

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİABETLİ HASTALARDA VİTRÖZ HUMOR
DEĞİŞİKLİKLERİNİN DİFFÜZYON MRG İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.İbrahim Kala

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Birsen Ünal Daphan

KIRIKKALE

2013

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Radyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 6/9/2013

Prof.Dr.Mirace Yasemin Bilgili Karadeniz
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji AD
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Birsen Ünal Daphan
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji AD
Üye

Yrd.Doç. Dr. Mikail İnal
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji AD
Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim suresince, tezimin planlanmasında ve yurutulmesinde desteğini esirgemeyen, her zaman sevgi, saygı ve minnetle hatırlayacağım değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Birsen Ünal DAPHAN' a,

Uzmanlık eğitimim suresince bilgi ve tecrubelerini benimle paylaőan, her zaman sevgi ve saygıyla hatırlayacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Yasemin Bilgili' ye, Doc. Dr. Sevda YILMAZ'a, Yrd. Doc.Dr. Mikail İnal' a,

Yaklaşık 4,5 yıllık uzmanlık eğitimim suresince birlikte calıőmaktan mutluluk duyduğum tum asistan arkadaőlarıma,

Beraber calıőmaktan buyuk mutluluk duyduğum bolumumuzun tum teknisyen, sekreterlerine,

Desteklerini benden esirgemeyen aileme ve tum sevdiklerime,

Sonsuz teőekkurlerimi sunarım.

Dr.İbrahim KALA

ÖZET

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme (DAMRG) su moleküllerinin difüzyon hareketine duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. DAMRG günümüzde en sık akut serebral iskeminin erken dönem tanısında kullanılmaktadır. Son yıllarda DAMRG bazı orbital patolojilerin değerlendirilmesinde de kullanılmaya başlanmıştır.

Klinik olarak çeşitli sebeplerle bölümümüzde beyin difüzyon MRG tetkiki yapılan 40 Diabetes Mellitus hastası ve oküler, serebral patoloji saptanmamış 40 kontrol grubu hastası olmak üzere toplam 80 beyin difüzyon MRG üzerinden retrospektif olarak yürüttüğümüz bu çalışmada DM' i olan ve olmayanlar arasında yaş grupları, cinsiyet ve göz tarafı değişkenine bağlı olarak oküler ADC değerleri arasında olabilecek farklılıkları araştırmayı amaçladık.

DM grubunun yaş ortalaması 54.58 ± 10.13 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 53.68 ± 5.38 yıl olarak saptandı. DM grubunda 24 (% 60) erkek, 16 (% 40) kadın olgu vardı. Kontrol grubunda 20 (% 50) erkek, 20 (% 50) kadın olgu vardı.

40 kişilik DM grubundan elde edilen 80 gözü orbital ADC değerleri ile tüm orbitadan alınan ADC değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. DM' i olan grup ve DM' i olmayan kontrol grubunda sağ göz ve sol gözden alınan ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. DM grubundaki olgular değerlendirildiğinde; 50 yaş ve altındaki bireylere ait ADC değerleri, 50 yaş üstü bireylere ait ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Kontrol grubundaki olgular değerlendirildiğinde; 50 yaş ve altındaki olguların ADC değerleri ile 50 yaş üstü olguların değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. DM' i olan grup ve DM' i olmayan kontrol grubunda kadınlar ve erkeklerden alınan ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak Diabet hastalarında vitreus humor değişikliklerinin değerlendirilmesinde difüzyon MRG kullanılabilir.

ABSTRACT

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) is an imaging method sensitive to the movement of the diffusion of water molecules. DW-MRI is most widely used in the diagnosis of early acute cerebral ischemia. In recent years, DW-MRI has been used in the assessment of some of the orbital pathology.

We aimed to investigate possible differences in ocular ADC values in patients with and without DM. We also searched for the effect of age and gender on the ocular ADC values. Brain DW-MRI scans of 40 patients with diabetes mellitus, and 40 patients without diabetes mellitus with normal MRI were included in to this retrospective study.

Mean age 54.58 ± 10.13 years DM group and the control group mean age was 53.68 ± 5.38 years. DM group, 24 (60%) men and 16 (40%) were female patients. The control group consisted of 20 (50%) males and 20 (50%) female patients.

Mean orbital ADC value of the DM group (80 eyes of 40 patients) was significantly lower than the control group.

There was no statistically significant difference between the mean ADC values from the right and the left eyes in the group with DM and the control group.

When the DM group patients were evaluated; ADC values of under the age of 50 was statistically significantly higher than ADC values of over the age of 50.

When the control group patients were evaluated; there was no significant difference between ADC values of patients under 50 years of age and over 50 years of age .

There was no statistically significant difference between the ADC values of women and men in both the DM group patients and the control group patients without DM.

As a result, the assessment of changes in vitreous humor, diffusion-weighted MRI can be used in patients with diabetes.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	2
TEŞEKKÜR.....	3
ÖZET	4
ABSTRACT.....	5
İÇİNDEKİLER.....	7
KISALTMALAR.....	9
TABLolar.....	10
ŞEKİLLER.....	11
GİRİŞ-AMAÇ	12
GENEL BİLGİLER.....	14
2.1 Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme.....	14
2.1.1 Moleküler difüzyonun tanımı.....	14
2.1.2 Görüntüleme tekniği.....	15
2.1.3 ADC haritası.....	17
2.1.4 Kullanım alanları.....	18
2.2 Bulbus okuli anatomisi.....	24
2.3 Diabetes Mellitus.....	29
2.3.1 Diabetes Mellitus' un tarihçesi.....	29
2.3.2 Tanımı.....	30
2.3.3 Tanı kriterleri.....	30
2.3.4 OGTT endikasyonları.....	31

2.3.5 Sınıflandırması.....	33
2.3.5.1 İnsülin bağımlı DM (IDDM).....	36
2.3.5.2 İnsüline bağımlı olmayan DM (NIDDM).....	38
2.3.6 Tip 2 DM oluşumunda risk faktörleri.....	40
2.3.7 Diabetes Mellitus komplikasyonları.....	41
GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1 Hasta popülasyonu.....	46
3.2 MR görüntüleme parametreleri ve ADC ölçüm yöntemi.....	46
3.3 İstatistiksel analiz.....	48
3.4 Etik kurul onayı.....	49
BULGULAR.....	50
TARTIŞMA-SONUÇ.....	55
KAYNAKLAR.....	59

KISALTMALAR

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

DAMRG : Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme

ADC: görünen Diffüzyon katsayısı

SE: Spin eko

EP: Ekoplanar

SVO: Serebrovasküler olay

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

DM: Diabetes Mellitus

TABLÖLAR

Tablo 3.1 WHO Kriterlerine göre OGTT yorumu :

Tablo 4.1. İki grubun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.

Tablo 4.2. İki grubun sağ ve sol göz ortalama, sağ ve sol TO ortalama ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

Tablo 4.3. DM grubundaki kadınlar ile erkeklerin sağ ve sol göz ortalama, sağ ve sol TO ortalama ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

Tablo 4.4. Kontrol grubundaki kadınlar ile erkeklerin ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

Tablo 4.5. DM grubundaki 50 yaş ve altı ile 50 yaş üstü bireylerin ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

Tablo 4.6. Kontrol grubundaki 50 yaş ve altı ile 50 yaş üstü bireylerin sağ ve sol göz ortalama, sağ ve sol TO ortalama ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

Tablo 4.7. DM grubunun sağ ile sol göz ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

Tablo 4.8. Kontrol grubunun sağ ile sol göz ve sağ ile sol TO ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniği.

Şekil 2.2. Bulbus okulinin kesitsel anatomisi

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM); kronik seyirli, multifaktoryel bir etiopatogeneze sahip, tam veya göreceli insülin eksikliği veya insülin direnci ile karakterize, temel bulgusu hiperglisemi olan ve ayrıca yağ ve protein metabolizmalarında da belirgin değişiklikler ile seyreden, heterojen bir klinik tablo sergileyen, karbonhidrat metabolizmasının primer hastalığıdır. Diabetes mellituslu hastalarda akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta fatal olabilir, fakat bugün için asıl sorun uzun sürede oluşan mikroanjyopatik ve makroanjyopatik kronik komplikasyonlardır (B1-2). Diabetes mellitus gözde, retinopati (vazoproliferatif ve makülopatik), vitreus kanaması, rubeozis iritis, glokom, katarakt, oküler kas felci gibi kronik komplikasyonlara neden olur (B3-57).

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme (DAMRG) su moleküllerinin difüzyon hareketine duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. DAMRG günümüzde en sık akut serebral iskeminin erken dönem tanısında kullanılmaktadır. DAMRG bunun dışında intrakranial demyelinizan patolojiler, tümörler, enfeksiyonlar, travmatik beyin hastalıkları, spinal kord iskemileri, plevral efüzyonların tiplendirilmesi, araknoid kist-epidermoid kist ayırımının yapılması gibi pek çok klinik durumda da kullanılmaktadır (A-1). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda DAMRG'nin optik nörit, endoftalmit, orbital inflamatuvar sendrom, orbital lenfoid lezyonlar ve orbital selülit gibi bazı orbital patolojilerin teşhisinde de ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de kullanılabileceğine dair bilgiler yer almaktadır (A2-5).

DAMRG'leri "apparent diffusion coefficient" (ADC) haritaları ile birlikte değerlendirilir. ADC haritaları ile difüzyon ağırlıklı görüntülerin oluşumunda rolü olan T2 sinyali ortadan kaldırılmakta ve moleküler düzeyde hareketliliğin bir ölçüsü olan difüzyon katsayısının matematiksel ölçümü yapılabilmektedir (A-1).

Literatürde diabetik hastalarda vitreus humorun değerlendirilmesinde difüzyon MRG' nin kullanıldığı çalışma mevcut değildir.

Çalışmanın amacı; Farklı yaş gruplarındaki Diabetes mellitus hastalarında vitröz humore ait ortalama görünen difüzyon katsayısı (ADC) değerlerinin sağlıklı bireylere göre farklılık gösterip göstermediğinin saptanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme

2.1.1 Moleküler Difüzyonun Tanımı

İnsan vücudunun büyük bir kısmını (yaklaşık %60) su oluşturur. İntra ve ekstraselüler kompartmanlarda izlenen su, moleküller ve iyonlar sürekli hareket halindedir. Belirli bir kinetik enerji ile hareket halinde olan bu molekül ve iyonlar birbirleriyle çarpışma halinde olup ortamda sürekli enerji transferi gerçekleşmektedir (A-6).

Difüzyon yani “Brownian hareket” moleküllerin bu sıvı ortamlarda termal enerji ile geliştiği güzel hareketi olup iki şekilde gerçekleşir; 1. İzotropik difüzyon, 2. Anizotropik difüzyon. Homojen bir sıvı ortam içerisinde difüzyon serbesttir; buna izotropik yani kısıtlanmamış difüzyon denir. İzotropik difüzyon; moleküler difüzyon hareketine engel göstermeyen ve rastgele dizilmiş mikrokomponentlerden oluşan dokularda izlenir (gri cevher, BOS, araknoid kist gibi). Kısıtlanmamış difüzyon her yöne olabilir. Ancak bazı dokular içinde su moleküllerinin difüzyonu hücre zarı, myelin kılıfı gibi bazı yapılarca sınırlanmıştır. Buna kısıtlanmış difüzyon denir. Difüzyon hareketindeki kısıtlanma eğer doku içerisinde tüm yönlere değil sadece belli yönlerde ise buna da anizotropik difüzyon denir. Örneğin aksonlar çevresinde akson uzun eksenine boyunca difüzyon serbesttir. Ancak lif uzun eksenine dik konumda su hareketi engelleneceğinden difüzyon kısıtlanması izlenir. Bu nedenle milyonlarca aksonun bir araya gelmesi ve bu aksonların belirli bir yönde dizilmesi ile oluşan serebral beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir (A-7).

Bu moleküler hareketliliğin ölçütü olarak “Difüzyon Katsayısı” tanımlanmıştır. Saf suyun difüzyon katsayısı 40 °C’de 2.35×10^{-3} mm²/sn.’dir. Bununla birlikte difüzyon katsayısı; hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, ortamın ısı ve viskozitesi, hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi gibi etkenlerden etkilenip in vivo

ortamlarda belirgin düşer (A7-8). Yüksek D katsayısı değeri düşük D katsayısı değerine göre DAMRG'lerde daha fazla sinyal kaybına yol açar. Bu ilişkinin nedeni birim hacim başına düşen sinyal yoğunluğunu gösteren aşağıdaki formül ile daha kolay anlaşılabilir; SI (sinyal yoğunluğu) = $S_{I0} \times \exp(-b \times D)$, bu formülde S_{I0} ; T2 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal yoğunluğunu, D su moleküllerinin difüzyon katsayısını, b ise uygulanan difüzyon gradientinin süresi, şiddeti ve aralarındaki süre ile ilişkili bir değeri temsil eder. Formülden de anlaşılacağı gibi yüksek D değeri “-b” çarpanı nedeniyle sinyal yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır. Yani difüzyonu kısıtlanmış düşük D değerine sahip bölgelerden daha fazla sinyal alınır ve DAMRG'de çevre dokulara göre daha parlak izlenir (A-1, 9, 10). DAMRG'de görüntü dokunun T2 ve difüzyon sinyali ile oluşturulur. Elde edilen görüntüde difüzyon sinyalinin ağırlığını belirleyen ise “b” değeridir. “b” değeri arttıkça DAMRG'de difüzyon sinyalinin ağırlığı artar. $b = 0 \text{ s/mm}^2$ durumunda görüntü tümüyle T2 sinyalinden oluşur. Görüntüdeki difüzyon sinyal ağırlığını arttırmak için b değerini arttırmak gerekir (A-1, 7). b değeri aşağıdaki formülle ölçülebilir; $b = \gamma^2 \times G^2 \times \delta^2 \times (\Delta - \delta/3)$, formüldeki γ protonun giromanyetik oranını, G difüzyon gradientinin şiddetini, δ difüzyon gradientinin süresini ve Δ aralarındaki süreyi ifade eder. Formülden de anlaşılacağı gibi manyetik alanda uygulanan gradientin şiddeti arttırıldıkça “b” değeri de artar. “b” değeri arttıkça görüntüdeki difüzyon ağırlığı artar. $b = 800-1000 \text{ s/mm}^2$ durumunda görüntüde yeterli difüzyon sinyali ağırlığı sağlanmış olur (A-11, 12).

