T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA PROGNOSTİK NUTRİSYON İNDEKSİNİN DİYABETİK RETİNOPATİ VE ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr.Enes Ceylan

Uzmanlık Tezi

İSTANBUL/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA PROGNOSTİK NUTRİSYON İNDEKSİNİN DİYABETİK RETİNOPATİ VE ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr.Enes Ceylan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR
(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....6

SİMGELER KISALTMALAR……...7

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ……..8

ÖZET……..9

ABSTRACT…… 13

1.GİRİŞ VE AMAÇ……16

2.GENEL BİLGİLER……19

2.1. Diyabetes Mellitus……19

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi……...19

2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri……..20

2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması……21

2.1.4. Diyabetes Mellitus Fizyopatoloji / Etiyoloji……...22

2.1.4.a. Tip 1 Diyabetes Mellitus……...23

2.1.4.a.1. İmmun Aracılı (Tip-1a) Diyabetes Mellitus……23

2.1.4.a.2. İdiopatik Tip-1 Diabetes Mellitus……24

2.1.4.b. Tip 2 Diyabetes Mellitus……..24

2.1.5. İnsulin Direnci ve Metabolik Sendrom……26

2.1.5.a. İnsulin Duyarlılığını-Direncini değerlendirme.……27

2.1.5.a.1 Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (EHC)……...27

2.1.6.a.2 Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Tests (FSIGT)…...27

2.1.6.a.3 The Homeostasis Model Assessment of IR (HOMA-IR)…….27

2.1.5.a.4.Prognostik Nutrisyon İndeksi……28

2.1.6 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları……29

2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar…….29

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar…….30

2.1.6.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar……31

2.1.6.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar…….31

2.1.6.2.2.1 Diyabetik Retinopati……...34

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER……..35

4.BULGULAR……36

5.TARTIŞMA…….45

6.SONUÇ…….49

7.KAYNAKÇA……50

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitim sürem boyunca bilgi birikimi, tecrübesi ve öğreticiliğiyle üzerimde büyük emekleri olan bölüm başkanım ve tez danışanım Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR hocam başta olmak üzere,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik tecrübelerini bizlere etkin bir şekilde aktaran kıymetli Doç. Dr. Nalan OKUROĞLU ve Doç. Dr. Meltem SERTBAŞ'a,

Asistanlığım ve tezimin hazırlanış süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hiçbir desteklerini esirgemeden yardımcı ve yol gösterici olan çok kıymetli Doç. Dr. Yaşar SERTBAŞ'a ve Prof. Dr. Aydın ATAKAN'a,

Bana tüm hekimlik hayatımın başından sonuna kadar destek olan, zorlu süreçlerimde beni asla yalnız bırakmayan, her anlamda bana destek olan yoldaşım, sevgili eşim Dr. Beyzanur GÖKÇE CEYLAN'a,

Varlığını tez dönemimde öğrendiğim, hissettirdiği heyecanla şimdiden bana güç katan sevgili oğlum Ömer Yağız CEYLAN'a

Tezimin yazılış sürecinde kendisinden destek aldığım kıdemlim Dr.Muhittin Doruk TATLI'ya, eşkıdemim Dr. Hatice Cansu ER'e,

Asistanlık sürecimin başlangıcında bana destek olan kıymetli kıdemlim Dr.Necat Alper Çeliker'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili uzman abla ve abilerime, ekip hemşirelerine, personellerine,

Bugünlere gelmemi sağlayan, maddi manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili Annem, Babam ile kardeşlerime,

Sevgi ve saygılarımla Dr. Enes Ceylan

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

MS: Metabolik sendrom

DRP: Diyabetik Retinopati

TC: Total Kolesterol

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)

HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)

TG: Trigliserit

PNI: Prognostik Nutrisyon İndeksi

IR: İnsulin Direnci

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

ADA: The American Diabetes Association

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

APG: Açlık Plazma Glukozu

API:Açlık plazma insülini

PG: Plazma Glukozu

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

FSIGT: Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance tests

EHC: Euglycemic-Hyperinsulinemic glucose Clamp

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

KVS: Kardiyo Vasküler Sistem

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablolar

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Sınıflaması

Tablo 2: Tip 1 DM evreleri

Tablo 3: Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması

Tablo 4: Çalışmaya katılan grupların demografik özellikleri

Tablo 5: Çalışmaya katılan grupların DRP' sine göre demografik özellikleri

Tablo 6: Çalışmaya katılan hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin diyabetik retinopati varlığına göre karşılaştırılması

Tablo 7: Çalışmaya katılan hastaların PNI değerlerinin diyabetik retinopati varlığına göre karşılaştırılması

Tablo 8: Diyabetik retinopati ile PNI, Diyabet süresi, HbA1c için regresyon analizi sonuçları

Tablo 9: Roc Eğrisi Analiz Tablosu

Tablo 10: Çalışmaya katılan DRP bulunan hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin DRP sınıflandırılmasına göre karşılaştırılması

Tablo 11 :Çalışmaya katılan DRP bulunan hastaların PNI değerlerinin DRP sınıflandırılmasına göre karşılaştırılması

