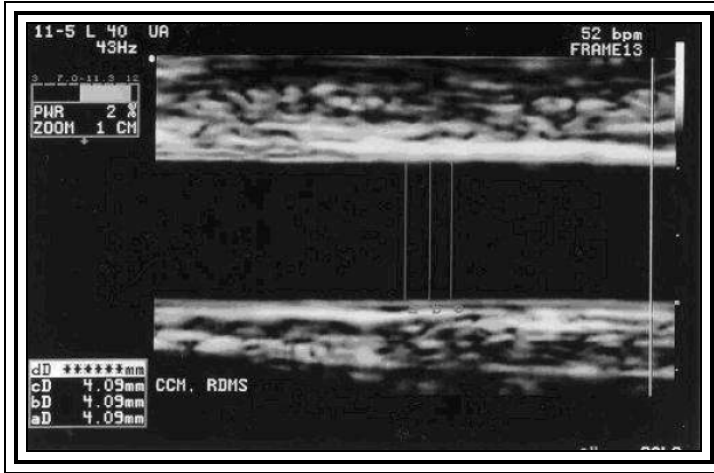
Şekil 4. Sfignomanometerin ve transducerin yerleştirilmesini gösteren şematik çizim.

Sfignomanometer şişirildikten sonra 5 dak şişmiş pozisyonda tutulur (Azami hiperemi 5 dakikada elde edilmektedir; 5 dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır). AUV için radial, aksiller veya süperfisyal arterler de kullanılabilir; fakat çapı 2,5 mm'den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 5 mm'den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazaodilatasyon daha az belirgin olmaktadır (99-101). (Şekil-5)

A)



B)



Şekil 5. Brakiyal arterin ultrasonografik görüntüleri: A.) işlemden önce B.)

Hiperemik stimülustan 1 dakika sonra⁹⁸

YORUMLAMA:

AUV, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Bir çok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun sfingomanometer indirildikten sonraki 45-60 saniyeler arası olduğu gösterilmiştir. Gelişen hiperemi bir NOS inhibitörü olan NG-monomethyl-L-arginine ile önlenabilir. Bu da AUV NO bağımlı bir mekanizma ile çalıştığını göstermektedir. Kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik populasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin kısıtlılıklarıdır (102-104).

MATERYAL VE METOD (IV)

Bu çalışmaya Ocak 2008 ve Haziran 2008 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, daha önce Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı konulmuş 40 hasta ve 10 kontrol grubu hastası bilgilendirilmiş onayı da alınarak dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar, öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ile bir süredir Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı konmuş ve tedavi gören, 30 yaş üzeri kişilerdi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- ⇒ Glukokortikoid kullanımı
- ⇒ Karaciğer yetmezliği
- ⇒ Bilinen malignite varlığı
- ⇒ Gebelik
- ⇒ Tip 1 Diyabet
- ⇒ Çalışmaya uyum sağlayamayacak hasta
- ⇒ Daha önceden koroner arter hastalığı öyküsü olması
- ⇒ Karotis cerrahisi uygulanmış olması
- ⇒ Serebrovasküler hastalık geçirmiş olması

Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yaş, cins, ırk) verileri kaydedildi. Tüm hastalardan 12 saatlik açlığı takiben, açlık plazma glukozu, Beta 2 mikroglobülin düzeyi, lipit parametreleri, üre ve kreatinin seviyesi için 10 cc venöz kan örneği alındı. 24 saatlik idrarda mikroalbümin bakıldı. Beta 2 Mikroglobulin N-Lateks Beta 2 Mikroglobulin kiti kullanılarak (referans aralığı: 0,065- 4,134 mg/L) tetkikler ARCHİTECT C 8000 marka biyokimya otoanalizöründe çalışılmıştır.

ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLEME

Brakial Arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, Toshiba Aplio marka ultrasonografi cihazı ile 7-12 MHz lineer array transduser ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapıldı. Brakial arterde endotel disfonksiyonu bakılması amacıyla “ Akımla Uyarılan Vazodilatasyon (AUV) ” tekniği kullanıldı. Teknik temel olarak *Coretti ve arkadaşlarının* yayınladığı kılavuz esas alınarak yapıldı. İşlem sessiz ve 21-23°C sıcaklığında bir ortamda 12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Transduser dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, arter trasesi boyunca tortüyozenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi ve ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Net görüntü almak için brakial arterin bulunduğu deriniğe göre transduserin frekans ayarı yapıldı. Ölçüm yerini standardize etmek için, kursörün omuza bakacak şekilde yönlendirilerek brakial arterden uygun görüntü elde edildi. Transduser uygun görüntünün elde edildiği yerde sabit şekilde tutularak, kursörün bulunduğu transduser kenarının izdüşümü, cilt üzerine mürekkepli kalemle işaretlendi. Bu mürekkeple işaretli noktanın el orta parmağına uzaklığı ölçülerek kaydedildi. Brakial arter çapı (intimadan-intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alındı. Çap ölçümünün yapıldığı brakial arter bölgesinden kan akım hızı (pulse Doppler ile) pik sistolde ölçülerek kaydedildi. Bazal brakial arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı. Ortalama 250 mmHg basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Sonra manşon aniden indirildi ve transduser daha önce kalemle işaretlenmiş cilt üzerine uygun şekilde yerleştirildi ve kan akım hızı 15 sn içinde ölçüldü (hiperemik cevap). Hiperemik cevap sonrası oluşan AUV’u değerlendirmek için 90 sn süresince brakial arter görüntüsü alındı ve 60. sn’deki arter çapı (endotel bağımlı vazodilatatör yanıt = EBVY) kaydedildi. AUV bazal damar çapına (BÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi. Kısaca endotele bağımlı dilatasyon ” $AUV = [(EBVY - BÇ) / BÇ] \times 100$ ” eşitliği ile hesaplandı. Ölçülen çaplar esas alınarak, brakial arter kesitsel alanları matematiksel olarak hesaplandı. Hesaplamalar manuel olarak tek bir operatör tarafından yapıldı. İntraobserver değişkenlik asgari düzeyde tutulmaya çalışıldı. Endotel

disfonksiyonunun tesbiti için yapılan AUV sonucunda elde edilen değerler Yaşa göre düzenlenmiş olan Coretti Klavuzu kullanılarak saptandı (Tablo III)

Tablo 3- Akımla Uyarılmış Vazodiltasyon (AUV) Testinde farklı yaş gruplarında normal aralıklar

Brakiyal arter çapı (mm)	25 Yaş		35 Yaş		45 Yaş	
	AUV %	95% C.I.	AUV %	95% C.I.	AUV %	95% C.I.
2	15.93	13.61 - 18.25	14.19	11.98 - 16.39	12.44	10.18 - 14.71
3	13.33	11.83 - 14.82	11.58	10.41 - 12.76	9.84	8.71 - 10.98
4	10.72	9.18 - 12.26	8.98	7.90 - 10.06	7.24	6.39 - 8.09
5	8.12	5.71 - 10.53	6.38	4.32 - 8.43	4.63	2.77 - 6.49

Brakiyal arter çapı (mm)	55 Yaş		65 Yaş		75 Yaş	
	AUV %	95% C.I.	AUV %	95% C.I.	AUV %	95% C.I.
2	10.71	8.22 - 13.18	8.96	6.14 - 11.79	7.22	3.97 - 10.47
3	8.1	6.69 - 9.50	6.36	4.51 - 8.21	4.62	2.24 - 6.99
4	5.95	4.47 - 6.52	3.75	2.29 - 5.22	2.012	0.01 - 4.02
5	2.89	1.04 - 4.74	1.15	-0.89 - 3.19	-0.59	-2.98 - 1.79

DIYASTOLİK FONKSİYONLARIN EKOKARDİYOĞRAFİK SINIFLANDIRILMASI

Normal sistolik fonksiyon, ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin üzerinde olması ve sol ventrikül segmenter hareket bozukluğu izlenmemesi olarak tanımlandı.

Transmitral akımın PW incelemesinde E / A hız oranının > 1 olması, EDZ'nin 160-240 msn arasında olması, İVRZ'nin 60-105 msn arasında olması normal diyastolik patern olarak tanımlandı.

Diyastolik disfonksiyon 3 sınıfa ayrıldı. 55 yaş altı hastalarda E / A oranının < 1 , EDZ > 240 msn ve İVRZ > 100 msn olması; 55 yaş ve üstü hastalarda ise E / A < 0.8 , EDZ > 240 msn ve İVRZ > 105 msn olması uzamış relaksasyon paterni (evre 1 LVDD) olarak tanımlandı.

E / A oranının 1 ile 1.5 arasında, EDZ'nin 160-240 msn arasında ve İVRZ'nin 60-105 msn arasında olduğu hastalarda normal paternin, pseudonormal patern (evre 2 LVDD)'den ayrımı için pulmoner ven kayıtları ve PWDD kayıtları incelendi. Pseudonormal paterni destekleyici bulgular olarak; pulmoner ven akım kayıtlarında PVd / PVs > 1.5 olması, PVa dalga maximum hızının 35cm/sn'den fazla olması, pulmoner ven ters A dalgası süresinin transmitral A dalgası süresinden farkının 30 msn'den fazla olması veya mümkün olan hastalarda Valsalva manevrası ile E / A oranının < 1 'e dönmesi arandı. Ayrıca mitral anulusun septal komşuluğundan alınan Em (E') değerinin 8 'in altında olmasında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olarak değerlendirildi.