2.1.2 Görüntüleme tekniği

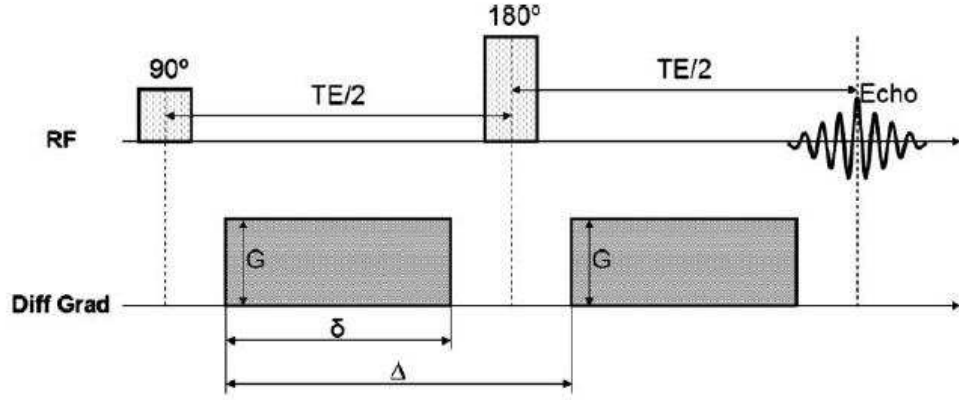
Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri ekoplanar görüntüleme yeteneğine ve yüksek gradiyent oluşturabilme yeteneğine sahip MR cihazlarında elde olunabilmektedir. Hasta hareketleri ve vasküler pulsasyon gibi fizyolojik hareketler difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinde belirgin artefaktlara neden olur. Bu nedenle inceleme süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Bu

nedenle DAMRG yönteminde difüzyon gradiyentleri konvansiyonel spin echo (SE) T2 sekansları yerine ekoplanar (EP) SE T2 sekanslarına uygulanır. Konvansiyonel SE T2 sekansında 6-8 dakikayı bulan inceleme süresi EPI SE T2 sekansında 1 dakikaya kadar düşmektedir (A-7, 10, 13).

Difüzyon sekansının elde edilmesi için EPI SE T2 sekansında 180° RF pulsunun öncesine ve sonrasına birbiriyle eşit büyüklük ve sürede ancak zıt yönlerde 2 güçlü gradient (difüzyon gradienti) eklenir (Şekil 2.1.). Bu iki gradient difüzyon hareketini belirleyebilecek şiddette olmalıdır. İki gradientten birincisi protonları defaze, ikincisi refaze eder. İlk gradient uygulamasından sonra difüzyon kısıtlanması olmayan dokudaki protonların bir kısmı hareket eder ve ikinci gradientin refaze edici etkisine maruz kalmaz. Dolayısıyla tekrar refaze olmayan protonlar nedeniyle bu dokulardan daha az sinyal alınır. Ancak difüzyon kısıtlanması nedeniyle hareket edemeyen ya da kısıtlı hareket edebilen protonlara sahip dokularda birinci gradientin uygulanmasından sonra protonlar hareketsiz kaldığı için ikinci refaze edici gradiente hemen tüm protonlar maruz kalır. Dolayısıyla bu dokulardan daha fazla sinyal alınır. Yani DAMRG'de difüzyon kısıtlanması gösteren dokular yüksek sinyal özelliğinde

(hiperintens) olarak izlenir (A-7, 11).

Şekil 2.1. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniği. (A-11)



Suyun mikroskopik çevredeki hareketi “anizotropik difüzyon” etkisi nedeniyle bazı yönlerde fizyolojik de olsa kısıtlı olabilir. Örneğin akson etrafında su hareketi uzun eksende serbestken, myelin kılıfına doğru olan aksiyel planda kısıtlı olabilir. Bu etkiyi ortadan kaldırmak için EPI SE T2 sekansında eklenen difüzyon gradienti x, y ve z eksenlerinde olmak üzere 3 eksende uygulanır. 3 eksende $b=1000S$ (section), $b=1000P$ (phase encoding) ve $b=1000R$ (read out) adı verilen görüntüler elde olunur. Her bir voksel için difüzyon vektörünün izdüşümü bu 3 yönde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küpkökü alınarak hesaplanır ve izotropik (trace) difüzyon görüntüleri elde olur. İzotropik difüzyon görüntüleri ile yöne bağlı izlenen difüzyon kısıtlanması etkisi (anizotropik difüzyon etkisi) ortadan kaldırılır (A-1,13).

2.1.3 ADC haritası

Difüzyon ağırlıklı görüntüler dokuların T2 sinyali ve difüzyon sinyalinden oluşur. DAG'lerde "b değeri" artırılarak T2 etkisi azaltılmaya çalışılsa da tümüyle ortadan kaldırılamaz. Yani DAG'lerde yüksek sinyal (parlama) özelliği gösteren alan difüzyon sinyalinden ya da T2 sinyalinden dolayı parlama gösterebilir. Bu durumun aydınlatılabilmesi için DAG'lerdeki T2 etkisinin ortadan kaldırılması gerekir. Bunun için ADC (Apparent Diffusion Coefficient) haritaları kullanılır. ADC haritaları MR cihazının software'i tarafından DAG'yi oluşturan her bir vokseldeki T2 etkisinin ortadan kaldırılması ile oluşturulur. Yani ADC haritaları T2 etkisinden arındırılmış olup difüzyonun yönünden de bağımsızdır. ADC haritalarını oluşturan sadece difüzyonun büyüklüğüdür. ADC haritalarından elde edilen ölçülebilen difüzyon katsayısı değerleri, dokunun gerçek difüzyon katsayısı (D katsayısı) yerine kullanıldığı için "Apparent Diffusion Coefficient" (Görünürdeki Difüzyon Katsayısı) değeri olarak adlandırılmıştır (A-7, 14).

DAMRG'leri değerlendirilirken mutlaka ADC haritaları ile beraber değerlendirilmelidir. Difüzyon kısıtlanması gösteren alanlarda izlenen sinyal ADC haritalarında ve DAMRG'lerinde birbirinin tersidir. Yani DAMRG'lerde hiperintens izlenen akut iskemi alanı ADC haritalarında hipointens olarak izlenir. Ancak kronik iskemi yani ensefalomalazi alanları ise hem DAMRG'lerinde hem de ADC haritalarında hiperintens olarak izlenir. DAMRG'lerdeki bu hiperintensitenin nedeni ensefalomalazik alanı dolduran BOS içerisindeki suyun serbest veya kısıtlanmamış difüzyonunun T2 hiperintensitesi tarafından maskelenmesidir. Bu etkiye T2 parlama etkisi (T2 shine through) adı verilir. ADC haritalarının temel kullanım amacı da bu etkiye bağlı yanlış yorumlamaların ortadan kaldırılması özellikle iskemi lezyonlarında akut-kronik ayırımının yapılmasıdır (A-1, 7, 9).

2.1.4 Kullanım alanları

DAMRG en sık santral sinir sistemi patolojilerinin görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Kullanıldığı başlıca alan ise akut inmenin erken dönem tanısıdır. DAMRG istemli hasta hareketlerine ve solunum, barsak pulsasyonları ve vasküler pulsasyon gibi istem dışı fizyolojik hareketlere de son derece duyarlı olması nedeniyle abdominal ve torakal patolojilerde artefaktlar nedeniyle kullanılamamaktaydı. Ancak son zamanlarda geliştirilen ve bir nefes tutma süresinde tüm sekansın çekimine imkan sağlayan ultrafast single-shot EPI gibi tekniklerle DAMRG tüm vücutta daha yaygın bir şekilde kullanılır olmuştur. DAMRG plevral efüzyonlarda transüda-eksuda ayırımı, meme lezyonlarında benign-malign ayırımının yapılması, karaciğer, böbrek, yumuşak doku patolojilerinin teşhis ve ayırımı gibi pek çok ekstrakranial alanda da kullanılmaya başlanmıştır (A-15, 16, 17). Ayrıca optik nörit, orbital inflamatuvar sendrom, orbital lenfoid lezyonlar ve orbital selülit gibi orbital patolojilerde de hastalık gruplarının difüzyon ağırlıklı görüntülerinde ve ADC değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (A-3, 4, 5).

Serebrovasküler olay ölüm sebepleri arasında 3. sırada olup özellikle yaşlı popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (A-18). Serebrovasküler olay sonucu akut gelişen nörolojik defisit tablosuna inme (stroke) denir. Serebrovasküler olayların yaklaşık %80'i iskemik orjinlidir. İskemi beyin parankiminin kanlanmasının azalmasını, infarkt ise beyin parankimi hasarını ifade eder. Aterosklerotik damar hastalıkları iskeminin en sık sebebi olup zemindeki aterosklerotik damarın bir trombus ya da emboli tarafından tıkanması akut süreci başlatır. İskemi dışında diğer inme nedenleri arasında intraserebral kanama, nontravmatik subaraknoid kanama ve venöz obstrüksiyonlar sayılabilir (A-19). İskemi sonucu yetersiz adenosin trifosfat üretimine bağlı olarak hücre membranında yer alan NA-K ATPaz pompası bozulur. Bunun sonucunda hücre içindeki potasyum hücre dışına çıkarken, hücre dışından da sodyum, kalsiyum ve beraberinde su hücre içine geçer, hücre şişmeye başlar. Oluşan bu tabloya sitotoksik ödem denir. Eğer iskemi erken dönemde tedavi edilmezse hücre şişmeye devam eder ve ölür (A-20). Nöronların rejenerasyon yeteneği

olmaması nedeniyle hücre ölümü sonucu ortaya çıkan defisit kalıcı olmaktadır. İskemi alanı etrafında perfüzyonu bozulmuş ancak henüz infarkta uğramamış hücrelerden oluşan iskemik penumbra izlenir. İskemik penumbraya yönelik erken ve doğru tedavi uygulanırsa bu bölgedeki hücrelerin ölümüne bağlı gelişecek nörolojik defisitlerin önüne geçilmiş olur. Bu nedenle iskemi tanısının erken dönemde konulması hastanın yaşam kalitesinde yükselmeye sebep olmaktadır (A-21). Günümüzde hemen hemen tüm merkezlerde (serebrovasküler olay) SVO şüphesiyle gelen hastalarda ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir. BT erken dönem iskemiye yönelik direkt (iskemi alanında dansite azalması) ve indirekt bulgular (hiperdens arter bulgusu, sulkuslarda ödeme bağlı silinme, gri-beyaz cevher ayırımında kaybolma gibi) verebilmesinin yanında benzer klinik tablolar oluşturabilecek intrakranial kitle, enfeksiyon, kanama gibi olası sebeplerin de ekarte edilmesinde faydalıdır. Ayrıca tedavi sırasında gelişebilecek ödem, hemorajik transformasyon gibi komplikasyonların takibinde de kullanılmaktadır (A-21, 22). Ancak stroke hastalarının BT incelemelerinde semptomların başlangıcından itibaren ilk 2 saat içerisinde iskemiye ait belirgin dansite değişiklikleri izlenmemektedir. İlk 6 saat içerisinde yapılan BT incelemelerinde ise hastaların ancak %66'sında dansite değişiklikleri görülmektedir (A-23). Konvansiyonel MR sekansları da (özellikle T2 ve FLAIR sekansları) erken dönem infarkt tanısında BT'den bir miktar daha duyarlı olmalarına rağmen benzer şekilde ilk 6 saatteki duyarlılıkları %50'yi geçmemektedir (A-7, 21, 22). Bununla birlikte iskeminin erken bulgusu olan sitotoksik ödemi tespit edebilme yeteneğine sahip DAMRG'lerde iskemi başlangıcından 30 dakika sonra difüzyon kısıtlanması izlenmeye başlanır. ADC değerlerindeki bu azalma en belirgin olarak 8-32 saat arasındaki zaman diliminde izlenmektedir. ADC değerlerindeki azalma 3-5 gün devam ettikten sonra tekrar yükselmeye başlar ve 7-28 gün sonra başlangıçtaki değerine ulaşır. DAMRG erken dönem infarkt tanısında % 88-100 duyarlılık ve % 86-100 özgüllük değerlerine sahiptir (A- 24, 25). Akut infarkt sahası DAG'lerde hiperintens izlenirken ADC haritalarında hipointens izlenir. İnfarkt alanında ADC değeri zamanla artar ve kronik dönemde DAG'de de ADC haritalarında da

hiperintens sinyal alınır (A- 26). Yapılan değişik çalışmalarda DAMRG'lerde % 6-21 oranında yalancı negatiflik izlenmiştir. Bu vakaların büyük kısmının posterior dolaşımdan kaynaklanan iskemiler ve geçici iskemik ataklar olduğu görülmüştür. Ekoplanar görüntülemenin yeterli rezolüsyonu sağlayamaması ve manyetik duyarlılık artefaktının beyin sapında distorsiyona yol aması nedeniyle DAMRG'nin bu hastalarda yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Bu yalancı negatiflik oranına rağmen DAMRG iskemik inme erken dönem tanısında en yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemi olup BT'de aydınlatılamayan olgularda mutlaka başvurulması gereken görüntüleme yöntemidir (A- 27). İnrakranial kitle lezyonları DAMRG'nin santral sinir sisteminde kullanıldığı bir diğer patoloji grubudur. Bu gruptan da en sık araknoid kist-epidermoid kist ayırımında kullanılır. Araknoid kist ve epidermoid kist konvansiyonel T1, T2 sekanslarında BOS ile izointens olup bu sekanslarla ayırımı mümkün değildir. Ancak epidermoid kist araknoid kiste göre daha selüler olduğu için DAMRG'lerde hiperintens, ADC haritalamada hipointens izlenir. Araknoid kist ise DAMRG'de ADC haritalarında da hiperintensdir. Benzer şekilde epidermoid kist nedeniyle opere edilen vakalarda rezidü epidermoid kist tanısı da sadece DAMRG ile konulabilir. Çünkü tümör lokalizasyonunda operasyon sonrası izlenebilecek BOS lokulasyonu ya da rezidü tümör tüm konvansiyonel MR sekanslarında BOS ile izointensken sadece DAMRG'de farklı sinyal özelliğinde izlenir (A- 28, 29, 30). Son zamanlarda DAMRG ile tümörlerin ayırımının yapılmasına yönelik bazı çalışmalar yapılmıştır. Yüksek selülarite gösteren ve nukleus/stoplazma oranı yüksek tümörlerde difüzyon kısıtlanması izlenmiştir. Lenfoma ve PNET (Primer nöroektodermal tümör) bu grup tümörlerden olup diğer tümörlerden ayırımının DAMRG ile mümkün olabileceği gösterilmiştir. Ancak DAMRG'nin özellikle MR spektroskopisi ile birlikte değerlendirilmesi tümör tiplendirilmesinde daha faydalı olacağı kanaatine varılmıştır (A- 31, 32, 33).