Şekil 1: Diyabetin komplikasyonları

Şekil 2: Roc Eğrisi

Şekil 3. Diyabet süresi ile PNI değerleri arasındaki ilişki

ÖZET

AMAÇ:

Diyabetik retinopati (DR), tip 2 DM (T2DM) hastalarında en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir ve diyabetik hastaların %35'inden fazlasını etkileyen, çalışma çağındaki yetişkinlerde önlenebilir görme kayıplarının önde gelen sebebidir. DM'nin süresi, gen polimorfizmi, anormal kan lipit değerleri, hiperglisemi, obezite, hipertansiyon, anemi ve sigara birçok patolojik süreç yoluyla DR'nin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunur. DR patogenezi karmaşıktır ve birçok sebeple ilişkilidir. Son yıllarda elimizdeki kanıtlar hem oksidatif stresin hem de kronik inflamasyonun DR gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Erken tanı ve tedavi DR'nin şiddetine, DM ile ilişkili görme bozukluğu veya kaybının önlenebilmesine önemli miktarda katkı sağlamaktadır.

Serum albumin ve lenfositler iyi bilinmekte olan akut faz reaktanlarıdır ve birçok hastalıkta prognozu göstermek açısından inflamatuar biyobelirteçler olarak kullanılmıştır. Hem serum albümin hem de lenfosit değerleri inflamasyon sırasında azalmaktadır. T2DM'de serum albümini ile retinopatinin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Prognostik nutrisyon indeksi (PNI), serum albümin konsantrasyonu ve lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanmaktadır ve kolay ölçülebilir bir sistemik inflamatuar belirteç olarak belirtilmektedir ve son yıllarda popüler bir indeks haline gelmiştir. Prognostik nütrisyon indeksinin, inflamatuvar durumu gösterme konusunda tek başına serum albümini veya lenfosit değerlerinden daha güvenilir bir belirteci olduğuna inanılmaktadır. PNI başlangıçta çeşitli malignite türleri için bir prognostik belirteç olarak ortaya çıkarılmıştır. Aynı zamanda birçok kardiyovasküler sistem hastalığı olan hastalarda bağımsız bir prognostik belirteçtir. Bununla birlikte, oftalmoloji alanında PNI'nin klinik açıdan değeri tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu çalışmamızda Tip 2 DM tanısı olan hastalarda Diyabetik Retinopati gelişimini ve şiddetini göstermede güvenilir, pratik hesaplanabilen Prognostik Nutrisyon İndeksinin nasıl kullanılabileceğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmada Ocak 2022-Kasım 2022 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine müracaat eden Diyabetik Retinopati ICD kodu alan ve diyabetik retinopati açısından göz muayenesi olmuş hastalar ile Tip 2 Diyabet tanılı ancak retinopatisi olmayan hastanemiz Diyabet polikliniğine başvurmuş hastaların dosyaları taranıp hastaların verileri değerlendirilmiştir. Hasta dosyalarından müracaat ettiği dönemde bakılmış serum albümin düzeyi ve total lenfosit sayısı ile glukoregülasyon durumunu gösteren son 6 ayda bakılmış HbA1c değerleri ait veriler tarandı. Çalışma hastaları 2 grupta değerlendirildi.

Grup1'de en az 1 yıldır diyabeti olan ve retinopati saptanmayan hastalar yer aldı ve kontrol grubu olarak adlandırıldı, grup 2'de ise diyabetik retinopati saptanan ve en az 1 yıldır diyabet tanısı olan hastalar yer aldı ve çalışma grubu olarak adlandırıldı. G*Power programı kullanılarak %95 güven (1-α), %95 test gücü (1-β) ve d=0.5 etki büyüklüğü tek kuyruklu bağımsız örnekler t testi (independent samples t test) analizine göre her bir grupta alınması gereken örnek sayısı en az 69 olarak belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki hasta popülasyonu da hasta dosyalarından edindiğimiz göz hastalıkları klinik muayene notlarına göre Proliferatif Diyabetik Retinopati ve Nonproliferatif Diyabetik Retinopati olarak iki alt grupta değerlendirildi. Her iki gruptaki hastalarda; 10 x serum albümin değeri (g/dL) + 0,005 x periferik kandaki toplam lenfosit sayısı (mm3 başına) formülü ile prognostik nütrisyon indeksi hesaplandı. Hastaların immünsüpresif ilaç kullanıp kullanmadığı Med eczaneden sorgulandı ve ilaç kullanan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya Dahil edilme kriteri:

- En az bir yıldır tanı almış Tip-2 DM 'li hastalar

Çalışmaya Dahil edilmeme kriterleri:

- Tip 1 DM
- Malignite tanısı

- Herhangi bir akut/ kronik inflamasyon
- Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar (>3.5 gr /gün)
-Aktif enfeksiyon
-Kronik karaciğer hastalığı
- İmmünsüpresif ilaç kullanan hastalar

BULGULAR:

Çalışmaya katılım kriterlerini karşılayan 553'ü (%60,4) kadın, 362'si (%39,6) erkek olmak üzere toplam 915 hasta alınmıştır. Hastaların 655'i kontrol grubunda, 260'ı çalışma grubunda yer almıştır. 260 çalışma grubu hastasının 199'unda (%76,5) NPRP, 61'inde (%23,5) PRP saptanmıştır. Kontrol grubu hastaların yaş ortalaması 58,4±10,57 yıl iken çalışma grubu hastaların yaş ortalaması 61,56±10,18 yıl idi (p<0,001 saptanmış olup grupların yaşları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.)