E / A oranının > 2.0 , EDZ < 160 msn, İVRZ < 70 msn, PVd / PVs > 1.5 , pulmoner ven ters A dalgası süresinin transmitral A dalgası süresinden farkının 30 msn'den fazla olması Restriktif patern (evre 3 LVDD) olarak tanımlandı.

İSTATİKSEL ANALİZ

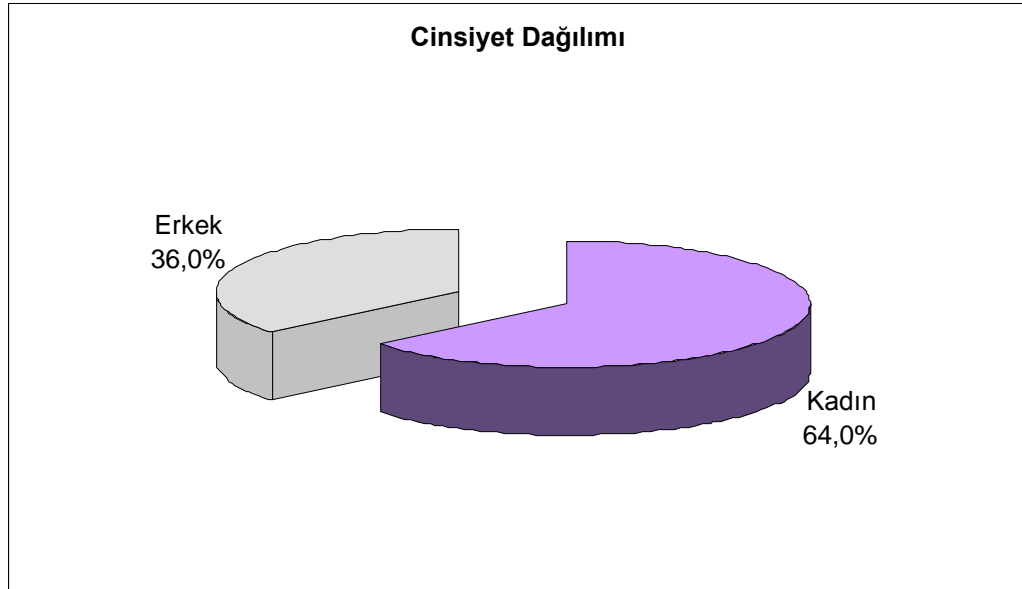
İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t test, olgu sayısı yetersiz olan grupların değerlendirmesinde ise nonparametrik testlerden olan Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test, Cystatin-C ve Beta-2 mikroglobülin parametreleri için tanı tarama testleri (spesifite, sensitivite, pozitif kestrim değeri, negatif kestrim değeri) ve cut off noktası bulmada ROC analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR (V)

Çalışma Ocak 2008-Haziran 2008 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Kardiyoloji Servisinde yaşları 36 ile 77 arasında değişen, 40 hasta 10 kontrol olmak üzere toplam 50 olgu üzerinde yapıldı. Hasta grubunun yaş ortalaması 54,2 kontrol grubunun yaş ortalaması ise 47,2 dir.

Tablo 5:Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerin dağılımı

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=10)
Yaş (yıl)	54,2±8,77	47,2±7,62
Cinsiyet (Kadın/ Erkek)	26 (%64) /14 (%36)	3 (%30) / 7 (%70)
Sigara Kullanımı	14 (%35)	3 (%30)
Hipertansiyon	30(%75)	3 (%30)
Hiperlipidemi	19 (%48)	3 (%30)
Ailede Erken Yaşta Koroner Arter Hastalığı Hikayesi	13 (%32)	2 (%20)



Şekil 6: Cinsiyetlerin dağılım grafiği

Tablo 5A: Biyokimyasal ölçümlerin dağılımı(n=50)

	Min – Max	Ort±SD
Üre mg/dl	13 – 52	31,76±8,40
Kreatinin mg/dl	0,50 – 1,10	0,91±0,11
LDL mg/dl	71 – 218	126,30±32,58
HDL mg/dl	4,60 – 85	45,97±10,60
Total Kolesterol mg/dl	48 – 305	203,06±41,43
Trigliserid mg/dl	70 – 324	165,18±58,55
Açlık Kan Şekeri mg/dl	80 – 302	132,94±39,90
Tokluk Kan Şekeri mg/dl	92 – 466	193,34±78,03
Beta-2 mikroglobülin mg/L	1,12 – 5,55	2,50±1,25

Tablo 5B : Hasta ve kontrol grubu değerlendirmeleri

	Grup		†p
	Hasta (n=40) Ort+SD (medyan)	Kontrol (n=10) Ort+SD (medyan)	
Üre mg/dl	32,10 ± 9,18 (32)	30,40 ± 4,08 (31,5)	0,541
Kreatinin mg/dl	0,92 ± 0,11 (0,90)	0,85 ± 0,07 (0,90)	0,014*
LDL mg/dl	133,90 ± 31,28 (125)	95,90 ± 16,04 (93)	0,001**
HDL mg/dl	45,71 ± 11,75 (44,5)	47,00 ± 3,43 (46,5)	0,451
Total Kolesterol mg/dl	209,90 ± 42,89 (213)	175,70 ± 18,28 (181)	0,002**
Trigliserid mg/dl	165,72 ± 63,51 (154)	163,00 ± 34,33 (155)	0,762
Açlık Kan Şekeri mg/dl	144,20 ± 36,66 (139)	87,90 ± 5,25 (89)	0,001**
Tokluk Kan Şekeri mg/dl	213,85 ± 73,74 (194)	111,30 ± 15,47 (107)	0,001**

† : Mann Whitney U test

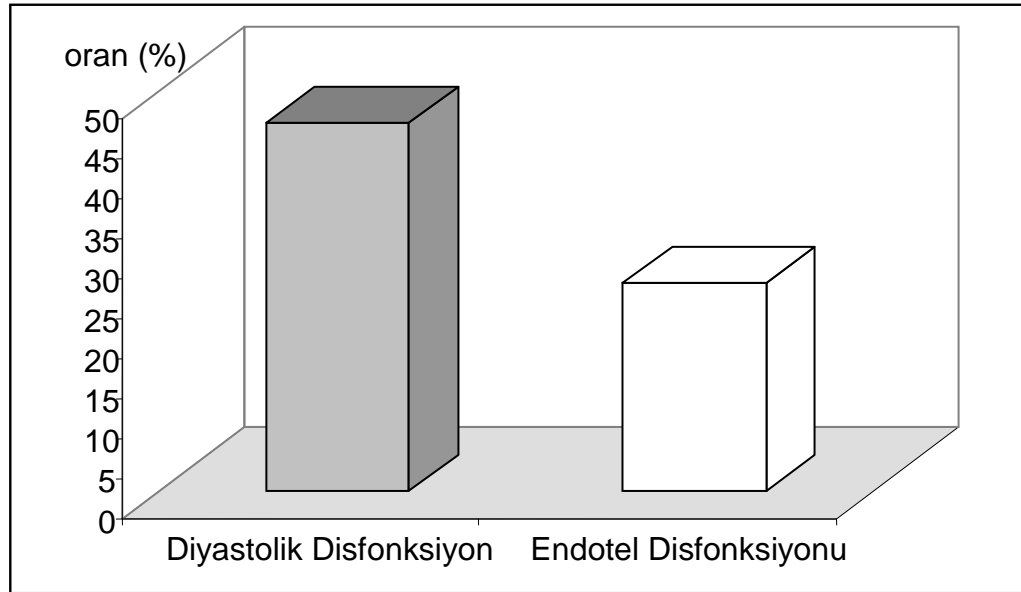
*p<0,05

**p<0.01

Tablo 6: Diyastolik disfonksiyon ve endotel disfonksiyon dağılımı (n=50)

		N	%
Diyastolik Disfonksiyon	Pozitif	23	46,0
	Negatif	27	54,0
Endotel Disfonksiyonu	Pozitif	13	26,0
	Negatif	37	74,0

Diyastolik disfonksiyon 23 (%46) olguda pozitif olarak saptanmıştır. Hastaların 21'inde (%91.3) Evre 1 Diyastolik disfonksiyon, Hastaların 2'sinde (%8.7) Evre 2 Diyastolik disfonksiyon saptandı. Endotel disfonksiyon ise 13 (%26) olguda pozitif bulunmuştur.