İnrakranial kitle ya da diğer yer kaplayıcı lezyonlara eşlik edebilecek vazojenik ödem ve astrogliozisin konvansiyonel MR görüntüleri benzer olup ayırımı zordur. Her iki durum da T2 ve FLAIR sekanslarında hiperintens iken T1 ağırlıklı serilerde hipointens izlenir. Hagen

ve arkadaşları DAMRG'nin bu ayırımı oynayabileceği rolü araştırmışlardır. Vazojenik ödem ve astrogliozis alanlarından yapılan ADC ölçümlerinde; vazojenik ödem sahalarında izlenen ADC değerlerinin astrogliozis sahalarında izlenen değerlere nazaran daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak ADC değeri ölçümlerinin reaktif astrogliozis-vazojenik ödem ayırımında yardımcı olabileceği kanaatine varmışlardır (A- 34). Yoğun nekroz gösteren ya da kistik intrakranial kitlelerin bazen konvansiyonel MR sekansları ile intrakranial abseden ayırımı yapılamaz. Çünkü hem abse hem de kistik kitle T1 hipointens, T2 hiperintens, kontrastlı incelemelerde de periferik boyanma gösterir. Ancak abse içerisinde inflamatuvar hücreler, bakteri ve debristen oluşan yüksek viskozite gösteren püy nedeniyle belirgin difüzyon kısıtlanması izlenir. Dolayısıyla DAMRG'de santral hiperintensite, ADC haritasında santral hipointensite gösteren lezyon abse ile uyumludur. Oysa ki kistik kitlenin santral komponentinde difüzyon hızlı olup kısıtlanma izlenmemektedir. Dolayısıyla abseye göre daha yüksek ADC değerleri izlenir (A- 35, 36). Menenjiomlar en sık ekstraaksiyel beyin tümörleri olup tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %13-26'sını oluşturur. Menenjiomlar bazı tipik özellikleri ile intraaksiyel kitle lezyonlarından konvansiyonel MR sekansları ile kolaylıkla ayırtedilebilir. Bununla birlikte menenjiomların da yaklaşık %10'u atipik özellikler ve malign karakter göstermektedir. Atipik/malign menenjiomların en önemli özelliği tipik menenjiomlara göre daha sık rekürrens göstermesidir. Konvansiyonel MR sekansları tipik-atipik/malign menenjiom ayırımında yetersiz kalmaktadır. Hakyemez ve arkadaşları DAMRG'nin tipik-atipik/malign menenjiom ve her iki tip menenjiomların etrafında izlenen peritumoral ödemin bu ayırımı katkısını araştırmışlardır. Sonuçta; atipik/malign menenjiomların intratumoral ADC değerlerinin tipik menenjiomların intratumoral ADC değerlerine nazaran daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte her iki tipteki menenjiomların etrafında izlenen peritumoral ödem alanından yapılan ADC ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (A- 37, 38).

Bazı menenjit, otitis media, sinüzit vakalarında komplikasyon olarak subdural empiyem veya steril reaktif subdural emfüzyon izlenebilir. Her iki durum da konvansiyonel MR

incelemelerinde birbirine benzer görünümde izlenir. Bununla birlikte; ampiyemin steril reaktif efüzyondan ayırımında da DAMRG'nin faydalı olduğu gösterilmiştir. Abse içeriğinde olduğu gibi ampiyem de yoğun içeriği nedeniyle yüksek viskozite gösterir. Dolayısıyla ampiyemde difüzyon kısıtlanması izlenirken steril efüzyonda izlenmez. Difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinde subdural ampiyem hiperintens, steril efüzyon BOS ile izointens izlenirken ADC haritalarında ampiyemin subdural efüzyona nazaran belirgin hipointens olduğu görülmüştür (A- 39,40).

Ensefalit; beyin parankiminin değişik ajanlar (en sık virüsler) tarafından oluşturulan diffüz, inflamatuvar hastalığıdır. Hayatın herhangi bir çağında ortaya çıkabilen ve yaşamı tehdit eden bir hastalık olmakla birlikte erken tanı ve tedavi ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Konvansiyonel MR bulguları literatürde iyi tanımlanmış olmakla birlikte özellikle erken dönemde konvansiyonel MR bulguları daha ortaya çıkmadan difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinde difüzyon kısıtlanması izlenebilmektedir. Bununla birlikte konvansiyonel MR incelemelerinde; temporal lobda infiltratif tutulum gösteren bazı tümörler ile ensefalit ayırımı mümkün olmayabilir. Ancak herpes ensefalitinde hücre nekrozuna sekonder izlenen sitotoksik ödem nedeniyle difüzyon kısıtlanması izlenir. Dolayısıyla herpes ensefalitinde ADC değerleri düşükken tümörlerde yüksektir (A-1, 41, 42, 43).

Son yıllarda DAMRG bazı orbital patolojilerin değerlendirilmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Konvansiyonel MR sekanslarında normal izlenen mukormikozis benzeri bazı inflamatuvar patolojilerde optik sinirde belirgin difüzyon kısıtlanması izlenmiştir. Orbital inflamatuvar sendrom, orbital lenfoid lezyonlar ve orbital selülit hastalarında yapılan bir çalışmada da ilgili hastalık gruplarının ADC değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmış olup bu hastalıkların ayırımında faydalı olabileceği bildirilmiştir. İlgili çalışmada DAMRG'de lenfoid lezyonlar orbital inflamatuvar sendroma göre, orbital inflamatuvar sendrom da orbital selülitte göre belirgin parlak izlenmiştir (A-2, 3, 4, 5).

DAMRG'nin yukarıda bahsedilen patolojiler dışında plevral efüzyonlarda transüda-eksüda ayırımının yapılması (A-44, 45), spinal kord iskemisinin erken dönem tanısı (A-46, 47),

vertebral kompresyon fraktürlerinin benign-malign ayırımının yapılması (A-48), akciğer kitlelerinde benign-malign ayırımının yapılması (A-49), prostat patolojilerinin teşhisi ve ayırımı (A-50), temporal kemik kolesteatomalarının teşhisi ve postoperatif granülom dokusundan ayırımı (A-51, 52), hepatic kitlelerde lezyon ayırımının yapılması ve özellikle kolorektal hepatic metastazlarda tedaviye cevabın değerlendirilmesi (A-53, 54), baş boyun paragangliomalarının teşhis ve ayırıcı tanısı(A-55), lenf nodlarının benign-malign ayırımının yapılması (A-56, 57) gibi çok çeşitli klinik durumlarda da ek bilgiler ve fayda sağlayacağına dair çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır.

2.2. Bulbus okuli anatomisi

Göz görme duyusu organı olup cavitas orbitalis adı verilen kemik boşluğa yerleşmiştir. Cavitas orbitalis frontal, maksiller, zygomatic, lakrimal, sfenoid, ethmoid ve palatin kemikler tarafından oluşturulan piramit şekilli bir kemikboşluktur. Cavitas orbitaliste bulbus okuli (göz küreleri), buna bağlı ekstraokuler kaslar, lakrimal bezler, vasküler yapılar, sinirler ve adipoz doku yer alır (A-58).

Bulbus okuli vagina bulbi (Tenon kapsülü) adı verilen fasiyal bir kılıfla çepeçevre sarılıdır. Bu fasiyal kılıf orbitanın iç yan ve dış yan duvarlarına üçgen fibröz bir bant olarak yapışır ve göz küresinin orbita içerisinde asılı olarak kalmasına katkıda bulunur. Vagina bulbi, bulbus okulinin içinde yer aldığı adipoz dokuda rahat hareket etmesine imkan sağlar (A-59).

Bulbus okuli dıştan içe doğru 3 tabakadan oluşmaktadır.

1. Tunica fibrosa bulbi (Fibröz tabaka)
2. Tunica vasküloza bulbi (Vasküler tabaka)
3. Tunica nervosa bulbi (Nöral tabaka)

Tunica Fibrosa Bulbi

Bulbus okulinin en dışta yer alan tabakasıdır. Sklera ve kornea olmak üzere 2 bölümden oluşur. Sklera göz küresinin posterior 5/6'lık kesimini oluşturan beyaz renkli, yoğun fibröz dokudur. En kalın olduğu posterior kesimde 1mm kalınlığa ulaşan sklera ön kesimlerde daha incedir. Skleranın iç yüzünde silier damar ve sinirlerin oturduğu oluklar vardır. Skleranın en zayıf bölgesi posterior kesimindeki lamina cribrosa sklera isimli bölge olup buradan nervus optikusa ait lifler geçer. Skleranın göz kapakları tarafından örtülen ön bölümü konjonktiva ile kaplıdır.

Tunika fibrosa bulbinin öndeki 1/6'lık kesimi ise saydam tabaka korneadır. Kornea ve sklera birleşim yerine korneaskleral bileşke (limbus kornea) adı verilir. Kornea avasküler, saydam bir tabaka olup ışığın kırılmasında ana rolü oynar. Kornea 5 tabakadan oluşur; 1.Epitelium anterior, 2. Lamina limitans anterior, 3. Substantia propria cornea, 4. Lamina limitans posterior (Descement membranı veya Demours membranı), 5.Epitelium posterior (A-58, 59).

Tunika Vasküloza Bulbi

Önden arkaya doğru iris, corpus ciliare ve choroidea olmak üzere 3 tabakadan oluşur. İris kasılma yeteneğine sahip, merkezinde pupillayı içeren, renkli tabakadır. İris, lens ve kornea arasında humor aköz içinde asılı konumda olup lens ve kornea arasındaki boşluğu anterior kamera ve posterior kamera olmak üzere 2 boşluğa ayırır.

İçerisinde sirküler liflerden oluşan m.sphincter pupilla ve radial liflerden oluşan m.dilatator pupilla isimli 2 kas grubu mevcuttur. M.sphincter pupilla kası lifleri pupillanın kenarını çevreler. Akomodasyon sırasında ve parlak ışıkta pupillayı küçülten kas 3. kranial sinirin parasempatik lifleri tarafından innerve edilir. Sempatik sinir lifleri tarafından innerve edilen m.dilatator pupilla kası ise iris arka yüzüne yakın yerleşimli olup düşük ışıklı ortamlarda pupillayı genişletir.

Tunika vaskuloza bulbinin ikinci tabakası ve en kalın bölümü corpus ciliaredir. Corpus ciliare; irisin arkasından yer alır ve posteriorda choroidea ile devam eder. İristen arkaya uzanan epiteli dışta pigmentli içte pigmentsiz olmak üzere 2 tabakadır. Dış pigmentli epitel

retina ile devam ederken iç pigmentsiz epitel humor aköz'ü üretir. Corpus ciliare; corona ciliare, processus ciliares ve m.ciliaris'ten oluşur. Corpus ciliarenin iç yüzünde choroideaya yakın kesiminde ora serratadan irise ışınal tarzda uzanan plica ciliaresler izlenir. Bu plikalar irise yakın kesimlerde birleşerek daha kalın processus ciliaris isimli çıkıntıları oluşturur. Processus ciliarisler toplamda 70-80 adet olup humor aköz isimli ön kamerayı dolduran sıvıyı salgırlar. Corona ciliare ise corpus ciliarenin posteriorda yeralan tabakası olup processus ciliarislerin yan yana dizilmesiyle oluşur. Processus ciliares arka yüzünde lensin ligamentum suspensoriumu ile bağlantılıdır. M.ciliaris radyal ve sirküler kas gruplarından oluşur ve lensin kırıcılığının değiştirilmesinde rol oynar. M.ciliarisin radyal lifleri limbus korneadan posteriorda processus ciliarise doğru uzanır. M.ciliaris kasılırsa radyal lifler processus ciliarisi öne doğru çeker. Bu da ligamentum suspensorium liflerini gevşetir. Sonuç olarak lens daha konveks olur ve kırıcılık gücü artar. M.ciliaris 3. kranial sinir vasıtasıyla innerve olur (A-58, 59).

Choroidea ise tunika vaskuloza bulbinin posterior 5/6'lık kesiminde yer alan tabakası olup skleranın iç yüzeyini kaplar. Kalınlığı; posterior kesimlerde yaklaşık 0,2 mm iken anterior kesimlerde 0,1 mm'dir. Choroideanın kapiller damarlardan oluşan iç tabakası choroidocapillaris adını alır. Dış tabaka ise daha büyük damarlardan oluşur ve bol miktarda melanosit içerir. Melanositler ışığı absorbe ederek ışığın geri yansımısını önler. Yoğun vasküler yapılardan oluşan choroidea retinanın dış tabakalarının beslenmesinde ve göz içi ısı-basınç düzenlenmesinde de rol oynar.

(A-58, 59).