Çalışma grubu ve kontrol grubu hastalarını karşılaştırdığımızda; çalışma grubu hastaları daha uzun ortalama DM süresine (16,26±7,66 ve 9,91±7,11 yıl; p<0.001), daha yüksek ortalama HbA1c seviyesine (%8,45±1,73 ve %7,7±1,66 p<0,001), daha düşük lenfosit sayısı 2,48±0,85 (10^3/ul) ve 2,62±0,87 (10^3/ul)); p:0.004), daha düşük ortalama serum albümin (42,13±3,92 (g/dl) ve 43,71±2,85 (g/dl) ; p<0.001) ve daha düşük PNI seviyelerine (54,54±6,18 (10x g/dl+ 0.005x10^3/ul) ve 56,88±5,23 (10x g/dl+ 0.005x10^3/ul) ; p<0.001) sahipti.

Diyabetik retinopatisi olan hastaların alt grupları (NPDR ve PDR) arasında PNI seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Gruplar arasındaki fark araştırıldığında NPDR bulunan hastaların PNI seviyeleri 55,55±5,76 (10x g/dl+ 0.005x10^3/ul) PDRP bulunan hastaların PNI seviyelerinden 51,1±6,38 (10x g/dl+ 0.005x10^3/ul) belirgin olarak yüksektir (p: <0,001).

PNI, Diyabet süresi, HbA1c ile Diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan regresyon analizi sonuçlarına göre yüksek PNI değerine sahip olan hastalarda diyabetik retinopati görülme olasılığı %48,6 iken, düşük PNI değerine sahip olan hastalarda ise %51,4'tür. PNI değerinin yüksek olması hastalığın görülme olasılığını düşürmektedir.

Diyabet Süresi uzun olanlarda (%52,6) diyabet süresi kısa olanlara (%47,4) göre daha fazla diyabetik retinopati görülme olasılığı bulunmaktadır. HbA1c seviyesi yüksek olan hastalarda (%55,5) düşük olan hastalara (%44,5) göre diyabetik retinopati görülme olasılığı belirgin olarak fazladır. Analiz sonucuna göre diyabetik retinopati (DRP) gelişimini açıklayan denklem: Diyabetik retinopati gelişimi = -0,174 + -0,053 PNI + 0,106 Diyabet süresi + 0,207 HbA1c şeklinde saptanmıştır.

SONUÇ:

PNI'nin DRP ve şiddetini öngörme konusunda etkin bir şekilde kullanılabilecek bir belirteç olduğu sonucuna vardık. Bunun dışında çalışmamızda; DRP gelişiminde uzun diyabet süresi ve yüksek Hba1c seviyelerinin etkili olduğunu gösteren bulgular elde ettik. Ayrıca düşük albümin ve lenfosit düzeylerinin bunun sonucunda da düşük PNI düzeyinin DRP varlığı ve diyabetin diğer komplikasyonlarının habercisi olarak kullanılması için daha geniş populasyonlu ve ileri düzeyde çalışmaların yapılması önerilir.

ANAHTAR KELİMELER:

Tip 2 Diyabetes Mellitus, Diyabetik Retinopati, Proliferatif Retinopati, Non-Proliferatif Retinopati, Prognostik Nutrisyon İndeksi, İnsülin direnci

ABSTRACT

AIM:

Duration of DM, gene polymorphism, abnormal blood lipid levels, hyperglycemia, obesity, hypertension, anemia, and smoking contribute to the development and progression of DR through a number of pathological processes. The pathogenesis of DR is complex and related to many factors. demonstrated that both stress and chronic inflammation are important in the development of DR. Early diagnosis and treatment greatly contribute to the severity of DR and the prevention of DM-related visual impairment or loss. Serum albumin and lymphocytes are well-known acute phase reactants and have been used as inflammatory biomarkers to predict prognosis in many diseases. Both serum albumin and lymphocyte levels decrease during inflammation. There is a significant relationship between serum albumin and the severity of retinopathy in T2DM. The prognostic nutritional index (PNI) is calculated using serum albumin concentration and lymphocyte count and has been introduced as an easily measurable systemic inflammatory index and has become popular in recent years. It is believed to be a more reliable indicator of inflammatory status than serum albumin or lymphocyte alone. PNI was originally developed as a prognostic marker for various types of cancer. It is also an independent prognostic factor in patients with many cardiovascular diseases. However, the clinical significance of PNI in the field of ophthalmology remains unclear. In this study, we aimed to evaluate the usability of the simple, reliable and easily calculated Prognostic Nutrition Index in predicting the development and severity of Diabetic Retinopathy in patients with Type 2 DM.