Şekil 7: Diyastolik disfonksiyon ve endotel disfonksiyon görülme oranları dağılımı

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubu değerlendirmeleri

		Grup		<i>p</i>
		Hasta (n=40) n (%)	Kontrol (n=10) n (%)	
Diyastolik	Pozitif	21 (%52,5)	2 (%20,0)	0,065
Disfonksiyon	Negatif	19 (%47,5)	8 (%80,0)	
Endotel	Pozitif	12 (%30,0)	1 (%10,0)	0,197
Disfonksiyonu	Negatif	28 (%70,0)	9 (%90,0)	
		Ort+SD (medyan)	Ort+SD (medyan)	†<i>p</i>
Beta-2 mikroglobülin mg/L		2,65±1,16 (2,22)	1,88±0,71 (1,67)	0,004**

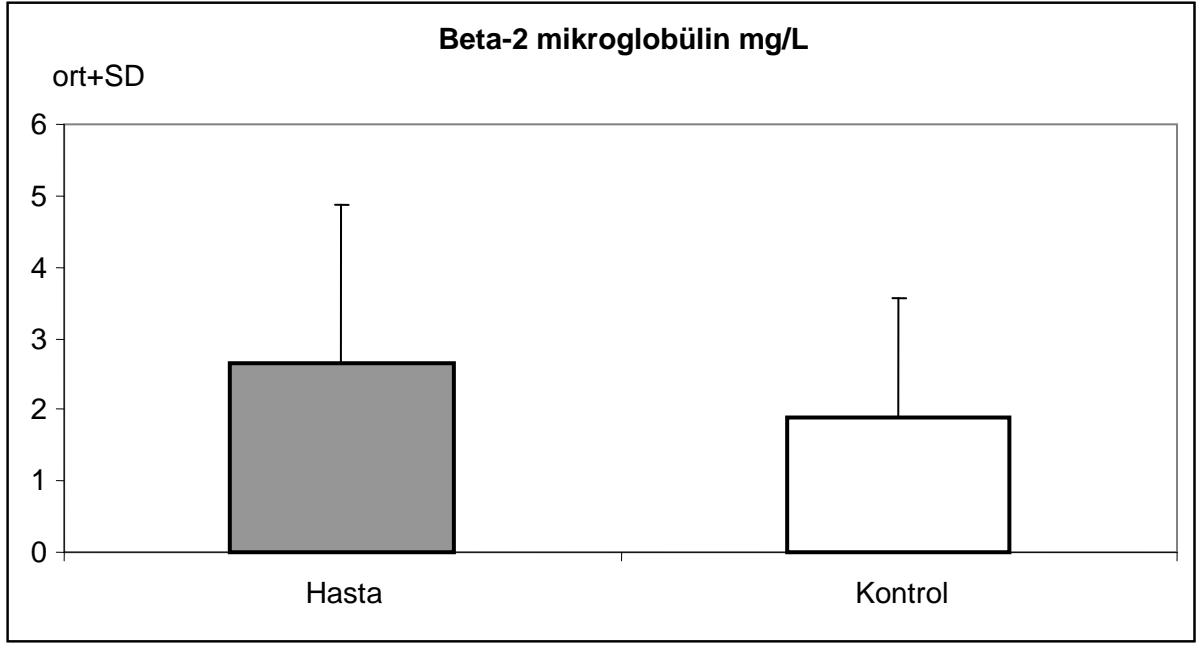
• : *Ki kare test*

† : *Mann Whitney U test*

** *p<0.01*

Diyastolik disfonksiyon görölme oranı hasta grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Endotel disfonksiyon oranları da hasta ve kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Beta 2 Mikroglobulin düzeyleri de hasta grubu olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,01$).



Şekil 8: Beta-2 mikroglobülin düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 8: Hasta grubu olgularında diyastolik disfonksiyon durumuna göre değerlendirmeler (n=40)

	Diyastolik Disfonksiyon		<i>p</i>
	Pozitif (n=21)	Negatif (n=19)	
Beta-2 mikroglobülin mg/L	2,72±1,20	2,58±1,13	0,696

• : student t test

Hasta grubu olgularında; diyastolik disfonksiyon görülen olgular ile görülmeyen olguların beta 2 mikroglobülin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

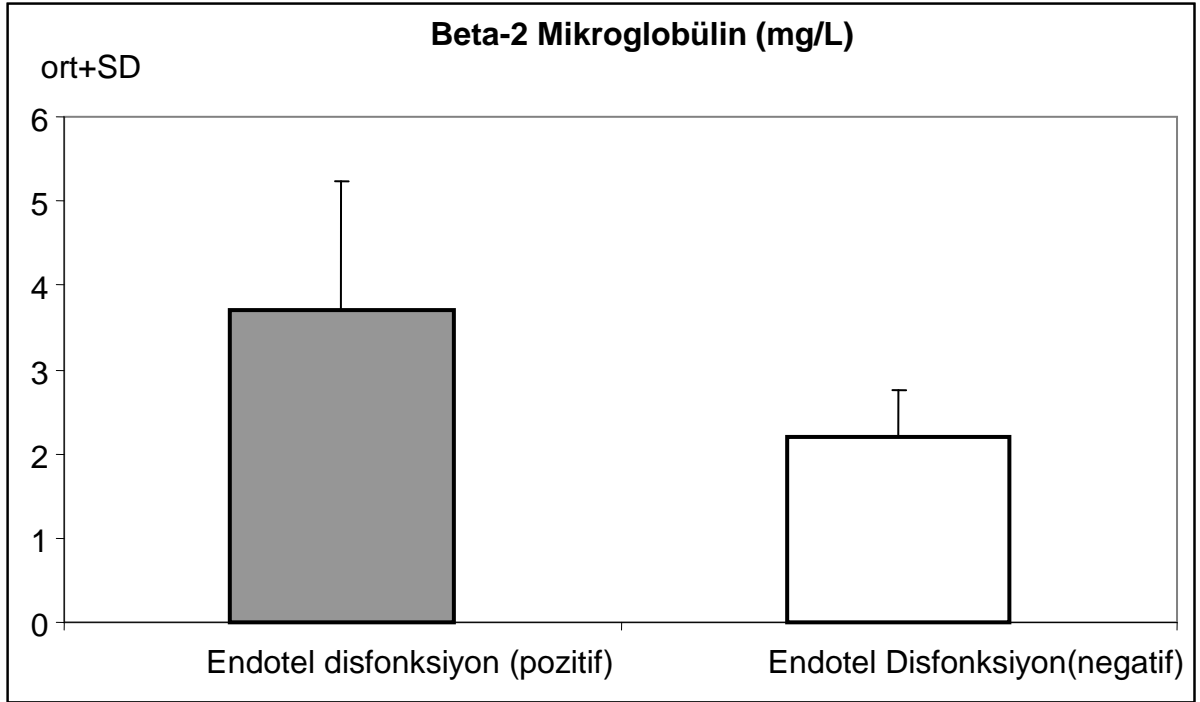
Tablo 9: Hasta grubu olgularında endotel disfonksiyon durumuna göre değerlendirmeler (n=40)

	Endotel Disfonksiyon		<i>p</i>
	Pozitif (n=12)	Negatif (n=28)	
Beta-2 mikroglobülin mg/L	3,70±1,53	2,21±0,54	0,001**

• : student t test

** $p < 0.01$

Beta-2 mikroglobülin düzeyleri de endotel disfonksiyon pozitif olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,01$).



Şekil 9: Beta-2 mikroglobülin düzeylerinin endotel disfonksiyon gruplarına göre dağılımı

Çalışma grubu olgularda Endotel disfonksiyon durumuna göre Beta-2 mikroglobülin düzeylerinin cut off değerini saptamak için ROC analizi yapıldı.

Tablo 10: Endotel disfonksiyon durumuna göre Beta-2 mikroglobülin düzeylerinin cut off değeri

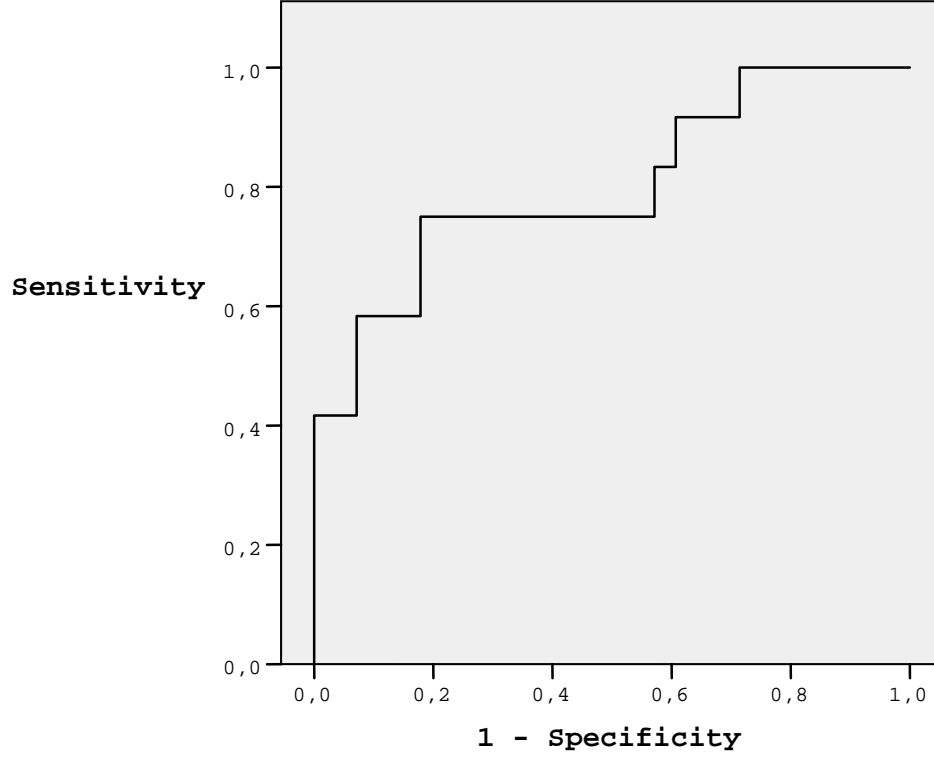
Değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.
>2,15	75,00	42,86	36,00	80,00
>2,2	75,00	57,14	42,86	84,21
>2,31	58,33	64,29	41,18	78,26
>2,5	58,33	75,00	50,00	80,77
>2,6	41,67	82,14	50,00	76,67
>2,74	41,67	89,29	62,50	78,13
>3,51	33,33	92,86	66,67	76,47
>3,6	25,00	92,86	60,00	74,29
>3,7	25,00	96,43	75,00	75,00