Tunika nervosa bulbi (Retina)

Bulbus okulinin en içte yer alan tabakasıdır. Optik disk yakınlarında yaklaşık 0,5mm, periferik kesimlerde ise 0,1mm kalınlıktadır. İç kesimde pars nervosa, dış kesimde ise pars pigmentosa tabakalarından oluşur. İç yüzeyi corpus vitreum, dış yüzeyi choroidea ile temas

halindedir. Pars pigmentosa optik sinirden ora serrataya oradan da iris ve processus ciliaris posterioruna kadar uzanır. Pars pigmentosa tek sıra altıgen hücrelerden oluşur. Bu tabaka ışığın absorpsiyonu, vitamin A üzerinden rodopsin-iodopsin üretimi, rod hücrelerinin yenilenmesi gibi işlevleri yerine getirirken kan-retina bariyerinin yapısına da katkıda bulunur.

Pars nervosa ise iç kısımda yer alır ve 4 grup hücreden oluşur; 1. Fotoreseptör hücreler (Rodlar ve koniler), 2. Bipolar hücreler, 3. Ganglion hücreleri, 4. Destek hücreleri. Pars nervosa rodopsin isimli fotopigmenti içerir. Bu protein görme duyusuyla sonuçlanan fotokimyasal reaksiyonun ilk basamağında rol oynar. Retinanın anteriordaki ¼'lük kesimi reseptif olmayıp sadece pigment epitelyum hücrelerinden oluşur. Bu epitel hücreleri anterior kesimde iris ve processus ciliarisin de posteriorunu örter. Retina ¾ posterior kesimi ışığa duyarlı yani reseptiftir. Retina posterior kesim merkezinde makula lutea isimli oval sarı alan izlenir. Makula lutea ksantofil pigmenti içermesi nedeniyle sarı renklidir. Makula lutea optik sinirin 3mm lateralinde olup santralinde fovea santralis isimli çöküntülü bir alan mevcuttur. Optik sinir retinayı discus nervi optici ile terk eder. Bu disk rod ve koni içermediği için ışığa tümüyle duyarsızdır (A-58-60).

Humor Aköz

Kamera anterior ve posterioru dolduran alkali sıvıdır. Humor aköz irisin posteriorunda yer alan processus ciliarisi örten pigmentsiz epitel tarafından üretilir. Daha sonra arka kameradan pupil vasıtasıyla ön kameraya geçer. Ön kamerada da iridokorneal açıdaki Fontana aralıklarından geçerek sinüs venosus sclera'ya (Schlemm kanalı) dökülür. Bu akış engellenirse intraokuler basınç artışı (glukom) ortaya çıkar. Humor aköz kan dolaşımı olmayan kornea ve lensi besler (A-58, 59).

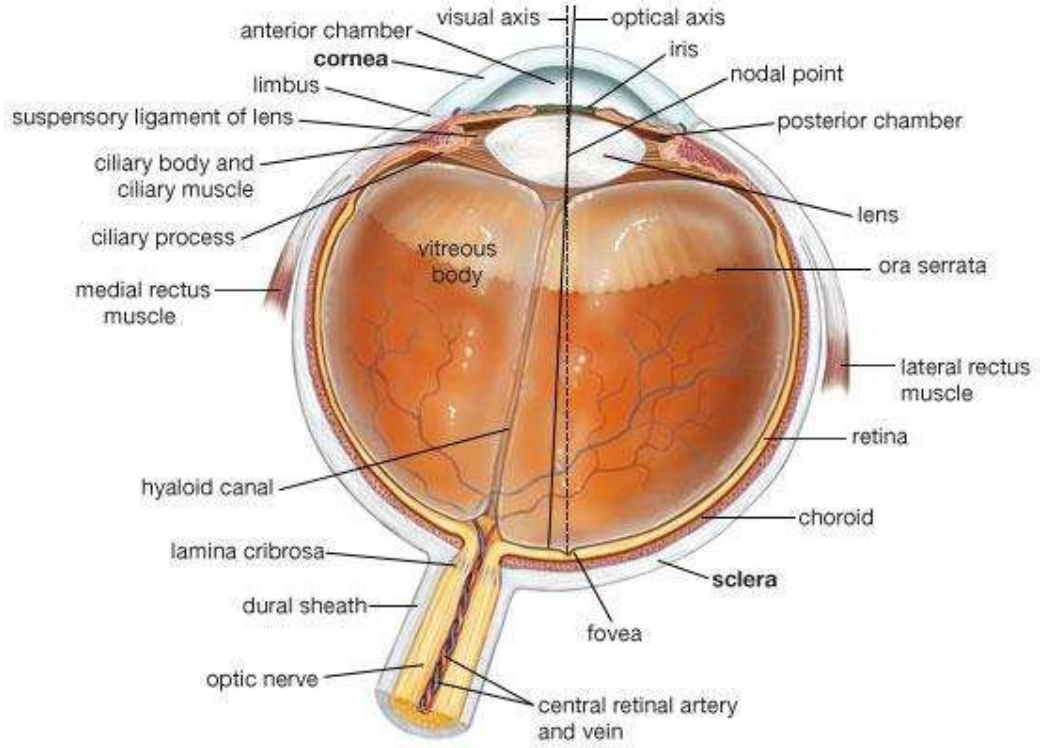
Lens

Bikonveks yapıda saydam kapsüllü bir cisim olan lens corpus vitreum ile iris arasında yerleşmiştir. Facies anterior ve posterior isimli yüzlerini birleştiren periferdeki kenarına ekvator adı verilir. Lensin arka yüzü ön yüzüne göre daha konvektir. Her iki yüzün en uç noktalarına polus anterior ve posterior, bunları birleştiren çizgiye de axis denir. Lens ekvator bölgesine yapışan fibrae zonularis isimli asıcı lifler sayesinde processus ciliarise tutunur. Lensi yerinde tutan en önemli yapı bu liflerdir. Aynı zamanda bu lifler akomodasyon sırasında lensin kırıcılığının ayarlanmasında rol alır. M.ciliarisin kasılması corpus ciliarisi öne çeker. Bunun sonucu asıcı liflerin gevşemesi ile lens daha yuvarlak bir hal alır. Tam tersi uzaktaki cisimleri görmek için asıcı liflerin kasılması lensi yassılaştırır (A-58, 59).

Corpus vitreum

Lensin arkasında kamera vitrea isimli boşluğu dolduran jelatinöz yapıda şeffaf yapıdır. Ön tarafındaki fossa hyaloidea isimli çukur bölgeye lens oturur. Corpus vitreumu saran zara membrana vitrae, içindeki jelatinöz kıvamdaki sıvıya da humor vitreus adı verilir. Bazen içerisinde discus nervi optici ile lens arasında uzanan canalis hyaloidea izlenir. Bu kanal fetal dönemde a.hyaloidea'yı içermektedir. Corpus vitreum ışığın kırılmasında ve retinanın pars nervosa'sının pars pigmentosa'sına tutunmasında rol oynar (A-58, 59).

Şekil 2.2. Bulbus okulinin kesitsel anatomisi. www.britannica.com isimli internet sitesinden alınmıştır.



2.3. Diabetes Mellitus

2.3.1. Diabetes Mellitus' un tarihçesi

Bilinen en eski hastalıklardan olan Diabetes Mellitus, 20.yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden olup 21.yüzyıldada sorun olmaya adaydır.

İlk olarak Kapadokyalı Arateus ,çok idrar yapan ve kilo kaybeden insanları sifonlu fiçıya benzeterek hastalığa “diabetes”adını vermiş ve klinik bulgular ile tanı koymuşken, 7.

Yüzyılda Mısırlı, Hintli ve Çinlilerce idrarın şekerli olduğu tadılmış ve “Lemadhumeha” ballı idrar tanımlaması yapılmıştır.11. yüzyılda İbn-i Sina,kaynatılan idrardaki tortuda bal tadını belirlemiştir. Daha sonraları laboratuar yöntemleri önem kazanmıştır.16. yüzyılda “Thomas Willis” idrarda şeker tayinini yapmış ve 19.yüzyılda fizyolog “Claude Bernard “ kan şekerı ölçümü gerçekteşirmiştir. 1800`lü yıllarda “fehling” idrarda glukozu kantitatif olarak tayin metodunu geliştirmış ve aseton tayini yapılmaya başlanmıştır.1900`lü yıllarda ise hastalığın etyopatogenezi ile ilgili pek çok bilgi edinilmiştir.İnsülin 1921 yılında Kanada Toronto Üniversitesi`nde cerrah Frederick G Banting, öğrenci asistanı Charles H Best, biyokimyacı James B Collip ve fizyolog JJR Macleod `un ortak çalışması ile bulundu, 1926 yılında Frank bugünkü oral antidiabetiklerin atası Synthalini buldu.1942’ de Laubatie, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra sülfonilüre türevleri tıp dünyasına girdi.1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulundu. 1973de Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmayan ileri derecede saf insülini geliştirmışlerdir, bu günümüzde kullanılan DNA teknolojisi ile yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir.

2.3.2. Diabetes Mellitus’ un tanımı

Diabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır.

Diabetes Mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, pruritus, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphede edilebilir veya tanınabilir. Özellikle insüline bağımlı olmayan diyabet bu belirtileri göstermeyebilir, böyle durumlarda tanı kan ve idrar testine göre konur. İnsüline bağımlı olan diyabet ise klasik belirtiler ile hemen tanınır.

2.3.3. Tam kriterleri :

1. Diyabet semptomları ve ≥ 200 mg/dl randomize plazma glukoz düzeyi:

Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen;

Plazma glisemi değeri

Poliüri

Polidipsi

Açıklanamayan kilo kaybı

2. Açlık plazma glukoz düzeyi

≥ 126 mg/dl : en az 8 saatlik tam açlık sonrası

3. Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. Saat plazma glukoz düzeyi > 200 mg/dl

Amerikan Diyabet Birliğine (ADA) göre Diabetes Mellitus' un en basit tanısı açlık glisemisini venöz plazmada en az 2 ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/ dl nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların oluşu ile de tanı konulabilir.

Açlık plazma glukoz düzeyi 110 mg/ dl altında olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belirli aralıklarla oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet aranmalıdır.

2.3.4. OGTT endikasyonları :

Tarama testlerinde normal sınır değerlerinin üstünde kan glikoz düzeylerinin bulunması

1. Diyabet ve gestasyonel glikoz intoleransının araştırılması amacı ile
2. Obezite ve ailede diyabet öyküsü bulunan bireyler
3. Ailesinde MODY tipi diyabetik bulunan bireyler
4. İri bebek (doğum tartısı > 4 kg) doğuran kadınlarda

5. Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken atheroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar
6. Operasyon, stres , travma, infarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi yada glikozüri saptanan vakalarda, bu olaylar geçtikten sonra
7. Sendrom X düşünülen vakalarda
8. Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaları olan kişiler(C-1)

Tablo 3.1 WHO Kriterlerine göre OGTT yorumu :

Kan Glikoz düzeyi (venöz plazma mg/dl)	NGT (normal glikoz toleransı)	IGT (bozulmuş glikoz toleransı)	DM (diabetik)
Açlık	<110	<140	≥140
120 dk	<140	140-199	≥200

Açlık kan şekeri tek başına tanı kriteri sağlıyorsa OGTT' ye gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar yok veya hafif varsa ve glisemi tanı sınırlarını zorluyorsa OGTT gerekebilir. Ayrıca bozulmuş glikoz tolerans tanısı için de OGTT' ye gerek vardır. ADA açlık plazma glikoz düzeyinde bir değişiklik yaparak > 140 mg/dl yerine > 126 mg/dl lik glisemi düzeyini kabul etmiş ve 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değer için bozulmuş açlık glikozu adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir.

Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl olması ve 75 gr oral glukoz ile yapılan ogtt' de 2. Saat ölçümünün 140-199 mg/dl bulunması normalden yüksek fakat diyabet tanısı için düşük

kan şekeri olan bireyleri tanımlamaktadır. Bu kategorinin önemi gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olmasıdır. Diyabetten korunma programı ve diğer çalışmalar göstermiştir ki yaşam şekli değişiklikleri prediyabetik hastaların diyabete ilerlemesini önler veya geciktirir. (C-2)

Diyabet tanısı için ADA (Amerikan Diyabet Birliği) Haziran 97' deki toplantısında 140 mg/dl' lik açlık kan şekeri değerini 126 mg/dl' ye çekmiştir. Tanının bu yönde konulması uygundur. Tokluk plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl üzerinde olması tanı için yeterlidir.

2.3.5. Diabetes Mellitus sınıflaması (C3-4)

1. Tip 1 Diabetes Mellitus: (beta hücre yıkımı çoğunlukla mutlak insülin eksikliği):

- a. İmmun nedenli
- b. İdiopatik

2. Tip 2 Diabetes Mellitus: Rölatif insülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin baskın olduğu tipten insülin direnci olsun yada olmasın insülin salınım kusurunun baskın olduğu tipe uzanan bir spektrum gösterir.

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus: Bu hastalarda glukoz intoleransının başlangıcı veya ilk tanınması gebeliktir.

Primer tedavi fetal makrosomiye önlemek için glisemik kontrolü sağlamaktır

4. Diğer Spesifik Tipler:

A. Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler .

- a. Kromozom 20, Hepatik Nükleer Faktör (HNF)-4 Alfa (MODY 1)
- b. Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)

- c. Kromozom 12, HNF-1 13 (MODY 3)
- d. insülin Promotor Faktör - 1 (MODY 4)
- e. Neuro Di / BETA 2 (MODY 6)
- f. Mitokondrial DNA
- g. Mutant insülinler
- h. Hiperproinsülinemi
- i. Diğerleri

B.