MATERIALS AND METHODS:

In this study, the files of patients with Diabetic Retinopathy ICD code who applied to Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital Ophthalmology polyclinic between January

2022 and November 2022 will be scanned and the data of patients who have had an eye examination for diabetic retinopathy will be evaluated. The serum albumin level and total lymphocyte count, and the HbA1c values measured in the last 6 months will be added to the study form in order to evaluate the glucoregulation status from the patient files at the time of application. Study patients will be evaluated in 2 groups. Group 1 will include patients with diabetes for at least 1 year and no retinopathy detected (control group), while group 2 will include patients with diabetic retinopathy and diagnosed with diabetes for at least 1 year. (working group). The number of samples to be taken in each group according to 95% confidence (1-α), 95% test power (1-β) and d=0.5 effect size one-tailed independent samples t test analysis using the G*Power program It is set at 69.

The patient population in the study group will be evaluated in two groups as Proliferative Diabetic Retinopathy and Nonproliferative Diabetic Retinopathy, according to the clinical examination notes of eye diseases we obtained from the patient files. Patients to be included in the control group will be selected from the Diabetes Polyclinic as patients who have had diabetes for at least 1 year and do not have diabetic retinopathy. In patients in both groups; The prognostic nutritional index will be calculated using the formula 10 x serum albumin value (g/dL) + 0.005 x total lymphocyte count in peripheral blood (per mm3).

Whether the patients use immunosuppressive drugs or not will be questioned from the Med pharmacy, and patients using drugs will be excluded from the study.

The prognostic nutritional index (PNI) is a screening tool for nutritional status and has been defined as a simple and objective indicator [37]

Serum albumin and lymphocytes are well-known acute phase reactants and have been used as inflammatory biomarkers to predict prognosis in many diseases. [38,39]

Both serum albumin and lymphocyte levels decrease during inflammation. There is a significant relationship between serum albumin and the severity of retinopathy in T2DM.[40]

The prognostic nutritional index (PNI) is calculated using serum albumin concentration and lymphocyte count and has been introduced as an easily measurable systemic inflammatory index and has become popular in recent years. It is believed to be a more reliable indicator of

inflammatory status than serum albumin or lymphocyte alone. PNI was originally developed as a prognostic marker for various types of cancer. [41,42]

It is also an independent prognostic factor in patients with many cardiovascular diseases. [43,44,45] However, the clinical significance of PNI in the field of ophthalmology remains unclear.[41]PNI is calculated using the following formula:

10 x serum albumin value (g/dL) + 0.005 x total lymphocyte count in peripheral blood (per mm3) [46] [40]

It has been reported that there is a significant relationship between the severity of retinopathy and serum albumin in T2DM. Recently, serum albumin has been found to be independently associated with diabetic chronic vascular complications. [47]

RESULTS:

The mean age of the patients participating in the study was 59.30±10.55. While 553 (60.4%) of the study participants were female, 362 (39.6%) were male. The mean age of the patients without DRP was 58.4±10.57, while the mean age of the patients with DRP was 61.56±10. is 18. Diabetic retinopathy was absent in 655 (71.5%) patients, while diabetic retinopathy was present in 260 (28.5%) patients. While 199 (76.5%) of the patients with diabetic retinopathy had NPRP, 61 (23.5%) had PRP. When we compare the patients with and without diabetic retinopathy; DM duration (DRP+ (16.26±7.66) ;DRP(-):9.91±7.11 : $p<0.001$) and Hba1c levels (DRP+ (8.45±1, DRP)) of patients with DRP compared to those without 73); while significantly higher lymphocyte levels (DRP + (2.48±0.85) ; DRP(-): 2.62±0.87 : $p<0.001$) and albumin levels (DRP +(42.13) ±3.92), DRP(-) 43.71±2.85 : $p<0.001$) were significantly lower, PNI levels were also found to be significantly lower in patients with DRP than in patients without DRP (DRP +(54.54±6.18) ; DRP (-) 56.88±5.23 : $p<0.001$) was found to be lower as expected.

CONCLUSION:

It is thought that the prognostic nutritional index can be used as an effective marker in the follow-up of patients in predicting DRP and its severity in diabetic patients. Apart from this, in our study; We obtained findings showing that the most important factor in the development of DRP is the long duration of diabetes and high Hba1c level, and that low albumin levels are related to the presence of DRP. Further studies with larger populations are recommended to use the prognostic nutritional index as a predictor of DRP or other complications.

KEYWORDS:

Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, Proliferative Retinopathy, Non-Proliferative Retinopathy, Prognostic Nutrition Index, Insulin resistance

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülinin salgılanmasında, insülinin hedef dokular üzerindeki etkisinde veya her ikisindeki problemlerden kaynaklanan hiperglisemi ile ortaya çıkan bir metabolik hastalık grubudur. Diyabetin kronik hiperglisemisi, özellikle böbrekler, gözler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi birçok organın uzun vadeli zarar görmesi, işlevinde azalma ve kaybı ile ilişkilidir. [1]