Çalışma grubu olgularda Endotel disfonksiyon durumuna göre Beta-2 mikroglobülin düzeylerinin cut off değerini saptamak için yapılan ROC analizi sonucunda; çok sağlıklı sonuç vermemekle beraber 2,74 noktası cut off noktası olarak saptandı. Bu noktada duyarlılık %41,67; özgüllük % 89,29; pozitif kestirim değeri % 62,40 ve negatif kestirim değeri ise %78,13 olarak bulunmuştur.

ROC eğrisi altında kalan alan 0,801 olarak saptanmıştır (Olayı %80 oranında açıkladığını gösterir, ROC eğrisi altında kalan alan 1'e ne kadar yakın ise test o derecede anlamlıdır).

ROC Curve

grup: hasta



Şekil 10: Beta-2 mikroglobülin ROC eğrisi

Tablo 11: Hasta grubu olgularında, endotel disfonksiyonu ve diyastolik disfonksiyon birlikte görülme ve görülme durumu göre değerlendirmeler (n=23)

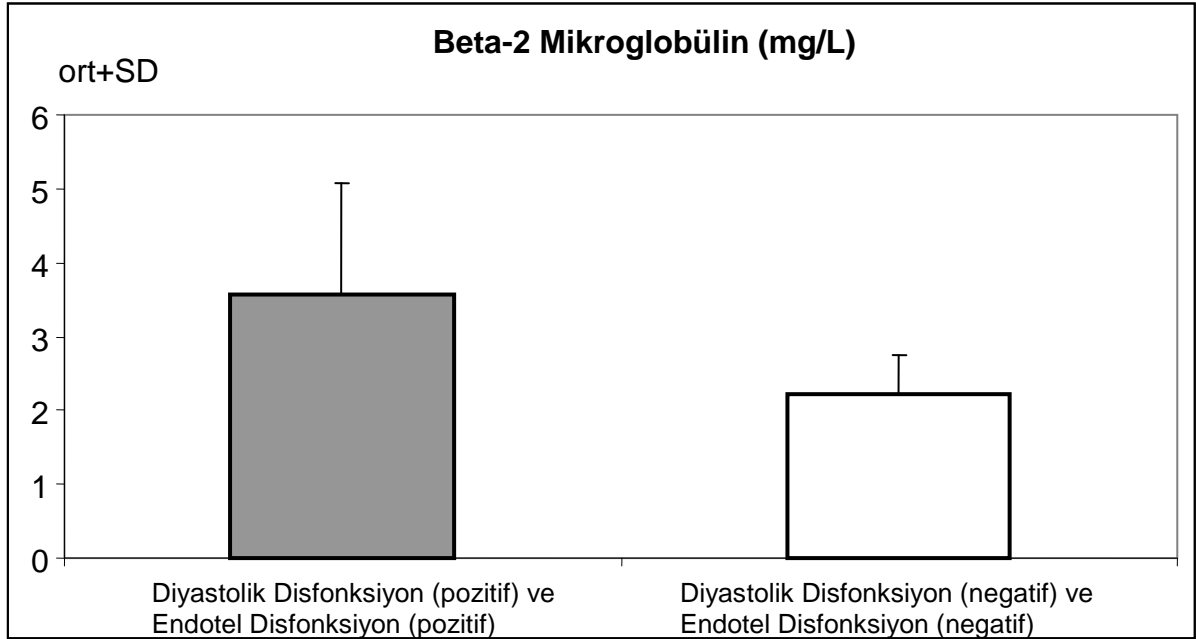
	Diyastol ve Endotel Disfonksiyon		p
	Pozitif (n=8) Ort+SD (medyan)	Negatif (n=15) Ort+SD (medyan)	
Beta-2 mikroglobülin(mg/L)	3,58±1,49 (3,23)	2,22±0,53 (2,17)	0,020*

• : Mann Whitney U test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Beta-2 mikroglobülin düzeyleri de diyastol+endotel disfonksiyon pozitif olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).



Şekil 11: Beta-2 mikroglobülin düzeylerinin Diyastolik disfonksiyon ve endotel disfonksiyon gruplarına göre dağılımı

Tablo 12: Hasta grubu olgularında, endotel ve diyastolik disfonksiyon birlikte görülen olguların diğer hasta grubuna göre değerlendirilmesi (n=40)

	Diyastol ve Endotel Disfonksiyon		<i>p</i>
	Pozitif (n=8) Ort+SD (medyan)	Negatif (n=32) Ort+SD (medyan)	
Beta-2 mikroglobülin(mg/L)	3,31±1,38 (3,23)	2,21±0,52 (2,17)	0,030*

• : Mann Whitney U test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

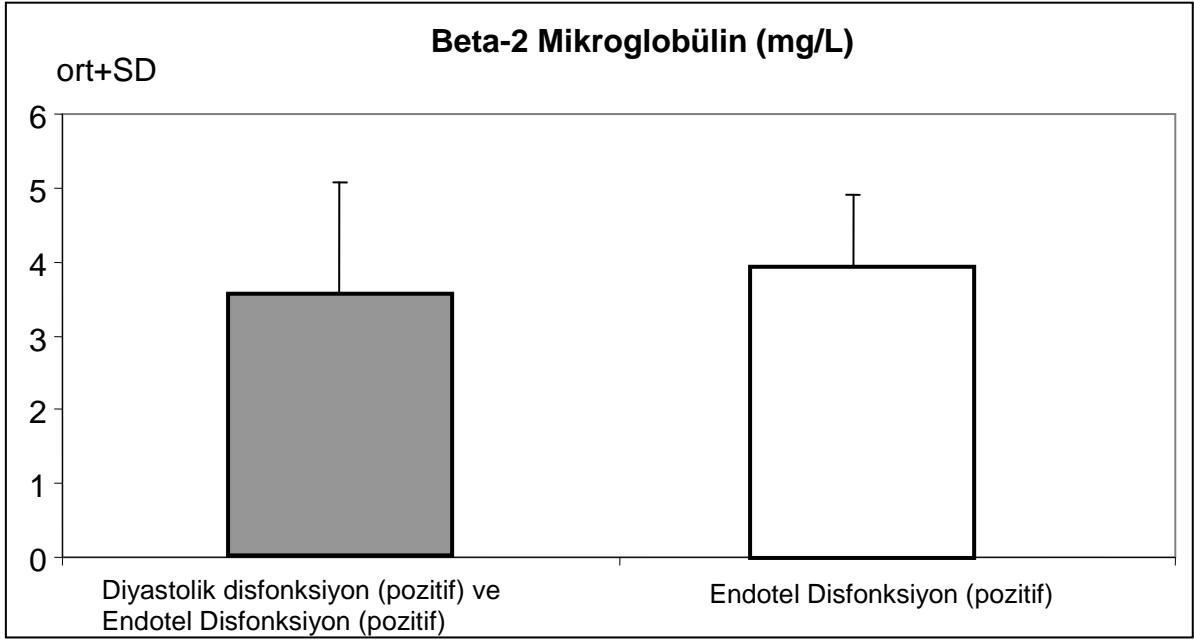
Beta-2 mikroglobülin düzeyleri de diyastol+endotel disfonksiyon görülen olguların Beta-2 mikroglobülin düzeyleri, diğer hasta grubu olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).