İnsülin Etkisinde Genetik Defektler

- a. Tip A insülin Direnci
- b. Leprehaunizm
- c. Rabson-Mendenhall Sendromu
- d. Lipoatrofik diyabet
- e. Diğerleri

C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- a. Pankraetit
- b. Travma / Pankreatektomi
- c. Neoplazi
- d. Kistik Fibrozis
- e. Hemokromatozis
- f. Fibrokalkülöz Pankreotopati
- g. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- a. Akromegali

- b. Cushing Sendromu
- c. Glucagonoma
- d. Hipertiroidizm
- e. Somatostatinoma
- f. Aldesteronoma

E. İlaça ve Diğer Kimyasallara Bağlı

- a. Vakar
- b. Pentamidin
- c. Nikotinic Asit
- d. Glukokortikoidler
- e. Tiroid hormonu
- f. Diazoksid
- g. Beta adrenerjik agonistler
- h. Tiazidler
- ı. Dilantin
- i. Alfa interferon
- j. Protease inhibitörleri (indinavir, Saquinavir, Ritanavir, Nelfinavir)
- k. Atipik antipsikotikler (Klozapine, Alanzapine, Quetiopine, Risperidon)
- l. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

- a. Konjenital Rubella
- b. Sitomegalovirüs
- c. Diğerleri

G. İmmun Aracılıklı Diyabetin Nadir Formları

- a. Stiff-Man Sendromu
- b. Anti insülin antikorları
- c. Diğerleri

H. Bazen Diyabetle ilişkili Olan Diğer Genetik Bozukluklar

- a. Down Sendromu
- b. Klinefelter Sendromu
- c. Wolfram Sendromu
- d. Friedrich Ataksisi
- e. Huntington Ataksisi
- f. Laurence-Moon-Biedl sendromu
- g. Myotonik Distrofi
- h. Porfiri
- i. Prader Willi Sendromu
- j. Diğerleri

5. Prediyabet

Bu bireylerde ya açlık glukoz seviyesi veya glukoz tolerans testi sonuçları normalin üzerindedir.

Ancak diyabet için tanısız değildir. (Açlık kan şekeri 100-125, OGTT: 2. saat 140-199) Bu hastalar ileride diyabet geliştirme riski fazla olduğu için sınıflamaya alınmıştır.

2.3.5.1. İnsülin bağımlı DM (IDDM)

Endojen, insülinin eksikliğine veya yokluğuna bağlı olarak gelişir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Olguların çoğuna 30 yaş öncesinde tanı konulmasına rağmen yaşlılarda da ortaya

çıkabilir. İnsülin sadece hiperglisemik semptomları kontrol etmekle kalmaz, aynı zamanda hastanın ketoasidoza girmesini de önler. Etyolojik olarak birçok alt gruba ayırır. Bu gruplar içerisinde en sık rastlanılan pankreas beta hücrelerinin idiopatik otoimmün yıkımıdır. ADA IDDM yerine Tip 1 DM adını önermektedir.

Klinik semptomlar, ancak geç faz inflamatuvar dönemin sonunda, sağlam beta hücre oranı %20 civarına indikten sonra başlar. Bu şekilde Tip 1 DM'nin uygun genetik bir zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle beta hücrelerine yönelik otoimmün harabiyet sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Başlangıçta polidipsi, poliüri, kilo kaybı, bitkinlik veya ketoasidoz ilk bulgu olabilir. Beta hücre rezervi henüz yeterli olanlarda ketoasidoz olmayabilir. Hastalığın tanısı ilk kez konulduğunda kural olarak kronik komplikasyonlar yoktur. DM henüz başladığında insülinle yapılan yoğun tedavi sonrası hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketozun düzeltilmesiyle 1 yıl veya daha fazla sürebilen, insülin gereksiniminin olmadığı bir dönem mevcuttur. Buna “balayı dönemi” adı verilir, fakat bir süre sonra tekrar insüline gereksinim başlar ve insüline bağımlı hale gelir. Daha sonra beta hücre rezervi giderek azalır ve klinik başlangıçtan 10 yıl sonra başlangıç yaşına bakmaksızın beta hücre harabiyeti olduğu saptanmıştır. HLA antijenleri bu hastalığa yatkınlığı belirler. DM'ye yatkınlık oluşturan 14 gen saptanmıştır. DQB1 grubunda 57. pozisyonda aspartik asit bulunduğu DM nadiren gelişir. Fakat 57. pozisyonda aspartik asit yerine başka bir aminoasit (valin) bulunduğu DM gelişme olasılığı artar. Yapılan çalışmalar DQB*1 0302 non Asp 57 gen sıklığı ile farklı ülkelerde Tip 1 DM sıklığı arasında doğrusal ilişki olduğunu göstermiştir. HLA DQA*1 0301-0302 ve DQB*1 (0502-0201) gruplarının Tip 1 DM açısından yüksek risk taşıdığı, HLA DQA*1/DQB*1 gruplarının 0301-0302/0301-0201, 0501-0201/0501-0502, 0301-0302/0401-0402'nin orta derecede risk taşıdığı ve 0102/0602'nin direnç oluşturduğu gösterilmiştir.

Çeşitli ırklarda IDDM'ye yakınlık sağlayan antijenin tipi değiştir. Beyaz ırk için HLA B-8, HLA B-15, HLA DR-9 ve HLA DR-4; zenci ırk için HLA DR-7; Japonlar için HLA DR-9 IDDM'ye yakınlık sağlayan antijenlerdir. Böyle genetik yakınlık sağlayan antijenlere sahip bir çocukta, genellikle 5-15 yaşlar arasında, tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık hızla gelişmektedir. Tetiği çeken olayı bazı olgularda saptamak mümkündür. Sonbahar ve kış aylarında üst solunum yolu infeksiyonu salgınlarından hemen sonra Tip 1 DM insidansının artması, virutik infeksiyonlar-özellikle kabakulak, konjenital rubella, koksaki-ile ilgisi dikkat çekmiş ve bazı konular da kanıtlanmıştır. Ancak bu grup, hastalıkların çok az bir yüzdesini oluşturmaktadır. Tetiği çektiği varsayılan diğer faktörler diyet, toksinler ve strestir. Büyük çoğunlukta ise otoimmün mekanizmayı başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Bu hastalıklarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımında adacık hücrelerine karşı otoantikolar (islet cell autoantibodies, ICA) yüksek oranlarda saptanır. Tanı konulduğu anda hastaların %65-85'inde dolaşımında ICA yüksektir. Hastaların asemptomatik yakınlarında yapılan tarama çalışmalarında da %2-3 oranında ICA yüksekliği saptanmış, izleme ile bunlarda DM geliştiği görülmüştür. Otoantikoların çoğu IgG tipindedir. Adacık hücrelerine karşı antikolardan başka, proinsüline, glukagona, glutamik asit dekarboksilaza (GAD), mikrobakteriyel ısı şok proteini-65 (human P1 matrix proteini), 38 kD salgı granülü proteini ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı otoantikolar bulunur. Ayrıca tiroid, adrenaller, gonadlar ve midenin parietal hücrelerine karşı da otoantikolar oluşur ve hipotiroidi, sürrenal yetmezliği, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi gelişebilir. Hümorale immüniteden başka hücresele immünite de uyarılmakta ve hastalığın etyopatogenezinde rol almaktadır. Hastalığın başlangıcında pankreasın, özellikle lenfositleri içeren mononükleer hücreler tarafından infiltrasyonu olan insülitis görülür. Postmortem immünohistokimyasal çalışmalar, bu hücrelerin sitotoksik/süpresör CD8+ T hücreleri ile helper CD4+ T hücreleri ve daha az olarak killer/naturel killer (NK) olduklarını göstermiştir.

2.3.5.2. İnsüline bağımlı olmayan DM (NIDDM)

Toplumda en sık görülen DM tipidir. ABD’de yapılan çalışmalarda 20-74 yaş grubunda DM prevalansı %6.6 bulunmuştur. Ülkemizde ise 20-80 yaş grubunda DM sıklığı %7.2, İGT ise %6.7 oranında bulunmuştur.

NIDDM ya da Tip 2 DM polidipsi, poliüri, polifaji, pruritus, kilo kaybı gibi klasik belirtiler ile ortaya çıkarsa da çoğu kez uzun sürebilen asemptomatik dönem mevcuttur. Çoğu kez hastalar klasik semptomlardan ziyade retinopati, nefropati, nöropati ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar hastayı hekime ilk kez getirebilir ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar vardır.

Tip 2 DM genel olarak orta yaş grubu ve yaşlıların hastalığıdır. Daha çok 40 yaş üzerinde ortaya çıkar. Bununla beraber, son yıllarda bazı etnik gruplarda genç erişkinlerde de sıklığı artmaktadır. Ancak, bunların erişkin yaşlarda görülen Tip 1 DM formlarından (LADA veya yavaş seyirli Tip 1 DM) ayrımının iyi yapılması gerekir.

İnsülin tedavisi çoğu kez gerekli değildir. Ketoasidoz spontan olarak oluşmaz. Diyabetik ketoasidoz koması, şiddetli infeksiyon veya acil bir durum olmadıkça gelişmez. Bu hastalarda daha sık görülebilen koma, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar nonketotik komadır. Diyabetik hipergliseminin patogenezinde üç önemli faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar beta hücre insülin salgısının bozulması, insülin direnci ve karaciğerde glukoz üretiminin artışıdır. Hem insülin direnci, hem de bozulmuş insülin sekresyonu Tip 2 DM’nin patogenezinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup, bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Yine de Tip 2 DM’nin çoğu formları genetik yükünlük ile ilişkilidir. Hastaların çoğu obezdir. Obezite insülin direncini arttırarak hiperglisemiye ağırlaştırmasına rağmen, obezite olmadan da Tip 2 DM gelişebilir.

2.3.6. Tip 2 DM oluşumunda risk faktörleri

1. Yaş: Birçok toplumda Tip 2 DM sıklığının yaşlanma ile paralel artış gösterdiği bilinmektedir.
2. Cinsiyet: Gelişmekte olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde, gelişmiş toplumların çoğunda önemli bir cinsiyet farkı bildirilmemiştir.
3. Genetik faktörler: Monozigot ikizlerde Tip 2 DM'nin %90'a varan çok yüksek oranda konkordans göstermesi hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir.
4. Genetik karışma: Amerika'da saf Nauruan ve Pima yerlilerindeki DM sıklığının, bu etnik grupların Amerikan toplumu ile karışmış olduğu topluluklara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir. "Thrifty hipotezi"ne göre, bazı Avustralya kabileleri ve Pima yerlilerinde yüzyıllar boyu birbirini izleyen kıtlık-bolluk dönemleri sonucunda etki gösteren genetik değişimlerin obezite ve Tip 2 DM gelişmesine yol açtığı ileri sürülmüştür.
5. Ailevi kümelenme: Ailede 1. derece akrabalarda DM bulunması DM riskini 2-6 misli artırır. Ailedeki DM'li birey sayısı arttıkça DM riski yükselir.
6. Genetik göstergeler: Çeşitli etnik gruplarda Tip 2 DM'nin bazı HLA grupları ile ilişkili olabileceği bildirilmiş; ayrıca bazı ailevi özel DM formlarında spesifik gen mutasyonları gösterilmiştir.
7. Obezite: Obezite Tip 2 DM'ye sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanısıra, kişide DM gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Normal vücut ağırlığında veya zayıf olan insanlarda kümülatif Tip 2 DM insidansı %0 iken, obezlerde %13'e ulaşmaktadır.
8. Fiziksel inaktivite: Sedanter yaşam biçiminin Tip 2 DM gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. ABD'de çalışan bir grup hemşirenin uzun süre izlendiği bir çalışmada DM riskinin egzersiz alışkanlığı olan hemşirelerde, bu alışkanlığı olmayan meslektaşlarına

kıyasla 3 misli daha az olduğu saptanmıştır. Öte yandan Çin’de yapılmış bir başka çalışmada ise, düzenli egzersiz alışkanlığı kazandırılmış İGT’li olgularda DM’ye dönüşme riskinin azaldığı gösterilmiştir.

9. Diyet: Çeşitli toplumlarda gerçekleştirilmiş çalışmalara dayanarak yağdan zengin, karbonhidrattan nispeten fakir diyetle beslenen bireylerde Tip 2 DM’ye yakalanma riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir. (D-1, 2, 3, 4, 5, 6)

2.3.7. Diabetes Mellitus'un komplikasyonları

Diabetes Mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır.

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

-Diyabetik ketoasidoz

-Hiperosmolor non-ketotik koma

-Laktik asidoz koması

-Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar

- Serebrovasküler hastalıklar

- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati

- Diyabetik retinopati

- Diyabetik nöropati

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin süresi uzadıkça, özellikle de genetik yatkınlığı olası bireylerde kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımı ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Kronik hiperglisemi ve yüksek HbA1c düzeyleri bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar.

Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nöropati, nefropati ve retinopatidir (C5-6).

DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindedir. Tipik mikroanjiopatik lezyonlar retinopatiyi oluşturur. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diyabetik retinopatide kapiller permabilite artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir.

Diyabetik retinopati şu şekilde sınıflandırılır:

1. Non-proliferatif retinopati:

a) Background retinopati:

- Mikroanevrizma ve hemoraji

- Sert eksüda oluşumu

- Maküler ödem olabilir

b) Preproliferatif retinopati:

- Venöz genişlemeler
- Atılmış pamuk görünümünde yumuşak eksüdalar
- Retina içi kanamalar
- Retina içi mikrovasküler oluşum (IRMA)

2. Proliferatif retinopati:

- Papilla ve retinada yeni damar oluşumu
- Vitreus içi kanamalar
- Fibro-vasküler proliferasyon
- Retina dekolmanı
- Iriste yeni damar oluşumu (rubeozis iridis)

Diyabetik hastalarda retinopati dışında vitröz kanama, rubeozis iridis, glokom, juvenil katarakt ve oküler kas felcine (3,4,6. kafa çiftlerinin felci) bağlı olarak da göz tutulumu olabilir (B4-5). Diyabetik retinopatide prognoz yönünden en önemli kısım maküladır. Diabetik makülopatinin iyi tanınması ve değerlendirilmesi gerekir. Diyabetik makülopati iskemik, fokal ve diffüz makülopati olarak üç grup toplanabilir.

Klinik seyir:

Non proliferatif retinopati: Prevelansı yaşla ve hastalığın süresine paralel olarak artmaktadır.