Diyabetin ortaya çıkmasında çeşitli patolojik süreçler yer almaktadır. Bunlar, pankreasın β-hücrelerinin otoimmün harabiyetinden insülin eksikliğine ve insülinin hücrelerdeki etkisine dirençle sonuçlanmakta olan anormal durumlara kadar varmaktadır. Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormal durumların temelini, insülinin hedef dokulardaki yetersiz etkisi oluşturmaktadır. Dokulardaki yeterli olmayan insülin etkisi, yetersiz insülin salgısından ve/veya insülin hormonunun etkisinin karmaşık süreçlerindeki bir veya daha fazla noktada insüline azalan doku cevabından ortaya çıkmaktadır. İnsülin sekresyonundaki problemler ve insülinin dokular üzerindeki etkisindeki eksiklikler sıklıkla aynı hastada birlikte bulunmaktadır ve hipergliseminin primer sebebinin tek başına da olsa hangi sebepten olduğu genellikle bilinmemektedir. [1]

Diyabet olaylarının çoğunluğu iki büyük sınıfa ayrılmaktadır.
Bir kategori olan tip 1 diyabetin sebebi, insülin sekresyonunun mutlak olarak yokluğudur. Bu tip diyabet geliştirme ihtimali yüksek olan hastalar, sıklıkla pankreas adacıklarında ortaya çıkan bir otoimmün patolojik olayların serolojik delilleri ve genetik belirleyiciler ile tanımlanabilmektedir. Daha fazla yaygın olan diğer tip olan tip 2 diyabetin sebebi, insülinin hedef dokular üzerindeki etkisine karşı direncin ve yeterli olmayan kompanze edici insülin salgılama yanıtının bir bileşimidir. İkinci tipte , birçok hedef dokularda patolojik ve fonksiyonel farklılıklara sebep olmaya yetecek miktarda, ancak klinik belirtiler olmadan, diyabet tanısı konulmadan önce uzun bir zaman süresince hiperglisemi bulunabilir. [1]

Diabetes Mellitus komplikasyonları genel olarak, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki sınıfta kategorize edilmektedir.[2]
Mikrovasküler komplikasyonun etyolojisinde, dokuların kronik hipergliseminin etkisinde uzun süre kalması yer almaktadır. [3]
Mikrovasküler komplikasyon, çoğunlukla glukozun hücre içerisine transferinin insülin etkisinden bağımsız olduğu organlarda (örn. böbrek, retina ve damar endoteli) meydana gelme eğilimi göstermektedir, çünkü bu organlar kan glukoz değerleri ile çok fazla ilişkili olan glukoz etkisindedir.[4]
Komplikasyonun ortaya çıkışı, doğrudan glikozla ilişkili vasküler endotel disfonksiyonu, süperoksit fazla miktarda üretimi ile ilişkili oksidatif stres durumu ve hiperglisemin baskın durumuna bağlı olarak sorbitol ve ileri glikasyon son metabolik ürünlerinin ortaya çıkışının bir bileşiminden meydana gelmektedir. [5]

Diyabetik retinopati (DR) ise, tip 2 DM (T2DM) hastalarında en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir ve diyabetik hastaların %35'inden fazlasını etkileyen, çalışma çağındaki erişkinlerde önlenebilir görme kaybının önde gelen nedenidir.[6]

DM'nin süresi, gen polimorfizmi, anormal kan lipit seviyeleri, hiperglisemi, obezite, hipertansiyon, anemi ve sigara bir dizi patolojik süreç yoluyla DR'nin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunur.[7]

DR patogenezi karmaşıktır ve birçok faktörle ilişkilidir. Son yıllarda biriken kanıtlar hem oksidatif stresin hem de kronik inflamasyonun DR gelişiminde önemli olduğunu göstermiştir.[8] Erken teşhis ve tedavi DR 'nin şiddetine, DM ile ilişkili görme bozukluğu veya kaybının önlenmesine büyük ölçüde katkıda bulunur.[9]

Diyabetik retinopatinin taranması ve teşhisi retina fotoğrafçılığına bağlı olup DRP' nin varlığını tahmin etmek için kesin olarak tespit edilebilir bir biyobelirteç yoktur. Diyabetik Retinopatinin kendisinin ve taramasının maliyetleri göz önüne alındığında maliyet etkinliği artırabilmek adına yol gösterici bir biyobelirteç ihtiyacı mevcuttur.[10] [11]

Serum albumin ve lenfositler iyi bilinen akut faz reaktanlarıdır ve birçok hastalıkta prognozu öngörmek için inflamatuar biyobelirteçler olarak kullanılmıştır.[12]

Hem serum albümin hem de lenfosit seviyeleri inflamasyon sırasında azalır. T2DM'de serum albümini ile retinopati şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardır.[13]

Prognostik beslenme indeksi (PNI), serum albümin konsantrasyonu ve lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanır ve kolay ölçülebilir bir sistemik inflamatuar indeks olarak tanıtılmıştır ve son yıllarda popüler hale gelmiştir. İnflamatuvar durumun tek başına serum albümini veya lenfositten daha güvenilir bir göstergesi olduğuna inanılmaktadır. PNI başlangıçta çeşitli kanser türleri için bir prognostik belirteç olarak gelişmiştir. [14,15]

Aynı zamanda birçok kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda bağımsız bir prognostik faktördür.[16] Bununla birlikte, oftalmoloji alanında PNI'nin klinik önemi belirsizliğini korumaktadır.[17]

Bu çalışmamızda Tip 2 DM tanısı olan hastalarda Diyabetik Retinopati gelişimini ve şiddetini öngörmede basit, güvenilir, kolay hesaplanabilen Prognostik Nutrisyon İndeksinin kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1.DİYABETES MELLİTUS TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Diyabetes Mellitus, insülinin etkisindeki, salgılanmasındaki veya bunların beraber kusurlu oldukları durumlarda ortaya çıkan ve hiperglisemi ile kendini gösteren metabolik hastalıktır.