Tablo 13: Hasta grubu olgularında, endotel disfonksiyonu ve diyastolik disfonksiyon birlikte görülenler ile sadece endotel disfonksiyonu olan gruba göre değerlendirmeler (n=40)

	Diyastol ve Endotel disfonksiyonu Pozitif (n=8) Ort+SD (medyan)	Endotel disfonksiyonu Pozitif (n=12) Ort+SD (medyan)	
	Beta-2 mikroglobülin(mg/L)	3,31±1,38 (3,23)	

• : Mann Whitney U testi

Beta-2 mikroglobülin düzeyleri de diyastol+endotel disfonksiyon görülen olguların Beta-2 mikroglobülin düzeyleri, endotel disfonksiyonu olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 12: Beta-2 mikroglobülin düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve diyastolik disfonksiyonu birlikte görülen olgular ile sadece endotel disfonksiyonu olan olgu gruplarına göre dağılımı

TARTIŞMA (VI)

Bizim çalışmamız Tip 2 Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonun erken bir belirteci olarak Beta 2 mikroglobülin ile yapılmış olan ilk çalışmadır. Çalışmamızda, Tip 2 Diyabetiklerde endotel disfonksiyonunun plazma Beta 2 Mikroglobülin düzeylerindeki artış ile ilişkili olduğu saptadık.

Periferik arter hastalığı yaygındır ancak sıklıkla tanısı atlanı, periferik arter hastalığı şüphesini doğuracak bir biyomarkır indeksi oluşturulur ise hastalara uygun zamanda vasküler testler ve tedavi yaklaşımları planlanabilecektir. Beta 2 mikroglobülin ve Cystatin C nin Ankle brakiyal indeksle en yüksek korelasyonu göstermiştir ve bunlar konvansiyonel risk faktörü olan yaş, diyabet ve sigara içmeden daha yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (105). Sonuçta Beta 2 mikroglobülin, Cystatin C, hsCRP ve glikozdan oluşan bir biyomarkır paneli periferik arter hastalığı riskini saptama açısından değerlidir (105). Diyabetin koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edildiğinden koroner arter hastalığı henüz ortaya çıkmamış olan Diyabetik olgularımızın endotel disfonksiyonu saptanan grubunda serum beta 2 mikroglobülin düzeyinin yüksek çıkması; periferik arter hastalığında olduğu gibi Tip 2 Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu riskini saptamada bir markır olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İnflamasyon aterosklerotik sendromların önemli bir komponentidir. İmmünte ve inflamasyondaki olası rolü nedeni ile Beta 2 mikroglobülinin periferik arter hastalığı ile veya vasküler yapı değişiklikleri ile ilişkili vasküler infalamasyonda rol alabilir. Aterosklerozlu hastalarda inflamatuvar düzenleyici olan C–reaktif peptit artmıştır ve bu madde periferik arter hastalığı gelişimi açısından prediktif değere sahiptir. Vasküler hastalığın diğer biyomarkırları IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, ICAM-1, VICAM-1 ve E-selektin gibi solübül adhezyon molekülleridir. Alternatif olarak Beta 2 mikroglobülin damar duvarında amiloid oluşumuna katkıda bulunarak damarları hasara uğrattırıyor olabilir (106). Wilson ve arkadaşlarının (106) yapmış olduğu çalışmada periferik arter hastalığı olanlarda plazma Beta 2 mikroglobülinin arttığı ve bunun düşük ankle brakiyal indeks ve de düşük fonksiyonel kapasite ile korele olduğu saptanmıştır. Ateroskleroz için yüksek risk altındaki hastalarda periferik arter hastalığı tanısında plazma Beta 2 mikroglobülin seviyesinin ölçümü hsCRP kadar prediktif değere sahip ve birbirini tamamlayıcıdır (106). Diyabetik hasta grubu ateroskleroz için yüksek risk altında olan bir grup olarak kabul edildiğinden ve bizim yapmış olduğumuz çalışmada

periferik arter hastalarında olduğu gibi endotel ve diastolik disfonksiyonu olan olgularda serum beta 2 mikroglobülin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandığından, diyabetik hastalarda beta 2 mikroglobülinin hsCRP gibi bir inflamatuvar markır olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Beta 2 mikroglobülin inflamatuvar hasalıklarla ilişkilidir, ancak bir kaç bildiride beta 2 mikroglobülin ile ateroskleroz arasında ilişki olduğu üzerinde durulmuştur. Saijo ve arkadaşları (107) 772 hastada Beta 2 mikroglobülinin aterosklerozla ilişkili olup olmadığını belirlemek üzere Beta 2 mikroglobülinin Ankle brakiyal nabız dalga hızı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Beta 2 mikroglobülin arteriyel sertlik artışı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu saptanan hasta grubunda beta 2 mikroglobülin düzeyinin anlamlı derecede daha yüksek çıkması bu çalışma verilerini desteklemektedir. Endotel disfonksiyonu ile birlikte diastolik disfonksiyonu olan olgularda da beta 2 mikroglobülin düzeyleri benzer şekilde yüksek saptanmıştır.

Birçok çalışmanın ortak sonucunda, endotel disfonksiyonunun koroner hadiselerin güçlü bir habercisi olduğu anlaşılmıştır (87). Endotel disfonksiyonun sistemik tutulum gösterdiği göz önüne alındığında koroner arter dışındaki damarlardaki endotel disfonksiyonu prognoz belirteci olup olmadığını araştıran bir çalışmada, brakiyal arter vazodilatör cevabı asetilkolin (endotel bağımlı) ve sodyum nitroprussid (endotel bağımsız) infüzyonu ile pletismografi ile değerlendirilmiş ve 4,5 yıllık takip süresi sonunda artmış kardiyovasküler olay gelişen hastalarda azalmış brakiyal arter vazodilatör cevabı gözlenmiştir (87). Diğer bir çalışmada ise brakiyal arter endotel disfonksiyonu daha az invaziv ve son 10 yıldır endotel disfonksiyonun teşhisinde revaçta olan, Akımla Uyarılmış Vazodilatasyon (AUV) yöntemi ile incelenmiş, sonlanım noktası olarak perkütan koroner girişim veya cerrahi revaskülarizasyonu içeren 5 yıllık takipte artmış revaskülarizasyon ihtiyacı gösteren hastalarda AUV oranı azalmış saptanmış (<%10), normal sürvi gösterenlerde ise AUV korunmuş (>%10) olarak tesbit edilmiştir. Endotel disfonksiyonu tüm vasküler yatağı tutar, brakiyal arter gibi aterosklerozun görülmediği arterlerde dahi endotel disfonksiyonun olması genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicilerinden bir tanesidir.

Endotel fonksiyonundaki bozulmanın koroner aterosklerozun prevalansı ile ilişkisi vardır (108). Koroner arter hastalığının birçok risk faktörü muhtemelen artmış oksidatif stres sebebiyle, endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (109). Frick ve arkadaşları'nın çalışmasında

bildirdikleri; brakial arterin yapısının koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin KAH'nın Endotel Bağımlı Vazodilatör Yanıt (EBVY) ile ilişkisinin daha belirgin olduğu sonucu ile uyumluydu (110), bu ateroskleroz oluşumunun koroner arterler dışında diğer büyük arterleri de etkilemesine bağlı olabilir.

Heitzer ve arkadaşları (86) yaptıkları çalışmada endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi aşikar bir biçimde ortaya koymuşlardır. Non-obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan bu çalışmada, ağır derecedeki endotel disfonksiyonun artmış kardiovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Endotel disfonksiyonu hafif olanlarda ise kardiovasküler morbidite ve mortalitenin artmadığı görülmüştür. Endotel disfonksiyonun derecesinin aterosklerozun prognozunu etkileyeceği ortadadır. Brakiyal arterden AUV yöntemi kullanılarak endotel disfonksiyonun erkenden saptanması mümkündür. Sonuç olarak koroner arter hastalığının erken habercisi olan brakiyal arter endotel disfonksiyonunun Beta 2 mikroglobulin gibi serum markırı ile saptanabilmesi asemptomatik hastaların belirlenmesi için kolay uygulanabilen ve ucuz bir yöntem olarak kullanılabilir.

Diyabette, oksidatif stres, protein glikolizasyonu ve obezite nedeni ile devam eden düşük dereceli bir enflamasyon mevcuttur (111) ve bu aterosklerozu kolaylaştırır (112). Endotel hasarı sonucunda da trombosit ve lökositleri çeken adhezyon proteinleri açığa çıkar ve enflamasyon daha da artar. HsCRP düzeyleri obezite ve diyabette artar, hsCRP vasküler risk göstergesi olarak ortaya çıkmaktadır (112). Phsician's Health Study çalışmasında (111) CRP ilk myokard enfarktüsünü öngören en iyi parametre olmuştur, aynı zamanda kararsız koroner arter hastalığında uzun dönem mortaliteyi öngörür ve inme riski ile de ilişkilidir. Enflamatuvar göstergeler görüldüğü kadarıyla kardiyovasküler riski insülin direnci göstergesi olan diğer metabolik bozukluklardan bağımsız olarak artırır (113).