Tip 1 diyabetlilerde yapılmış bir çalışmada ortalama yaşı 17.6+/- 4 yıl ve diyabet süresi 8.5+/- 4 yıl olanların %47'inde retina değişiklikleri saptanmıştır. Diyabet süresi 18 yılı tamamlayan her hastada, retinada başlangıç yapısal anormallikler saptanır. Nonproliferatif retinopatide damarlarda gözlenen dilatasyon ,konstriksiyon ve büküntüler,

mikroanevrizmalar, nokta şeklinde ,benekli veya sert eksudalar,hiperpermeabl kapillerlerden protein ve lipid kaçağına bağlıdır, makulada oluşur.(C-7)

Atılmış pamuk tarzında eksudalar mikroinfarktlara ait olup, ani ortaya çıkışları retinopatinin süratle ilerleyici olduğunu gösterir.(C7)

Proliferatif retinopati: Diyabet oftalmopatisinin en ağır komplikasyonudur.Tip1 DM hastaların 15.yılında başladığı,20-25.yılında %25`inde rastlandığı rapor edilmektedir.Burada başlangıç patoloji yeni damar teşekkülüdür.Yeni damarlar optik diskten veya periferik damarlardan başlar.Kolaylıkla rüptür olur ve vitreo retinal mesafeye kanarlar.Yeni damarlara eşlik eden fibroblast ve glial elementler, kollajen açığa çıkarırlar ve retinanın iç yüzeyine çeşitli bölgelere ve optik sinir başına tutunurlar. Sonuçta retina dekolmanı ve retina yırtıkları olur,vitreus sıvısı sızar.Vitreus kanamalarında kontraksiyona ve çekilmelere sebep olarak retina dekolmanı oluşturur.

Nonproliferatif retinopatili hastaların %8-10' u 10 sene içinde proliferatif retinopatiye dönüşür. Proliferatif retinopatisi olan hastaların yarısı 5 yıl içinde körlüğe doğru giderler. Proliferatif retinopati insülin ile tedavi edilenlerde, tedavi edilmeyenlere oranla daha sık görülür. Diyabetik olmayan kişilerde glikoz normal yolla metabolize olarak laktat ve pirüvata dönüşür. Diyabetik kişilerde ise hiperglisemi halinde aldoz redüktaz enzim aktivitesi artar ve glikoz sorbitole okside olur. Sorbitol de daha sonra fruktoza dönüşür. Hücre içinde sorbitol ve daha az oranda da fruktoz birikir. Bu olayın yanısıra hücre içi myoinositol eksikliği ve Na-KATP az aktivitesinin azalması da hücre zedelenmesini artırır.Sonuç olarak diyabetli kişide hücre içi sorbitol birikir, bunun sonucu olarak hücre içi myoinositol azalır. Myoinositol azaldığı için de Na-K-ATP az aktivitesi azalır ve hücre içinde sodyum birikir. Hücre içi ödem ve harabiyet gelişir (C8, 9, 10).

İleri sürülen diğer bir teoride de diyabetiklerde proteinlerin non-enzimatik yollarla glikolize

olduğu göz önüne alınmaktadır. Bu glikolize proteinler doku ve damar duvarlarında birikirler ve geri dönüşümsüz glikozillenme son ürünlerini oluştururlar. Bunlarda diğer yapı proteinleriyle etkileşerek enzimatik aktivite ya da diğer biyolojik aktivitelerde değişikliklere yol açarlar.

Diyabetik retinopatideki temel patoloji mikrooklüzyon ve damar permeabilitesindeki bozulmadır. Oklüzyon sonucu retinal hipoksi gelişir. Bunun ardından da geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir. Permeabilite artışına bağlı olarak da eksuda, hemoraji ve retina ödemi izlenir.

Diyabetik retinopatinin tetkiki için şu metodlar kullanılır:

Direkt veya indirekt oftalmoskopi

Retina fotoğrafı

Fluorescein fundus anjiyografisi (FFA)

Biyomikroskopi

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu grubu populasyonu

Çalışmamıza Ocak 2009- Temmuz 2013 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine ait çeşitli polikliniklerden çeşitli nedenlerle beyin MR tetkiki istenen ve bolumumuzde beyin MR tetkiki gerçekleştirilen toplam 40 DM hastası ve yine çeşitli nedenlerle ve polikliniklerden beyin MR tetkiki istenen, bölümümüz tarafından MR tetkiki gerçekleştirilip serebral veya okuler patoloji tanımlanmamış 40 birey kontrol grubu olarak dahil edildi.

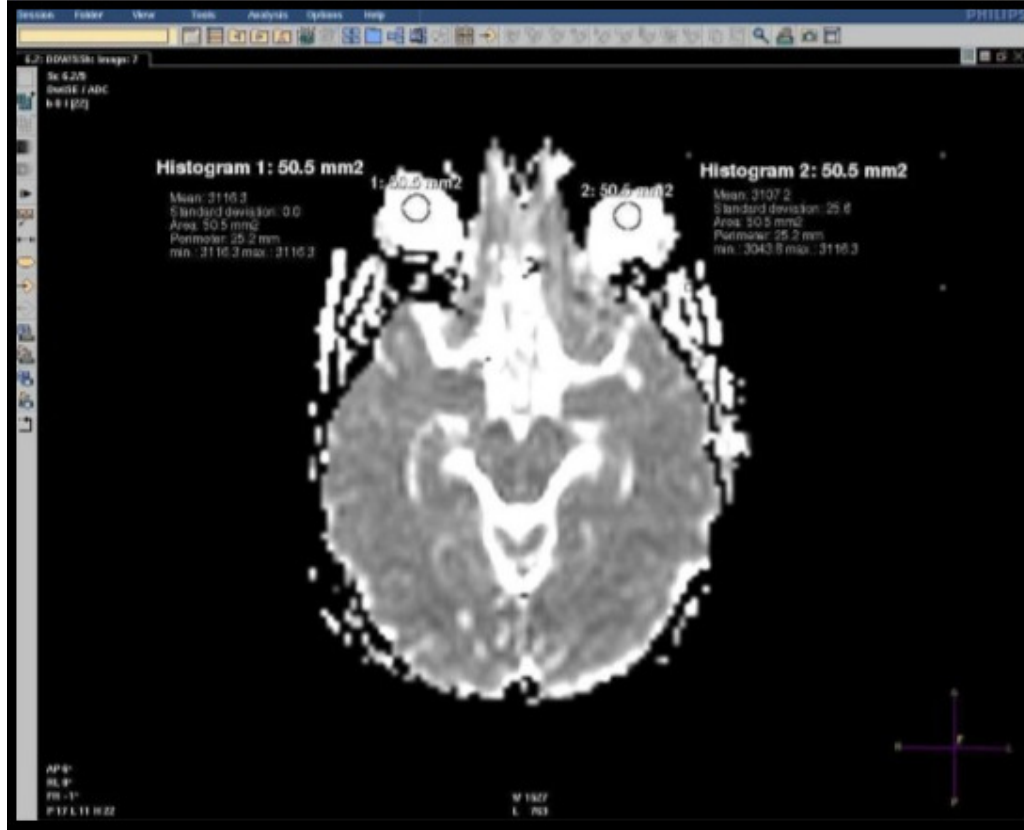
DM grubunun yaş ortalaması (\pm SS) 54.58 ± 10.13 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması (\pm SS) 53.68 ± 5.38 yıl olarak saptandı. DM grubunda 24 (% 60) erkek, 16 (% 40) kadın olgu vardı. Kontrol grubunda 20 (% 50) erkek, 20 (% 50) kadın olgu vardı.

Bireylerin ilk olarak konvansiyonel MR sekansları (değişik planlarda T1, T2 ve FLAIR sekansları) değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucu; özellikle ilerleyen yaşla ortaya çıkan ve küçük damar hastalığına işaret eden beyaz cevher hiperintensiteleri ve yaşla uyumlu serebral atrofisi bulunan bireyler normal kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. İntraorbital anormal sinyal değişikliği izlenen ya da lensleri izlenmeyen (muhtemel katarakt cerrahisi) bireyler de olası orbital patoloji şüphesi nedeniyle kontrol grubuna dahil edilmedi.

3.2. MR görüntüleme parametreleri ve ADC ölçüm yöntemi

Çalışmada kullanılan MR incelemeleri standart kafa sarmalı kullanılarak 1,5 Tesla MR cihazı (Intera Master, Philips Medikal Sistemleri, Cleveland, ABD) ile elde olundu. Konvansiyonel MR incelemeleri; aksiyel planda FLAIR görüntüler (TR msn/ TE msn; 6000/120, "field of view" (FOV) 230x183 mm ve matriks 256x173mm), T1 ağırlıklı görüntüler (TR msn/ TE msn; 596/15, "field of view" (FOV) 230x183 mm ve matriks 256x205 mm), T2 ağırlıklı görüntüler (TR msn/ TE msn; 2200/120, "field of view" (FOV) 230x185 mm ve matriks 288x223 mm), sagittal planda T1 ağırlıklı

goruntuler (TR msn/ TE msn; 614/14, “field of view” (FOV) 240x216 mm ve matriks 240x192 mm) ve koronal planda yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntuler (TR msn/ TE msn; 9012/70, “field of view” (FOV) 220x175 mm ve matriks 256x179 mm)’den elde edildi. Kesit kalınlığı 5 mm, “intersection gap” 1 mm, olacak şekilde 18-22 kesit elde edildi. Difüzyon ağırlıklı MR sekansı için Philips medikal sistemlerine ait EPI sekansı kullanıldı. TR msn/TE msn; 3469/92, sapma açısı 90o, FOV 230x230 mm, matriks 112x89 mm, kesit kalınlığı 5 mm, interslice gap 1 mm parametreleri ile aksiyel planda 25 kesit elde edildi. İlk olarak difüzyon gradienti uygulanmaksızın ($b=0$ mm²/sn) T2 ağırlıklı görüntuler elde olundu. Daha sonra $b=1000$ mm²/sn değeri kullanılarak 3 yönde (x, y, z eksenlerinde) difüzyon duyarlı gradiyentler uygulandı. 3 gradientin ortalamasının alınması ile trace görüntuler elde olundu. Elde edilen trace görüntulerden MR cihazı yazılımı ile ADC haritaları oluşturuldu. ADC haritaları üzerinden her bireyin sağ ve sol gözünden, ortalama 50 +/- 2 mm² boyutunda alandan (Region of Interest, “ROI”) ADC değerleri ölçüldü. Sağ ve sol göz için aynı kesitten 3’ er adet, 50 +/- 2 mm² boyutunda alandan ve bulbus okulünün tümünü kapsayacak şekilde 1 adet alandan ölçümler alındı. Örnek orbital ADC ölçümü şekil 3.2.’de gösterilmiştir.



3.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 11.5 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalama±standart sapma, medyan [minimum-maksimum]), değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks Testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılması, Student t Testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerle ilgili karşılaştırmalarda Yates' Ki-kare Testi kullanıldı.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik Kurul

Bu çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu Başkanlığından 01.07.2013 tarih ve 13/06 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

DM grubunun yaş ortalaması (\pm SS) 54.58 ± 10.13 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması (\pm SS) 53.68 ± 5.38 yıl olarak saptandı. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0.621$). DM grubunda 24 (% 60) erkek, 16 (% 40) kadın olgu vardı. Kontrol grubunda 20 (% 50) erkek, 20 (% 50) kadın olgu vardı. İki grubun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.500$) (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. İki grubun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.

	GRUPLAR										p
	DM (n=40)					Kontrol (n=40)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
Yaş (yıl)	54.58	10.13	53.50	34.00	78.00	53.68	5.38	55.00	31.00	60.00	0.621*
	n			Sütun % n		n		Sütun % n			
Cinsiyet	Erkek	24		60.0		20		50.0			0.500**
	Kadın	16		40.0		20		50.0			

*Student t-test

**Ki-kare test

DM grubunun R+L-ADC değerleri ($p<0.001$) ve R+L-TO ADC ($p<0.001$) değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.2. İki grubun sağ ve sol göz ortalama, sağ ve sol TO ortalama ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

	GRUPLAR										p
	DM (n=80 göz)					Kontrol (n=80 göz)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
R+L-ADC	2863.57	609.29	2894.50	1518.00	3947.00	3151.98	290.45	3170.33	2156.67	3798.33	<0.001
R+L-TO ADC	2829.00	594.35	2905.00	1567.00	3882.00	3147.10	282.88	3134.00	2243.00	3796.00	<0.001

DM grubundaki olgular değerlendirildiğinde; kadınların R+L-ADC ve R+L-TO ADC değerleri ile erkeklerin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p<0.05$) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.3. DM grubundaki kadınlar ile erkeklerin sağ ve sol göz ortalama, sağ ve sol TO ortalama ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

	DM Grubu										p
	Kadın (n=32 göz)					Erkek (n=48 göz)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
R+L-ADC	2983.31	609.96	3092.33	1546.67	3947.00	2783.74	601.93	2708.50	1518.00	3863.67	0.152
R+L-TO ADC	2940.31	598.56	3035.50	1567.00	3882.00	2754.79	586.01	2766.00	1575.00	3833.00	0.173

Student t-test

Kontrol grubundaki olgular değerlendirildiğinde; kadınların R+L-ADC ve R+L-TO ADC değerleri ile erkeklerin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p < 0.05$) (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.4. Kontrol grubundaki kadınlar ile erkeklerin ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

	Kontrol Grubu										p
	Kadın (n=40 göz)					Erkek (n=40 göz)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
R+L-ADC	3129.30	332.67	3083.50	2156.67	3798.33	3174.66	243.23	3180.50	2652.67	3696.67	0.488
R+L-TO ADC	3129.35	337.12	3081.00	2243.00	3796.00	3164.85	218.63	3153.00	2757.00	3543.00	0.578

Student t-test

DM grubundaki olgular değerlendirildiğinde; 50 yaş ve altındaki olguların R+L-ADC ($p < 0.001$) ve R+L-TO ADC ($p < 0.001$) değerleri, 50 yaş üstü olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (**Tablo 4.8**).