Diyabetin gelişiminde farklı patolojik süreçler rol oynar. Bunlar, pankreasın β-hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı gelişen insülin eksikliğinden; insülin etkisine karşı gelişen dirençle sonuçlanan anormalliklere kadar uzanır. İnsülinin hedef dokularındaki yetersiz etkisi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında görülen anormalliklerin temelidir. Bu yetersiz insülin etkisi, azalmış insülin sekresyonundan ve/veya hormonun etki gösterdiği karmaşık yollarda bir veya daha fazla noktadaki azalmış doku yanıtlarından kaynaklanır. İnsülin sekresyonundaki bozukluk ve insülin etkisindeki kusurlar genelde birlikte bulunur ve hangi kusurun hipergliseminin primer nedeni olduğu genellikle belirsizdir.[18]

Obezite ve sağlıksız yaşam tarzlarındaki küresel yükselişin tetiklediği diyabetle ilgili hastalık yükü her ülkede yüksektir ve yükselmeye de devam etmektedir. En son tahminlere göre, 2013 yılında 382 milyon kişi olan dünya geneli diyabet prevalansının 2035 yılında 592 milyona ulaşması beklenilmektedir. Geniş çapta etyolojik olarak Tip-1 ve Tip-2 şeklinde sınıflandırılan diyabetin total prevalansının %85 ini Tip 2 DM oluşturmaktadır [19] Türkiye'de 1997-1998 yılları arasında yürütülmüş olan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)' verilerine göre Türk toplumunda kaba diyabet prevalansının %7,2 prediyabet prevalansının %6,7 olduğu ve her iki grupta da; kadınlarda erkeklere oranla ve şehirlerde yaşayanlarda kırsal kesimdekilere oranla daha sık görüldüğü raporlanmıştır.[20] Bu araştırmadan 12 sene sonra, Ocak/Haziran 2010 tarihlerinde TURDEP-I in yapıldığı çalışma merkezlerinde 'Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıkları Türkiye Epidemiyoloji Araştırması (TURDEP-II)' yapılmış ve bu çalışmanın verilerine göre ise kaba diyabet prevalansı %16,5, prediyabetin kaba prevalansı %30,8 olarak tespit edilmiş ve önceki çalışmaya benzer şekilde kadınlarda erkeklere ve kentte yaşayanlarda kırsal kesimdekilere göre daha sık tespit edilmiştir.[21]

2.1.2.DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Diyabetin tanısı, ya açlık plazma glukozuna (APG) ait kriterlere ya 75 g oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatindeki plazma glukozuna ait kriterlere ya da HbA1c değerine ait kriterlere göre konulabilir.[22]

Diyabet tanı kriterleri; [22]

❖ Açlık PG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) (8 saat süreyle kalori alınmamış olması açlık olarak tanımlanır.) *

Veya

❖ OGTT de 2. saatteki PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (WHO tarafından önerildiği şekilde, 75 g glikoz veya eşdeğeri kullanılarak yapılmalıdır.) *

Veya

❖ A1C ≥ %6,5 (48 mmol/mol) sonuçlanması (Test, standardize edilmiş bir yöntemle yapılmalı) *

Veya

❖ Diyabet semptomları olan bireyde, rastgele ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

*Hipergliseminin tespit edilemediği durumlarda, testler tekrar edilerek sonuçlar doğrulanmalıdır. Genel olarak tanı testi amacıyla kullanılacak; APG, 75 g OGTT de 2.saatteki PG ve A1C eşit derecede uygundur. Dolayısıyla dört kriterden herhangi biriyle tanı konulabilir.

Açık bir klinik tanının olmadığı durumlarda, geciktirilmeden tercihen aynı (ya da farklı bir) test ile tanı teyit edilmelidir. Eğer başlangıçta farklı iki kriter bakılmış ve sonuçlar tutarsız ise

anormal sonuçlanan test tekrar edilmeli ve yine tanısal olarak sonuçlanması halinde diyabet tanısı konulmalıdır.