Hatemi ve arkadaşlarının (114) yapmış olduğu bir çalışmada 41 tip 2 diyabetes mellituslu hastada serum Beta 2 mikroglobulin düzeyi ile diyabetik angiopati komplikasyonları, diyabetin uzun süreden beri olması ve kan şekeri regülasyon durumu arasındaki ilişkileri araştırılmış olup olguların serum Beta 2 mikroglobulin düzeyleri ile (2.64 ± 1.47 ng/ml), kreatinin düzeyleri arasında güçlü bir bağıntı saptanmıştır. Mikroalbuminürisi > 18 mikrogram olan grup ile mikroalbuminürisi < 18 mikrogram olan grubun ortalama beta 2 Mikroglobulin düzeyleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmuş. Diyabetik retinopatisi olan ve olmayan grupların ortalama beta 2 Mikroglobulin düzeyleri

arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. İskemik kalp hastalığı olan ve olmayan grupların beta 2 Mikroglobulin düzeyleri arasındaki farklılık sınırda anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak serum Beta 2 Mikroglobulin düzeylerinin uzun süreli diyabetin bir göstergesi olarak izlenebileceğini düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda endotel disfonksiyonu olan hem de endotel disfonksiyonu ile birlikte diyastolik disfonksiyonu olan olgularda serum Beta 2 mikroglobulin düzeyinin daha yüksek saptanması önceki çalışmalarla uyumludur.

Hiperglisemik doku hasarının mekanizmalarından biri de proteinlerin ve lipoproteinlerin yapılarının bozularak ileri glikasyon ürünlerinin (AGE: Advanced Glycation End Product) oluşmasıdır (15). AGE etkilerinin en iyi örneklerinden biri uzun süreli kan şekeri eğilimini görmek için de kullanılan glikolize hemoglobindir, Glikolize LDL bir diğer örnek olabilir (16). AGE oluşumu geri dönüşsüz bir olay olduğundan bu ürünler yaşla birlikte birikir ve diyabet bu birikimi hızlandırır (115). Sonuçta diyabet komplikasyonları intraselüler glikoz nedeni ile proteinlerin kovalent modifikasyonu ve çapraz bağlanması sonucu yaşlanmanın hızlanması ile hücre fonksiyonlarının bozulması biçiminde ortaya çıkar (15).

Endotel hücrelerinde AGE bağlanması ile trombomodülin, doku faktörü ve vasküler adhezyon molekülü-1 gibi pıhtılaşma ve enflamasyonu kolaylaştıran proteinler artar. Endoteldeki AGE reseptörlerine ligand bağlanması ile vasküler endotel büyüme faktörü artar bu diyabetteki arter duvar esnekliğinin azalması ve kapiller geçirgenlik artışına katkıda bulunur (116).

Bizim yaptığımız çalışmada diyastolik disfonksiyonu olan Tip 2 DM lu hastalarla kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak kesinleştirilmiş koroner arter hastalığı ,sistolik disfonksiyon,kalp yetersizliği veya bu dururmu düşündürecek semptom ve bulguları olmayan diyabetik hastalar alınmıştır. Hedef popülasyonun önceki çalışmalara göre belirgin daha düşük kardiyovasküler riskli hastalardan oluşması bu farkı belirsiz hale getirmiş olabilir.Bizim düşüncemiz örneklem grubunun daha geniş tutulması durumunda bu farkın oluşabileceği yönündedir.

CRP ve Beta 2 mikroglobülin düzeyinin aterosklerozda artışının yararlı prediktörler olup olmadığı konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ (VII)

Tip 2 Diyabet koroner arter hastalığı eşdeğeri olan metabolik bir hastalıktır. Aynı zamanda beraberinde periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık sık görülmekte ve çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Diyastolik disfonksiyon diyabette kardiyak etkilenmenin en erken bulgusudur. Brakiyal arterden Akımla Uyarılmış Vazodilatasyon testi ile endotel disfonksiyonun saptanması önemli bir non invaziv tarama testi olarak kabul görmektedir. Bu çalışmada endotel disfonksiyonu veya endotel disfonksiyonu ile birlikte diyastolik disfonksiyonu olan tip 2 diyabetik hastalarda serum Beta-2 Mikroglobülin düzeyini anlamlı olarak yüksek saptadık.

Sonuç olarak koroner arter hastalığının erken habercisi olan brakiyal arter endotel disfonksiyonunun Beta-2 Mikroglobülin gibi bir serum markırı ile saptanabilmesi asemptomatik hastaların belirlenmesi için kolay uygulanabilen ve ucuz bir yöntem olarak kullanılabilir.

ÖZET (VIII)

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA DİYASTOLİK DİSFONKSİYON/ ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLE SERUM BETA-2 MİKROGLOBÜLİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Giriş:

Diyabetes Mellitus'un prevalansı son iki dekatta dramatik bir biçimde artmıştır. Etyolojisinde genetik, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzı tercihlerinin yer aldığı, hiperglisemiyle seyreden bu hastalık ciddi makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Bunların en önemlileri kardiovasküler hastalıklar, nöropati, retinopati ve diyabetik nefropatidir.

Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, ateroskerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirmektedirler.

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır. Endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Koroner damar yatağındaki aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca epikardial koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Fakat koroner endotel disfonksiyonunun teşhisi hem zor hem de girişimsel yöntemler gerektirmektedir. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulumu göz önüne alındığında, periferik arterlerden non-invazif yöntemlerle bakılması gerçeğe yakın bir bilgi vermektedir. Özellikle brakial arterin kolay ulaşılabilir yerleşimi, endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi için idealdir. Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, indirekt yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır.

Diyastolik sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile mitral diyastolik akımın ve pulmoner ven akımlarının incelenmesi çok önemli bilgiler sağlar. Fakat mitral akım hemodinamisinin pek çok faktörden (kalp hızı,

önyük, ardyük, kapak yetersizliği, örnekleme volümün pozisyonu) etkilenmesi nedeni ile diyastolik fonksiyonları değerlendirmede yeni ekokardiyografik yöntemler de kullanılmaya başlanmıştır. Doku Doppler görüntüleme (DDG) sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını belirlemede yaygın olarak kullanılmaya başlanan yeni bir metottur ve DDG ile myokardın bölgesel olarak sistolik-diyastolik fonksiyonları değerlendirilebilir. Doku Doppler ile mitral annulus komşuluğundaki myokard bölgesinden saptanan erken diyastolik dalga (Em veya E') hızının sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede faydalı bir parametre olduğu gösterilmiştir.

Beta 2 Mikroglobulinin molekül ağırlığı 11.8 kDa dur. Hafif zincir HLA class I kompleksi olup ağır zincirden ayrıldıktan sonra plazmada serbest monomer olarak bulunur. Glomerüllerden serbestçe filtre edilir ardından renal tübüllerden reabsorbe ve degrade edilir. Serum konsantrasyonu kas kitlesinden ve yaştan bağımsızdır. Beta 2 Mikroglobulin glomerüller tarafından kolayca filtre edilir, yaklaşık % 99'u proksimal tubulden pinositoz yoluyla reabsorbe edilir. Serumdaki yükselmiş değerler artmış hücre değişimini gösterir. Bu yükseliş AIDS, multiple myelom gibi myelo-proliferatif ve lenfo-proliferatif hastalıklarda görülür. Artmış idrar düzeyleri bu konsantrasyonun renal eşıği geçmesinden sonra görülür. Sentezinin artmadığı durumlarda artmış idrar Beta 2 Mikroglobulini proksimal tubullerin reabsorbsiyon yeteneğinin bozulmasından kaynaklanabilir.

Biz bu çalışmada; Mikroalbüminüri saptanmayan ve serum kreatinin düzeyi normal olan koroner arter hastalığı olmayan Tip 2 Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu ve diyastolik disfonksiyon ile serum Beta 2 mikroglobülin seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Materyal metod:

Bu alışmaya Ocak 2008 ve Haziran 2008 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, daha önce Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı konulmuş 40 hasta ve 10 kontrol grubu hastası bilgilendirilmiş onayı da alınarak dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar, öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ile bir süredir Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı konmuş ve tedavi gören, 30 yaş üzeri, glukokortikoid kullanmayan, bilinen karaciğer yetmezliği, malignitesi ve hamileliği olmayan, çalışmaya uyum sağlayacak hastalardan oluşmaktaydı. Daha önceden koroner revaskülarizasyon yapılmış, karotis cerrahisi uygulanmış veya serebrovasküler hastalık geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Tüm hastalardan 12 saatlik açlığı takiben, açlık plazma glukoz, Beta 2 mikroglobülin düzeyi, lipit parametreleri, üre ve kreatinin seviyesi için 10 cc venöz kan örneği alındı. 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyine bakıldı.

Hastaların tümünde kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek üzere brakial arterden Doppler ultrasonografi yöntemi ile akımla uyarılmış vazodilatasyon testi uygulandı.

Bulgular:

Çalışma Ocak 2008-Haziran 2008 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Kardiyoloji Servisinde yaşları 36 ile 77 arasında değişen toplam 50 olgu üzerinde yapılmıştır. Yaş ortalaması $52,48 \pm 8,77$ 'dir. Olguların 32'si (%64) kadın; 18'i (% 36) erkektir.

Diyastolik disfonksiyon 23 (%46) olguda pozitif olarak saptanmıştır. Endotel disfonksiyon ise 13 (%26) olguda pozitif bulunmuştur. Beta-2 mikroglobulin düzeyleri de hasta grubu olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0,01$).