Tablo 4.5. DM grubundaki 50 yaş ve altı ile 50 yaş üstü bireylerin ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

	DM Grubu										p
	50 yaş ve altı (n=30 göz)					50 yaş üstü (n=50 göz)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
R+L-ADC	3208.13	532.96	3304.00	1710.67	3947.00	2656.83	560.45	2685.50	1518.00	3685.00	<0.001
R+L-TO ADC	3158.27	512.54	3272.50	1596.00	3882.00	2631.44	554.85	2657.50	1567.00	3611.00	<0.001

Student t-test

Kontrol grubundaki olgular değerlendirildiğinde; 50 yaş ve altındaki olguların R+L-ADC ve R+L-TO ADC değerleri ile 50 yaş üstü olguların değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. (tüm karşılaştırmalar için $p < 0.05$) (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.6. Kontrol grubundaki 50 yaş ve altı ile 50 yaş üstü bireylerin sağ ve sol göz ortalama, sağ ve sol TO ortalama ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

	Kontrol Grubu										p
	50 yaş ve altı (n=18)					50 yaş üstü (n=62)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
R+L-ADC	3084.98	404.99	3044.17	2156.67	3798.33	3171.43	248.67	3180.33	2660.00	3696.67	0.400
R+L-TO ADC	3094.06	375.84	3134.50	2243.00	3753.00	3162.50	251.39	3134.00	2632.00	3796.00	0.475

Student t-test

DM grubundaki olgular değerlendirildiğinde; sağ göz ADC ile sol göz ADC ve sağ TO ADC değerleri ile sol TO ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (iki karşılaştırma için $p > 0.050$) (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.7. DM grubunun sağ ile sol göz ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

	DM Grubu										p
	Sağ göz (n=40 birey)					Sol göz (n=40 birey)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
ADC	2881.05	611.29	2978.00	1562.00	3863.67	2846.08	614.56	2860.67	1518.00	3947.00	0.799
TO ADC	2843.85	597.79	2960.50	1575.00	3833.00	2814.15	598.13	2881.00	1567.00	3882.00	0.825

Student t-test

Kontrol grubundaki olgular değerlendirildiğinde; sağ göz ADC ve TO ADC değerleri ile sol göz ADC ve TO ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p < 0.05$) (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.8. Kontrol grubunun sağ ile sol göz ve sağ ile sol TO ADC değerlerinin karşılaştırmaları.

	Kontrol Grubu										p
	Sağ göz (n=40 birey)					Sol göz (n=40 birey)					
	Ort	SS	Med	Min	Maks	Ort	SS	Med	Min	Maks	
ADC	3147.73	275.77	3154.33	2652.67	3672.67	3156.23	307.89	3170.33	2156.67	3798.33	0.897
TO ADC	3133.52	272.50	3129.00	2581.00	3734.00	3160.68	295.75	3151.50	2243.00	3796.00	0.671

Student t-test

TARTIŞMA

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çok güçlü bir mıknatıs ve radyo dalgaları kullanılarak görüntü elde edilmesini sağlayan ve iyonizan radyasyon içermeyen kesitsel bir radyolojik inceleme yöntemidir (F-1). Difüzyon ağırlıklı (DA) MRG görüntüleme ise su moleküllerinin mikroskopik translasyonel (Brownian) hareketlerindeki değişikliklere son derece hassas yeni bir MRG tekniğidir. Akut serebral iskemilerde oldukça duyarlı olduğu gösterilmiştir. DA görüntülerdeki artmış sinyal intensitesi çoğunlukla su moleküllerinin hareketlerindeki kısıtlanmadan kaynaklanmaktadır (F-2). Dokulardan elde edilen değerler, serbest suyun bilinen difüzyon özelliklerine uymaz. Çünkü dokularda, hücre zarının, intraselüler yapıların veya makromoleküllerin etkileri mevcuttur. Bu farklılığı göstermek için tanımlanan difüzyonlar, “apparent diffusion coefficient” (ADC) olarak adlandırılır. ADC, incelenen bölgelerde piksel-piksel hesaplanabilir. Böylece bu hesaplamalar sonucunda ADC haritası elde edilir (F-3).

Görüntülemenin temel mekanizması gradientler vasıtasıyla değiştirilebilen güçlü manyetik alan içerisindeki su moleküllerine ait protonların birbirine çarpmasına bağlı olarak ortaya çıkan sinyal kaybının MRG cihazı tarafından görüntülenmesidir (A-1). DAMRG kesitleri değerlendirilirken yanlış yorumlamaya neden olabilecek 2 nokta unutulmamalıdır. Bunlar “T2 shine through” etkisi (T2 parlama etkisi) ve dokuların mikrostriktürel yapısından kaynaklanan anizotropik difüzyon etkisidir. (A-35)

DAMRG pek çok klinik alanda kullanılmasına rağmen en sık kullanıldığı alan akut serebral iskeminin erken dönem tanısı olup bu konuda BT ve konvansiyonel MR incelemelerine göre belirgin üstündür (A-64, A-65). DAMRG bunun dışında genel bilgiler kısmında anlatılan ve değinilen pek çok klinik durumda

da kullanılmakta olup pek çok klinik araştırmaya konu olmuştur. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda DAMRG'nin optik nörit, endoftalmit, orbital inflamatuvar sendrom, orbital lenfoid lezyonlar ve orbital selülit gibi bazı orbital patolojilerin teşhisinde de ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de kullanılabileceğine dair bilgiler yer almaktadır (A2-5).

Sephardari ve arkadaşları orbital kitlesi olan 47 hastanın beyin MR' larını incelemişler. Malign tümörlerin benign tümörlere göre daha düşük ADC değerine sahip olduğunu ve lenfomaların psödötümörlere göre daha düşük ADC değerine sahip olduğunu bulmuşlar. $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ değerinin altında ADC değerine sahip kitlelerin malignite riskinin yüksek olduğunu bulmuşlar (E-1).

Kalek ve arkadaşları orbita tümörü olan 47 hastanın beyin MR' larını incelemişler. Malign orbital tümörlerin büyük oranda benign tümörlere göre daha düşük ADC değerine sahip olduğunu bulmuşlar. $1.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ADC değerinin malign-benign orbital tümör ayırımında eşik değer olduğunu bulmuşlar (E-2).

Rumboldt ve arkadaşları endojen bakteriyel endoftalmiti olan bir hastanın orbital ADC değerlerini tedavi öncesinde ve tedavi sırasında belirli aralıklarla ölçmüşler. Tedaviyi takiben birkaç gün içerisinde introoküler ortalama ADC değerinin belirgin şekilde arttığını göstermişler ve bu ADC artışının tedavinin etkin olduğuna işaret ettiğini düşünmüşler (E-3).

Ragheb ve arkadaşları göz kliniğinde yatan 25 hastanın beyin MR' larını incelemişler ve orbital ADC değerlerini ölçmüşler. Bu 25 hastanın 6' sı orbital lenfoma, 14 tanesi orbital inflamatuvar sendrom, 5 tanesi orbital selülit tanılıymış. Bu hastalarda en çok orbital diffüzyon kısıtlanması lenfomada, daha sonra orbital inflamatuvar sendromunda, daha sonra sellülitte saptanmış (E-4).

Doğan ve arkadaşları 45 diabet hastasının vizüel korteksinden ADC değerleri ölçmüşler. Bu 45 kişinin 15' ini proliferatik retinopati, diğer 15' i nonproliferatik diabetik retinopati, diğer 15' ini DM' i olup retinopatisi olmayan kişilerden seçip gruplandırmışlar. 15 kişilik sağlıklı kontrol grubuyla ayrıca çalışmışlar. Proliferatif ve nonproliferatif retinopatisi olan (ilk iki grup) hastaların vizüel korteksinden ölçülen ADC değerlerini sağlıklı bireylere ve DM' i olup retinopatisi olmayan (üçüncü ve dördüncü grup) bireylere göre belirgin derecede yüksek bulmuşlar (E-5).

İ.Meral ve Y.Bilgili 160 hastayı 20 kişilik 8 yaş grubuna bölmüşler ve bu hastaların orbital ADC değerlerini karşılaştırmışlar. Grup 0' daki (0-10 yaş arası bireyler) ADC değerlerini diğer gruplara göre belirgin farklı bulmuşlar. Grup 1' deki (11-20 yaş arası bireyler) ADC değerlerini grup 3 , 5, 6, 7' deki bireylere göre istatistiksel olarak farklı bulmuşlar. Artmış yaşa bağlı artmış ADC değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlar (E-6).

Bizim çalışmamızda da orbital ADC değerleri üzerine yapılan çalışmalara benzer şekilde, DM' i olan ve olmayanlar arasında yaş grupları, cinsiyet ve göz tarafı değişkenine bağlı olarak oküler ADC değerleri arasında olabilecek farklılıkları araştırmayı amaçladık. 40 kişilik DM grubundan elde edilen 80 gözün orbital ADC değerleri ile tüm orbitadan alınan ADC değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. DM' i olan grup ve DM' i olmayan kontrol grubunda sağ göz ve sol gözden alınan ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. DM grubundaki olgular değerlendirildiğinde; 50 yaş ve altındaki bireylere ait ADC değerleri, 50 yaş üstü bireylere ait ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Kontrol grubundaki olgular değerlendirildiğinde; 50 yaş ve altındaki olguların ADC değerleri ile 50 yaş üstü

olguların değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. DM' i olan grup ve DM' i olmayan kontrol grubunda kadınlar ve erkeklerden alınan ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Diabet hastalarında vitreus humor değişikliklerinin değerlendirilmesinde difüzyon MRG kullanılabilir.

KAYNAKLAR

A-1. Keyik B., Edgüer T., Çakmakçı E., Bakdık S., Hekimoğlu B. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi 2002; 8(3):323-329.

A-2. Rumboldt Z., Moses C., Wiczerzynski U., Saini R.. Diffusion Weighted Imaging Apparent Diffusion Coefficients and Fluid Attenuated Inversion Recovery MRI in Endophthalmitis. AJNR Am J Neuroradiol 2005; 26:1869–1872.

A-3. Kapur R., Sepahdari A.R., Mafee M.F., Putterman A.M., Aakalu V., Wendel L.J.A., Setabutr P. MR Imaging of Orbital Inflammatory Syndrome, Orbital Cellulitis, and Orbital Lymphoid Lesions: The Role of Diffusion-Weighted Imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30:64 –70.

A-4. Mathur S., Karimi A., Mafee M.F. Acute Optic Nerve Infarction Demonstrated by Diffusion-Weighted Imaging in a Case of Rhinocerebral Mucormycosis. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28:489 –90.

A-5. Hickman S.J., Wheeler-Kingshott C.A.M., Jones S.J., Miszkiel K.A., Barker G.J., Plant G.T., Miller D.H. Optic Nerve Diffusion Measurement from Diffusion-Weighted Imaging in Optic Neuritis. AJNR Am J Neuroradiol 2005; 26:951–956.

A-6. Guyton. Tıbbi Fizyoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1986; 135-141.

A-8. Le Bihan D., Turner R., MacFall J.R.. Effects of intravoxel incoherent motions (IVIM) in steady-state free precession (SSFP) imaging: Application to molecular diffusion imaging. Magnetic Resonance in Medicine. 1989; 10: 324-337.

A-9. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighting MR imaging of the brain. Radiology 2000; 217:331-345.

A-10. Oyar O., Gülsoy U. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 2003; 339-341.

A-12. Provenzale JM, Sorenson AG., Diffusion weighting MR imaging in acute stroke:

A-13. Tuncel E.Klinik Radyoloji.Bursa Nobel Güneş Kitapevi.2008;141-142
theoretic considerations and clinical applications., AJR 1999; 173:1459-1467.

A-15. Colagrande S., Carbone S.F., Carusi L.M., Cova M., Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. Radiol med 2006;111: 392–419.

A-16. Baysal T., Bulut T., Gökırmak M., Kalkan S., Dusak A., Dogan M.
Diffusionweighted MR imaging of pleural fluid: differentiation of transudative vs exudative pleural effusions. Eur Radiol 2004; 14:890–896

A-17. Marini C., Iaconi C., Giannelli M., Cilotti A., Moretti M., Bartolozzi C.

Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol* 2007; 17: 2646–2655.

A-18. Kloska S.P., Nabavi D.G., Gaus C., Nam E.M., Klotz E., Ringelstein E.B., and

Heindel W. Acute Stroke Assessment with CT: Do We Need Multimodal Evaluation?. *Radiology* 2004; 233: 79-86.

A-19. Tuncel E. *Klinik Radyoloji. Bursa Nobel Güneş Kitapevi.* 2008; 889-899.

A- 20. Sevick RJ., Kanda F., Mintorovitch J., Arieff AI., Kucharczyk J., Tsuruda JS.,

Norman D., Moseley ME. Cytotoxic brain edema: assessment with diffusion weighted MR imaging *Radiology.* 1992; 185:687-90.

A-21. Kloska S.P., Wintermark M., Engelhorn T., Fiebach J.B. Acute stroke

magnetic resonance imaging: current status and future perspective. *Neuroradiology* 2010; 52:189–201.

A-22. Provenzale J.M., Reza J., Naidich T.P., Fox A.J. Assessment of the Patient

with Hyperacute Stroke: Imaging and Therapy. *Radiology* 2003; 229: 347–359.

A- 23. Fiebach J. ,Jansen O., Schellinger P., Knauth M., Hartmann M., Heiland S.,

Ryssel H., Pohlers O., Hacke W., Sartor K. Comparison of CT with diffusionweighted MRI in patients with hyperacute stroke. *Neuroradiology* 2001; 43: 628632.

A-24. Gilberto G.R. , Schaefer P.W., Buonanno F.S., Schwamm L.H., Budzik R.F., Guy R., Bing W., Sorensen A.G. , Koroshetz W.J. Diffusion-weighted MR Imaging: Diagnostic Accuracy in Patients Imaged within 6 Hours of Stroke Symptom Onset. *Radiology* 1999; 210: 155–162.