Bütün testlerin preanalitik ve analitik değişkenliğe sahip olduğu bilinmeli, tekrarlandığında örneğin tanı eşiğinin üzerinde bir sonucun, tanısal kesme noktasının altında bir değer üretmesi olasıdır. Böyle bir senaryo, APG ve 2. saatteki PG için glikoz numuneleri oda sıcaklığında bekletilip ve hemen santrifüj edilmemesi durumunda olasıdır. Dolayısıyla plazma glukoz numunelerinin alındıktan hemen sonra santrifüj edilmesi ve ayrılması çok önemlidir. Hastalarda tanı eşik sınırlarına yakın test sonuçları var ise, ilgili uzman hastayı yakın takibe almalı ve 3-6 ay içinde testi tekrar etmelidir.[22]

2.1.3.DİYABETES MELLİTUS SINIFLAMASI

ADA tarafından 2018 yılında yayınlanmış olan 'Standarts of Medical Care in Diabetes-2018' kılavuzuna göre diyabet dört genel sınıfa ayrılabilir;[22]

1. Tip 1 Diyabet (genellikle neden mutlak insülin eksikliği ile neticelenmiş otoimmün β-hücre yıkımıdır)

2. Tip 2 Diyabet (genellikle neden insülin direnci zemininde gelişen β-hücresi insülin sekresyonunun ilerleyici kaybıdır)

3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) (gebelik öncesinde diyabeti olmayıp, gebelikte genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde saptanan diyabet)

4. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri, [β-hücre fonksiyonlarında genetik defekt-monogenik diyabet sendromları (MODY vs.), Ekzokrin pankreas bozuklukları (kistik fibröz, pankreatit vs.), endokrinopatiler, kullanılan ilaç veya kimyasal ilaçlara bağlı görülen diyabet (HIV/AIDS tedavisi ya da organ nakli sonrasında kullanılan steroid ilişkili)]

Genel kabul gören, Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın bu sınıflaması dışında, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) 2019 yılında farklı bir sınıflama yayınlamıştır. **(Tablo 1)**

TABLO 1.4: **Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Sınıflaması (2019)**

Tip 1 Diyabet
Tip 2 Diyabet
Diyabetin hibrit formları Erişkinde yavaş gelişen immün aracılı diyabet Ketoza meyilli tip 2 diyabet
Diğer Spesifik Tipler Monojenik diyabet β hücre fonksiyonunun monojenik defektleri İnsülin etkisinin monojenik defektleri Egzokrin pankreasın hastalıkları Endokrin hastalıklar İlaç veya kimyasal nedenlerle uyarılan İnfeksiyonlar İmmün aracılı diyabetin sıradışı spesifik formları Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
Sınıflanmamış Diyabet Bu kategori özellikle diyabet tanısının konulduğu sıralarda, henüz kategorilendirmenin yapılamadığı dönemde geçici olarak kullanılmalıdır
İlk Olarak Gebelikte Tespit Edilen Hiperglisemi Gebelikte diyabet Gestasyonel diyabet

Kaynak: Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization: 2019. ISBN 978-92-4-151570-2

2.1.4. Diyabetes Mellitus Fizyopatoloji / Etiyoloji

Çevresel ve genetik çeşitli faktörlerin etkisiyle birçok farklı yol, klinik olarak hiperglisemi olarak kendini gösteren β-hücre kütlesi [23][24] ve/veya fonksiyonunun[25] ilerleyici kaybıyla sonuçlanır. Çevresel ve genetik risk faktörleri otoimmüniteyi, inflamasyonu ve metabolik stresi etkiler. Bu durumlar da; β-hücre kütlesini ve/veya fonksiyonunu etkiler, öyle ki insülin seviyeleri sonunda insülin taleplerine yeterince cevap veremez ve diyabet teşhisi için yeterli olacak hiperglisemi seviyelerine yol açar. Diyabetin patofizyolojisinden bağımsız olarak, uzun süredir olan yüksek kan şekeri seviyeleri, diyabetli bireylerde morbidite ve mortaliteyi artıran mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla bağlantılıdır. Bu model, β-hücre yıkımını ve/veya işlev bozukluğunu tüm diyabet formları için gerekli ortak faktör olarak konumlandırır.[26]

2.1.4.a. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip-1 Diyabette mutlak bir insülin eksikliğinden söz edilir. Hastaların %90 kadarında otoimmün, %10 kadarındaysa otoimmünitenin olmadığı bir β-hücre yıkımı vardır. Genetik yatkınlık zemininde bazı çevresel tetikleyici faktörlerin de (virüs, toksin, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite uyarılır ve ilerleyici β-hücre hasarlanması başlar. β-hücre rezervinin %80-90 oranında azaldığı durumda diyabet semptomları klinik olarak kendini gösterir. Otoimmünitenin tetiklenmiş olduğu evre-1 ve 2 de hastaların kliniği genellikle asemptomatik iken, evre 3'de hiperglisemi ile klinik semptomlar kendini gösterir. **(Tablo 2)** Evre 3 başlangıcında adacık hücre otoantikorları pozitif tespit edilir. Kısa bir süre pozitif kalan bu antikorlar birinci yıldan sonra kaybolmaya başlar.[27]

Tablo 2: Tip 1 DM evreleri [27]

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Fenotipik özellikler	Otoimmünite	Otoimmünite	Yeni başlamış hiperglisemi
	Normoglisemi	Disglisemi	Semptomatik
	Presemptomatik	Presemptomatik	
Tanı kriterleri	Çoklu otoantikorlar	Çoklu otoantikorlar	Klinik semptomlar
	Normal glukoz toleransı	Disglisemi: (BAG / BGT / YRG / ≥%10 A1C artışı)	Standart kriterlerle tanı almış diyabet

BAG: APG 100-125 mg/dL, BGT: OGTT 2.st PG 140-199 mg/dL, YRG: A1C %5.7-6.4, (BAG: Bozulmuş açlık glukoz, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu).