Beta-2 mikroglobülin düzeyleri de endotel disfonksiyon pozitif olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,01$).

Diyastolik disfonksiyon ile birlikte endotel disfonksiyon görülen olguların Beta-2 mikroglobülin düzeyleri, diğer hasta grubu olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).

Çalışma grubu olgularda Endotel disfonksiyon durumuna göre Beta-2 mikroglobülin düzeylerinin cut off değerini saptamak için yapılan ROC analizi sonucunda; çok sağlıklı sonuç vermemekle beraber 2,74 noktası cut off noktası olarak saptandı. Bu noktada duyarlılık %91,67; özgüllük % 89,29; pozitif kestirim değeri % 62,40 ve negatif kestirim değeri ise %78,13 olarak bulunmuştur. ROC eğrisi altında kalan alan 0,801 olarak saptandı.

Sonuç:

Tip 2 Diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyon ve Brakiyal arterden Akımla Uyarılmış Vazodilatasyon testi ile endotel disfonksiyonun saptanması koroner arter hastalığı ve ateroskleroz için erken bulgulardandır. Endotel disfonksiyonu olan hastalarda serum Beta 2 mikroglobulin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek çıkması Beta 2 Mikroglobulinin hsCRP gibi koroner arter hastalığının öngördürücü markırını olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir ve bu çalışma endotel disfonksiyonu ile beta 2 mikroglobulin arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Tip 2 Diyabet, Endotel disfonksiyonu, Diyastolik Disfonksiyon, Beta 2 Mikroglobulin

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LEVEL OF BETA-2 MICROGLOBULIN AND DIASTOLIC DYSFUNCTION/ ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AMONG PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Introduction:

The prevalence of diabetes mellitus has been increasing dramatically during the last two decades. Genetic, environmental and life style factors have been shown to participate in the etiopathogenesis of this disease. It is characterized with hyperglycemia and may lead to microvascular and macrovascular complications. Cardiovascular diseases, neuropathy, retinopathy and diabetic nephropathy are among the most important complications.

Atherosclerosis and related diseases are the second and first cause of death among the population with less and more than 45 years of age worldwide, respectively. It is the most important cause of morbidity among all ages of population and its incidence is increasing dramatically. Therefore, many authors attempt to develop new methods in order to diagnose atherosclerosis before development of organ involvement and determine the prevalence of atherosclerotic disease.

The most important changes observed during the early subclinical period of atherosclerosis include endothelial dysfunction throughout all arterial bed and increase in intimal-medial thickness. Endothelial dysfunction and increase of intimal-medial thickness may be determined by using simple, inexpensive and non-invasive methods. So, therapeutic modalities can be performed before atherosclerosis becomes more diffuse. Endothelial dysfunction precedes the atherosclerotic involvement on the coronary vascular bed. It also plays an important role in the atherosclerosis of epicardial coronary arteries. However, making the diagnosis of endothelial dysfunction is both difficult and requires invasive methods. Since the endothelial dysfunction may lead to systemic symptoms, non-invasive methods imaging peripheral arteries may provide accurate information about endothelial dysfunction. Brachial artery is ideal for evaluation of endothelial dysfunction since it is easily found on the antecubital region. This advantage leads us to diagnose possible endothelial dysfunction throughout coronary vascular bed by using indirect methods.

Measurement of mitral diastolic flow and pulmonary venous flow via conventional Doppler echocardiography in order to evaluate diastolic left ventricular functions provides important data. However, since many factors (heart rate, pre-load, after-load, valvular failure, position of sample volume) may change the haemodynamics of mitral flow echocardiographic methods have recently been utilized for evaluation of diastolic dysfunction. Tissue Doppler Imaging (TDI) has recently been increasingly used for determination of left ventricular diastolic functions and regional systolic-diastolic functions of myocardium can be evaluated by using TDI. The rate of early diastolic wave (E_m or E') on the myocardium next to mitral annulus observed via tissue doppler imaging has been demonstrated to be a useful parameter for evaluation of LV diastolic functions.

The molecular weight of beta 2 microglobulin is 11.8 kDa. It is a light chain HLA class I complex and found as free monomers in the plasma after separating from the heavy chain. It is filtrated from the glomerules and reabsorbated and degraded from the renal tubules. Its serum concentration is not dependent to the muscle mass and age of the patient. Beta 2 microglobulin is easily filtrated from glomerules. Approximately 99% of its concentration is reabsorbated from the proximal tubules via pynocytosis. Increased serum levels refer to increased cellular turnover. This increase may be observed in myelo- and lympho-proliferative disease such as AIDS and multiple myeloma. Increased urinary excretion are observed if its level exceeds the renal threshold value. Increased urinary excretion without any increase in the synthesis may be due to impairment in the reabsorption ability of proximal tubules.

In this study we planned to investigate the relationship between serum beta 2 microglobulin levels, and endothelial and diastolic dysfunction among the Type 2 diabetic patients who had normal serum albumin levels in the lack of microalbuminuria and coronary artery disease.

Materials and Methods:

Forty patients and 10 control subjects who admitted to the outpatient clinics of Adnan Menderes University Medical Faculty Department of Cardiology between January and June 2008 and had the diagnosis of type 2 diabetes mellitus have been included in our study. All the patients and controls have signed an informed consent form. The included patients had the diagnosis of type 2 diabetes mellitus with history, physical examination and laboratory results; were taking antidiabetic medical therapy; more than 30 years of age; not taking systemic glucocorticoid therapy; had no hepatic failure, malignancy or pregnancy. Patients

who had previously undergone coronary revascularization, carotis surgery or experienced cerebrovascular disease have been excluded.

10 cc venous blood was obtained from each patient after 12 hours of fasting for determination of fasting plasma glucose level, beta 2 microglobulin level, lipid parameters, blood urea nitrogen and creatinin levels. Microalbumin level in the 24 hours of urine has also been measured.

Transthorasic echocardiography was performed at all patients for evaluation of cardiac functions. Flow-induced vasodilatation test was performed in order to evaluate the endothelial dysfunction via doppler ultrasoundography from brachial artery.

Results:

This study was performed among 50 subjects (age range: 36 and 77 years) who presented to outpatient clinics of Cardiology Department of Adnan Menderes University Medical Faculty between January and June 2008. The mean age of the patients was $52,48 \pm 8,77$ years (mean \pm SD). 32 females (64%) and 18 males (36%) were included.

Diastolic dysfunction was observed at 23 (46%) patients. Endothelial dysfunction was present at 13 (26%) patients. Beta-2 microglobulin levels were significantly higher at the patients compared with control subjects ($p < 0,01$).

Beta-2 microglobulin levels were significantly higher among patients with endothelial dysfunction ($p < 0,01$).

Beta-2 microglobulin levels of the patients with both diastolic and endothelial dysfunction were significantly higher than the other patients ($p < 0,05$).

The ROC analysis performed to determine the cut-off value of beta 2 microglobulin levels according to endothelial dysfunction among study population revealed 2.74 as the cutoff point, although not ideal at all. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value at this point were 91,67%, 89,29%, 62,40% and 78,13%, respectively. The area under the ROC curve was found to be 0,801.

Comment:

Evaluation of diastolic dysfunction by using echocardiography and endothelial dysfunction by using flow-induced vasodilatation test from brachial artery are both early findings of coronary artery disease and atherosclerosis among type 2 diabetic patients. Significantly higher serum levels of beta-2 microglobulin among patients with endothelial dysfunction suggest that beta-2 microglobulin may serve as a predictive marker, as well as hsCRP, for future development of coronary artery disease and this study -to our knowledge- is the first trial investigating the relationship between endothelial dysfunction and serum beta-2 microglobulin levels.

Key words: Type 2 Diabetes, Endothelial dysfunction, Diastolic Dysfunction, Beta 2 Microglobulin

KAYNAKLAR (IX)

1. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. USA: McGraw Hill, 2005; 2152- 80.
2. Warram JH, Krolewski WC. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 341-54.
3. Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes: an increasing problem, also in dialysis units. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002; 21- 30.
4. Rug V, editor. Diabetes and kidney disease: Time to Act. Belgium: International Diabetes Federation, 2003.
5. Suzan DJMK, Ale A, Maarten SL, et al. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements Stroke 1997; 28: 665-671.
6. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987; 316: 1371-1375.
7. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt, et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). Klin Wochenschr 1988; 66(suppl 11): 58-65.
8. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study. Circulation 1990; 82: 1230-1242.
9. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. Stroke 1992; 23: 1752-1760.
10. Megnien JL, Sene V, Jeannin S, et al. Coronary calcification and its relation to extracoronary atherosclerosis in asymptomatic hypercholesterolemic men. Circulation 1992; 85: 1799-1807.
11. Bruckert E, Giral P, Salloum J, et al. Carotid stenosis is a powerful predictor of a positive exercise electrocardiogram in a large hyperlipidemic population. Atherosclerosis 1992; 92: 105-114.
12. Nishino M, Sueyoshi K, Yasuno M, et al. Risk factors for carotid atherosclerosis and silent cerebral infarction in patients with coronary heart disease. Angiology 1993; 44: 432-440.

13. Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaidis A, et al. Carotid intima-media thickness: correlation with the British regional heart study risk score. *J Intern Med* 1994; 235: 431-433.
14. Ewy GA, Appleton CP, DeMaria AN, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1505-28.
15. Sheetz MJ, King GL: Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579-2588.
16. Nathan DM: The pathophysiology of diabetic complications: how much does the
17. Grubb A. Diagnostic value of analysis of Cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38: 20-27.
18. Altuntaş Y. Diyabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. In: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diyabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;51- 62.
19. Bennett PH, Krowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, KingGL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 331-40.
20. Satman İ. Diyabetes mellitus'un epidemiyolojisi. In: Yenigün M, AltuntaşY, editörler. Her yönüyle diyabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001; 69- 84.
21. Jeppsson J-O, Kobold U, Ban J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 78-89.
22. Berggard I, Beam AG. Isolation and properties of a low molecular weight Beta 2 microglobulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1963; 213: 4095-4103.
23. Peterson PA, PE Eurin, I Berggard. Determination of urinary excretion of Betag microglobulin, albumin and total protein. *J Clin Invest* 1969; 48:1189-1198.
24. Peterson PA, BA Cunningham, Berggard I, et al. Beta 2 microglobulin; A free immunoglobulin domain. *Proc Nat Acad Sci USA* 1974; 71: 35-39.
25. Smithies O, MD Poulik. Subunit structure of HLA antigens on cell surface. *Science* 1972; 175: 187-189.
26. Neauport—Sautes C, Bismuth A. Relationship between H L A antigens and betag microglobulin as studied by immunofluorescence on the lymphocyte membrane, *J Exp Med* 1974; 139: 957-968.

27. Poulik MD, M Bernoco. Aggregation of HLA antigens at the lymphocyte surface induced by antiserum to Beta 2 microglobulin. *Science* 1973; 182: 1352-1355.
28. Goodfellow PN, et al. The Beta 2 microglobulin gene is on chromosome 15 and not in the HLA-A region. *Nature* 1975; 254-257.
29. Karlsson FA. Physical—chemical properties of Betag microglobulin. *Immunol Chem* 1974; 11: 111-114.
30. Nilsson K, PE Eurin, KL Welsh. Production of Beta 2 microglobulin by normal and malignant human cell lines and peripheral lymphocytes. *Transpl Rev* 1974; 21:53-84.
31. Bernier GM, MW Fanger. Synthesis of Beta 2 microglobulin by stimulated lymphocytes. *J Immunol* 1963; 109: 407-409.
32. Revillard JP, Vincent C. La betag microglobuline. *Nouv Press Med* 1974; 40: 2707-2712.
33. Şardaş O, Koç H, Konuk N. Beta 2 mikroglobulinin yapısı, fonksiyonu, klinik anlam ve önemi. *Türkiye Klinikleri* 1984; 4 (3): 208-210.
34. Eurin PE, Wibell L. The serum levels and urinary excretion of Beta 2 microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J Clin Invest* 1980; 40: 427.
35. Karlsson FA, Wibell L, Eurin PE. Betag microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40: 427.
36. Philip WH, Edmond SR. Renal metabolisma of Beta 2 *Vox Sang* 1980; 38: 434-447.
37. Revillard JP, Vincent C. La betag microglobuline en pathologic *Pathol Biol* 1978; 26: 279-281.
38. Beaudin M, Pluygers E. L'interet de la betag microglobuline dans les neoplasies. *Pathol Biol* 1978; 26: 343-344.
39. Cassuto JP, et al. Betag microglobulin in lymphoproliferative with special reference to gammopathies. *Pathol Biol* 345-347.
40. Daver A et al. La Betag microglobuline en pathologie cancéreuse. *Pathol Biol* 1978; 26: 335-340.
41. Georgiadis A, A Amor. La Betan microglobuline dans la spondylarthritis ankylosante et le syndrome de Reiter. *Pathol Biol* 1978; 6: 377-380.
42. Simonsson B, Wibell L, Nilsson K. Betag microglobulin in chronic lymphocytic leukemia. *Scand j Heamatol* 1980; 24: 174-180.
43. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease--a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J* 1982; 46(1): 92-102.

44. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990 –1003.
45. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler Tissue Imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 1527–33.
46. Bruch C, Grude M, Muller J, et al. Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of left ventricular filling pressures in patients with systolic and diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 2005 Apr 1; 95(7): 892-5.
47. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87: 336–9.
48. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865–75.
49. Sohn DW, Kim HC, Kim HS, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Aug; 30(2): 474-80.
50. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 927– 31.
51. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998, 19: 990 –1003.
52. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
53. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 11-I–16-I.74
54. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86(suppl III): III-12–II-19.
55. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631–638.
56. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046–1051.

57. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 71B–74B.
58. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235–1241.
59. Takase B, Uehata A, Akima T, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1535–153.
60. Lemmy Urakami-Harasawa, et al. *J Clin Invest* 1977; 100 (11): 2793-2799.
61. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840–844.
62. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 426–435.
63. Yura T, Fukunaga M, Khan R, et al. Free radical-generated F2-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells. *Kidney Int* 1999; 56: 471–478.
64. Piero O, Bonetti PO, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-175.
65. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, et al. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84:1984–1992.
66. McLenachan JM, Vita J, Fish DR, et al. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branching points. *Circulation* 1990; 82: 1169–1173.
67. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, et al. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391–401.
68. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart. *Circulation* 1995; 92: 320– 326.
69. Gage JE, Hess OM, Murakami T, et al. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation* 1986; 73: 865–876.
70. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83: 1946–1952.
71. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325: 1551–1556.

72. Motz W, Vogt M, Rabenau O, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991; 68: 996–1003.
73. Quyyumi AA, Cannon RO III, Panza JA. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992; 86: 1864–1871.
74. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659–1664.
75. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2345–2352.
76. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–372.
77. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
78. Napoli C, de Nigris F, Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J Cell Biochem* 2001; 82: 674–682.
79. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4651–4655.
80. De Catarina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995; 96: 60–68.
81. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066–1071.
82. Peng HB, Libby P, Liao JK. Induction and stabilization of I κ B α by nitric oxide mediates inhibition of NF- κ B. *J Biol Chem* 1995; 270: 14214–14219.
83. Bogaty P, Hackett D, Davies G, et al. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 5–11.
84. McGorisk GM, Treasure CB. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 341–350.
85. Yangs ZH, Richard V, von Segesser L, et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism of vasospasm? *Circulation* 1990; 82: 188–195.

86. Zeiher AM, Goebel H, Schächinger V, et al. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque: a clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 941–947.
87. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–954.
88. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673–2678.
89. Cooke JP, Rossitch E, Andon NA, et al. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88: 1663–71.
90. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circulation* 2001; 103: 1992–8.
91. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K-current in endothelial cells. *Nature* 1988; 331: 168–70.
92. Pohl U, Holtz J, Busse R, et al. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985; 8: 37–44.
93. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314–9.
94. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 85: 288–93.
95. Corson MA, James NL, Latta SSE, et al. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996; 79: 984–91.
96. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399: 601–5.
97. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. Modulation of endotheliumdependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92: 3431–5.
98. Corretti MC, Todd JA, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 257–265.
99. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247–53.

100. Stadler RW, Karl WC, Lees RS. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 25–34.
101. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268: H1397–H1404.
102. Verma S, et al. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054-2059.
103. Michel E, et al. The clinical impact of endothelial dysfunction. *Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-1160.
104. Ganz P, et al. Testing endothelial vasomotor function. Nitric oxide, Multipotent Molecule. *Circulation* 2003; 108: 2049-2053.
105. Fung ET, Wilson AM, Zhang F, et al. A biomarker panel for peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2008; 13(3): 217-24.
106. Wilson AM, Kimura E, Harada RK, et al. β 2- Microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease. *Proteomic Profiling and Clinical Studies. Circulation* 2007; 116: 1396-1403.
107. Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, et al. Relationship of Beta 2 Microglobulin to Arterial Stiffness in Japanese Subjects *Hypertens Res* 2005; 28(6): 505-510.
108. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111–118.
109. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32: 293–304.
110. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 505–510
111. Spanhaimer RG: Reducing cardiovascular risk in diabetes. Which factors to modify first? *Postgrad Med* 2001;109:26-36
112. Libby P, Plutzky J: Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? *Circulation* 2002; 106: 2760-2763.
113. Resnick HE, Howard BV: Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2002; 52: 245-267.
114. Hatemi H, Taşan E, Köşkeröğlü C ve ark. Diyabet komplikasyonları ve serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri arasındaki ilişkiler. *Klinik Gelişim.* 1993; 6: 2728-31.
- glucose hypotesis explain? *Ann Intern Med* 1996; 124 (1 Pt 2): 86-89.

115. Aronson D, Rayfield EJ: How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1:1-10.
116. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820.