A-25. Lövblad K.O., Baird A.E., Actual diagnostic approach to the acute stroke patient. *Eur Radiol* 2006; 16: 1253–1269.

A- 26. Grossman R.I., Yousem D.M. Nöroradyoloji. İzmir Güven Kitabevi. 2009; 189191. 41

A-27. Oppenheim C., Stanescu R., Dormont D., Crozier S., Marro B., Samson Y., Rancurel G., Marsault C. False-negative Diffusion-weighted MR Findings in Acute Ischemic Stroke. *AJNR Neuroradiol* 2000; 21: 1434–1440.

A-28. Tekşam M., Casey S.O., Eduard M., Truwit C.L. İskemik olmayan lezyonlarda difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8:31-37.

A-29. Tsuruda J.S., Chew W.M., Moseley M.E., Norman D. Diffusion-weighted MR

imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. *AJNR* 1990; 11: 925-931.

A-30. Chen S., Ikawa F., Kurisu K., Aritak K., Takaba J., Kanou Y. Quantitative MR evaluation of intracranial epidermoid tumors by fast fluid-attenuated inversion recovery imaging and echo-planar diffusion-weighted imaging. *AJNR Neuroradiol* 2001; 22: 1089-1096.

A-31. Bulakbasi N., Kocaoglu M., Ors F., Tayfun C., Ucoz T. Combination of SingleVoxel Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Calculation in the Evaluation of Common Brain Tumors. *AJNR Neuroradiol* 2003; 23: 225-233.

A-32. Guo A.C., Cummings T.J., Dash R.C., Provenzale J.M. Lymphomas and HighGrade Astrocytomas: Comparison of Water Diffusibility and Histologic Characteristics. *Radiology* 2002; 224:177-183.

A-33. Hatipoğlu H.G., Ergungor M.F., Daglioglu E., Uzun N., Ciliz D., Yuksel E. Primary Central Nervous System Lymphoma: Diffusion Weighted Imaging and Spectroscopy. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*. 2010; 27:098-103.

A-34. Hagen T., Ahlhelm F., Reiche W. Apparent diffusion coefficient in vasogenic edema and reactive astrogliosis. *Neuroradiology* 2007; 49:921-926.

A-35. Kim Y.J., Chang K.H., Song I.C., Kim H.D., Seong S.O., Kim Y.H., Han M.H.
Brain Abscess and Necrotic or Cystic Brain Tumor: Discrimination with
Signal Intensity on Diffusion Weighted MR Imaging. *AJR* 1998; 171:1487-1490.

A-36. Fertikh D., Krejza J., Cunqueiro A., Danish S., Alokaili R., Mehlem E.R.
Discrimination of capsular stage brain abscesses from necrotic or cystic neoplasms
using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2007; 106:76–
81.

A-37. Hakyemez B., Yıldırım N., Gokalp G., Erdogan C., Parlak M.. The
contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from
atypical meningiomas. *Neuroradiology* 2006; 48: 513–520.

A-38. Filippi C.G., Edgar M.A., Ulug A.M., Prowda J.C., Heier L.A., Zimmerman
R.D. Appearance of Meningiomas on Diffusion-weighted Images: Correlating
Diffusion Constants with Histopathologic Findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;
22: 65–72.

A-39. Wong A.M., Zimmerman R.A., Simon E.M., Pollock A.N., Bilaniuk L.T.
Diffusion-Weighted MR Imaging of Subdural Emphyemas in Children. *AJNR Am J
Neuroradiol* 2004; 25:1016–1021.

A-40. Osborn. *Diagnostic Imaging Brain*. Canada Amirsys Friesens. 2004; 1.8.30-33.

A-41. Kiroğlu Y., Calli C., Yunten N., Kitis O., Kocaman A., Karabulut N., Isaev H., Yagci B. Diffusion-weighted MR imaging of viral encephalitis. *Neuroradiology* 2006; 48:875–880

A-42. Tsuchiya K., Katase S., Yoshino A., Hachiya J. Diffusion-weighted MR imaging of encephalitis. *American Journal of Roentgenology* 1999; 173: 1097-1099.

A-43. Vossough A., Zimmerman R.A., Bilaniuk L.T., Schwartz E.M. Imaging findings of neonatal herpes simplex virus type 2 encephalitis. *Neuroradiology* 2008; 50:355–366.

A-44. Inan N., Arslan A., Akansel G., Arslan Z., Elemen L., Demirci A. Diffusionweighted MRI in the characterization of pleural effusions. *Diagn Interv Radiol* 2009; 15:13–18.

A-45. Baysal T., Bulut T., Gökirmak M., Kalkan S., Dusak A., Dogan M. Diffusionweighted MR imaging of pleural fluid: differentiation of transudative vs exudative pleural effusions. *Eur Radiol* 2004; 14:890–896.

A-46. Thurnher M.M., Bammer R. Diffusion-weighted MR imaging (DWI) in spinal cord ischemia. *Neuroradiology* 2006; 48:795–801.

- A-47. Küker W., Weller M., Klose U., Krapf H., Dichgans J., Nagele T.
Diffusionweighted MRI of spinal cord infarction High resolution imaging and time course of diffusion abnormality. J Neurol 2004; 251 : 818–824.
- A-48. Tang G., Liu Y., Li W., Yao J., Li B., Li P. Optimization of b value in diffusionweighted MRI for the differential diagnosis of benign and malignant vertebral fractures. Skeletal Radiol 2007; 36:1035–1041.
- A-49. Liu H., Liu Y., Yu T., Ye N. Usefulness of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions. Eur Radiol. 2009; 20: 807-815.
- A-50. Ren J., Huan Y., Wang H., Zhao H.T., Ge Y.L., Chang Y.J., Liu Y.
Diffusionweighted imaging in normal prostate and differential diagnosis of prostate diseases. Abdom Imaging 2008; 33:724–728.
- A-51. Dubrulle F., Souillard R., Chechin D., Vaneecloo F.M., Desaulty A., Vincent C., Diffusion-weighted MR Imaging Sequence in the Detection of Postoperative Recurrent Cholesteatoma. Radiology 2006; 238: 604-610.
- A-52. Aikele P., Kittner T., Offergeld C., Kaftan H., Hüttenbrink K.B., Laniado M.
Diffusion-Weighted MR Imaging of Cholesteatoma in Pediatric and Adult Patients Who Have Undergone Middle Ear Surgery. AJR 2003; 181:261–265.

A-53. Koh D. M., Scurr E., Collins D. J., Pirgon A., Kanber B., Karanjia N., Brown G., Leach M. O., Husband J. E.. Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2006; 16: 1898–1905.

A-54. Bruegel M., Rummeny E.J. Hepatic metastases: use of diffusion-weighted echoplanar imaging. *Abdom Imaging* 2009; DOI: 10.1007/s00261-009-9541-8.

A-55. Aschenbach R., Basche S., Vogl T.J., Klisch J. Diffusion-Weighted Imaging and ADC Mapping of Head-and-Neck Paragangliomas. *Clin Neuroradiol* 2009; 19:215–219.

A-56. Sumi M., Sakihama N., Sumi T., Morikawa M., Uetani M., Kabasawa H., Shigeno K., Hayashi K., Takahashi H., Nakamura T. Discrimination of Metastatic Cervical Lymph Nodes with Diffusion-Weighted MR Imaging in Patients with Head and Neck Cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1627–1634.

A-57. Vandecaveye V., Keyzer F.D., Poorten V.V., Dirix P., Verbeken E., Nuyts S., Hermans R. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Value of Diffusion-weighted MR Imaging for Nodal Staging. *Radiology* 2009; 251:134-146.

A-58. Arıncı K., Elhan A. *Anatomi* 2. cilt. Ankara: Güneş kitabevi, 2001; 354-369

A-59. Snell R., Klinik Anatomi, 5. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1998;
713725

A-60. Taner D., Fonksiyonel Nöroanatomi, 5. baskı. Ankara: ODTÜ yayıncılık, 2005;
206-209.

A-61. Moser E., Stadlbauer A., Windischberger C., Quick H.H., Ladd M.E. Magnetic
resonance imaging methodology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36:30–41.

A-64. Gauvrit J.Y., Leclerc X., Girot M., Cordonnier C., Sotoares G., Henon H.,
Pertuzon B., Michelin E., Devos D., Pruvo J.P., Leys D. Fluid-attenuated inversion
recovery (FLAIR) sequences for the assessment of acute stroke Inter observer and
inter technique reproducibility. J Neurol 2006; 253 : 631–635.

A-65. Urbach H., Flacke S., Keller E., Textor J., Berlis A., Hartmann A., Reul J.,
Solymosi L., Schild H.H. Detectability and detection rate of acute cerebral
hemisphere infarcts on CT and diffusion-weighted MRI. Neuroradiology 2000;
42:722-727.

B-1. Yenigün M., Mikro ve Makroanjiopatiler: Kardiyovasküler diabet. Edt.
Yenigün M.İ.U Basımevi, 1997 s: 150-222.

B-2. Yenigün M., Diabetes Mellitus geç komplikasyonları her yönüyle
Diabetes Mellitus kitabından. Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kiatbevi, 1995, s:546-
584

B-3. Bağrıağık N.: “Tanı, Komplıkasyonlara yaklaşım ve tedavi kosonsus el kitabı, Nova Nordisk diyabet servisi yayınları, İstanbul” 1997

B-57. Alello LM.,Cavallerano JD.: Ocular complications of diabetes mellitus in: joskin’s diabetes mellitus. Eds: CR kahn GC Weir, lea Rebigen 1372 ed philedelphia, Badlimore, 771-773, 1994.

B-4. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics,Carl A. Burtis,2006,İstanbul Tıp Kitabevi

B-5. Alello LM,Calsallerano JD:Ocular Complications of diabetes mellitus in:Joslins dm Eds .CR kahn,GC Weir , Lea and Febigen ,13th ed,Philedelphia ,Badlimore ,771-773 1994

C-1. Yenigün M. Her yönüyle diabetes mellitus İstanbul 2001

C-2. Koloğlu-Endokrinoloji Temel ve Klinik 2.Baskı .Prof.Dr.Gürbüz Erdoğan 2005
MN Medikal ve NobYayınevi

C-3. Burant CF:Medical Management of Type Two Diabetes 5th Ed.American Diabetes Association 2004

C-4. American Diabetes Association :Diagnosis and Classification od Diabetes Mellitus Diabetes Care 27(suppl.1) 5:5-10 2004

C-5. Bağrıaık N.Tanı,komplikasyonlara yaklaşım,tedavi konsensus el kitabı.Novonordisk. İst.1997

C-6. Deckert T,Kofeod –Enoveoldsen,A.Norgorad K.et all:Microalbuminüria: İmplication for micro and macrovasküler disease DiabetsCare 15:1181-1191 1992

C-7. Koloğlu-Endokrinoloji Temel ve Klinik 2.Baskı .Prof.Dr.Gürbüz Erdoğan 2005 MN Medikal ve Nobel Yayınevi

C-8. Kochner EM:Diabetic Retinopathy BMJ.307:1195-9. 1993

C-9. Frak NF : On the pathogenesis of diabetic retinopathy ophtalmology 98:586-93. 1991

C-10. Greene DA ,Lattimer SA ,Sima AAF:Sorbitol,phosphoinositides and sodium potasium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications N.Engl.J.Med 316;559-606 1987

D-1. Okubo M, Watanabe H, Fujikawa R, et al. Reduced prevalence of diabetes according to 1997 American diabetes association criteria. Diabetologia 1999; 42: 1168-70.

D-2. Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, et al. Diabetes epidemiology study in Turkey: First step data results. *Diabetes* 1998; 47(Suppl 1): 384-1480.

D-3. Satman I, Yılmaz MT, Uygur S, et al. Comparison of ADA vs. WHO criteria in high risk individuals identified in a recent survey. *Diabetes* 1999; 48(Suppl 1): 391-1728.

D-4. World Health Organization. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727, Geneva 1985.

D-5. World Health Organization, department of noncommunicable disease surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation, WHO Publ. Geneva, 1999.

D-6. Valle T, Tuomilehto J, Eriksson J. Epidemiology of NIDDM in Europoids. In: KGMM Alberti P, Zimmet RA, DeFronzo, Keen H (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd ed. Volume I. New York: John Wiley & Sons Ltd 1997.

E-1. Indeterminate Orbital Masses: Restricted Diffusion at MR Imaging with Echo-planar Diffusion-weighted Imaging Predicts Malignancy Sepahdari A., Vinay K. A., Pete S., Masoud S., John H. N., Mahmood F. M. radiology.rsna.org n
Radiology: Volume 256: Number 2—August 2010

E-2. Differentiation between benign and malignant orbital tumors at 3-T diffusion MR-imaging Khalek A., Razek A., Elkhamary S., Mousa A. *Neuroradiology* (2011) 53:517–522

E-3. Diffusion-Weighted Imaging, Apparent Diffusion Coefficients, and Fluid-Attenuated Inversion Recovery MR Imaging in Endophthalmitis Rumboldt Z., Moses C., Wiczerzynski U., Saini R. AJNR Am J Neuroradiol 26:1869–1872, August 2005

E-4. Can DWI & ADC differentiate orbital lymphoma, non-specific orbital inflammation and orbital cellulitis? Ragheb A., El-Rahman A., Khattab H. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (2012) 43, 157–164

E-5. Brain diffusion-weighted imaging in diabetic patients with retinopathy Dogan M. , Özsoy E., Doganay S., Burulday V., Firat P., Alkan A. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012; 16: 126-131

E-6. Diffusion Changes in the Vitreous Humor of the Eye during Aging Meral İ., Bilgili Y. AJNR Am J Neuroradiol 32:1563– 66 _ Sep 2011

F-1. Kaiser W. MRI of the heart, mediastinum and great vessels. Arch Int Physiol Biochim 1985; 93: 43-53.

F-2. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology 1988; 168: 497-505.

F-3. Baur A, Dietrich O, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of the spinal column. Neuroimaging Clinics of North America 2002; 12:147-60.