2.1.4.a.1. İmmun Aracılı (Tip-1a) Diyabetes Mellitus

Başlarda 'insüline bağımlı diyabet' veya 'genç başlangıçlı diyabet' olarak isimlendirilen bu form diyabet, pankreas β-hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır ve diyabetes mellitus'un %5-10 kadarını oluşturur. Otoimmün belirteçler olarak 'adacık hücresi otoantikorları ve GAD (GAD65) ile insülin, tirozin fosfatazlar IA-2 ve IA-2b ve ZnT8'e karşı otoantikorlar' bulunur. Tip 1 diyabet, adı geçen otoimmün belirteçlerden bir veya daha

fazlasının tespit edilmesi ile tanımlanır. İmmün aracılı diyabet genelde çocukluk ya da ergenlikte ortaya çıkmakla birlikte yaşamın 8. ve 9. dekatları da dahil her yaşta görülebilir. Ayrıca Tip 1 DM hastalarında diğer otoimmün bozukluklara da (Graves, Hashimoto, Gluten enteropatisi, Addison, Vitiligo, Otoimmün hepatit, Myastenia gravis ve Pernisiyöz anemi gibi) yatkınlık vardır.[28]

Genetik; Tip-1 diyabetli hastanın yakın akrabalarında hayat boyu tip 1 diyabet görülme riski belirgin şekilde yükselmiştir, çocuklarda ortalama yaklaşık yüzde 6, kardeşlerde yüzde 5 ve tek yumurta ikizlerinde yüzde 50 (aile öyküsü olmayan deneklerde yüzde 0,4'e karşı). Tip 1 diyabetli hastanın monozigotik ikizinin diyabet riski, dizigotik ikizine göre daha yüksektir ancak dizigotik olan ikiz kardeşteki risk ile ikiz olmayan kardeşteki risk benzerdir.[29]

Tip 1A diyabet riskini çoklu genlerin polimorfizmlerinin etkilediği rapor edilmiştir. (HLA-DQ-alfa, HLA-DQ-beta, HLA-DR, pre-proinsülin, PTPN-22 geni, CTLA-4, interferon ile indüklenen helikaz, IL-2 reseptörü (CD25), lektin benzeri gen (KIAA0035), ERBB3e ve 12q'da tanımlanmamış gen).Ek olarak, çölyak hastalığı için ortak risk oluşturan bazı lokuslar (RGS1, IL18RAP, CCR5, TAGAP, SH2B3, PTPN2) tanımlanmıştır.[29]

2.1.4.a.2. İdiopatik Tip-1 Diabetes Mellitus

Tip-1 diyabet formlarının bazılarının ise etiyolojisi aydınlatılamamıştır. Bu hastalarda kalıcı bir insülin eksikliği mevcuttur ve bu hastalar DKA'ya yatkındır ancak β-hücresi otoimmünitesine dair kanıtları yoktur. Çoğu Asya veya Afrika kökenli olan bu kategorideki hastalar Tip-1 diyabetli hastaların sadece küçük bir bölümünü oluştururlar. Bu diyabet formunda olan bireyler epizodik DKA ataklarından muzdariptirler ve bu ataklar arasında gösterdikleri insülin eksikliği değişen derecelerdedir. Güçlü bir şekilde kalıtsal olan bu diyabet türü HLA ile ilişkili değildir ve insülin replasman tedavisi etkilenen hastalarda aralıklı olarak mutlak bir gereklilik haline gelebilir.[28]

2.1.4.b. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip-2 diyabette patogenez çok faktörlüdür. Hastalar tipik olarak değişen derecelerde kusurlu insülin sekresyonu (beta hücre disfonksiyonu) ve insülin direnci kombinasyonu ile başvururlar ve bunların hiçbiri klinik ortamda rutin olarak ölçülemez.[30]

❖ **İnsulin Direnci;** Altta yatan neden, geleneksel olarak kabul gören genetik ve yaşlanmadan daha az belirgin katkılarla birlikte, genellikle "çevresel" faktörler olarak adlandırılan hareketsiz yaşam, dengesiz beslenme, aşırı kilo ya da obeziteye atfedilmiştir.[30] İnsülin direnci yalnız başına tip 2 DM'nin güvenilir bir tahmincisi değildir. Artan yaş ve kilo ile insülin direncinin daha şiddetli hale gelmesi ve bu nedenle duyarlı bireylerde β-hücre fonksiyonunda altta yatan bir kusurun ortaya çıkması, bozulmuş glukoz toleransına ve nihayetinde aşikar hiperglisemiye neden olması mümkündür. İnsülin direncinin en azından bir kısmı da adipositler (tümör nekrozis faktörü [TNF]-alfa, leptin, adiponektin ve resistin dahil olmak üzere "adipokinler") tarafından salgılanan maddelerle ilgili olabilir.[30]

❖ **Bozulmuş İnsulin Sekresyonu;** Büyük ölçüde genetik etkiler ve rahimde beta hücre kütlesinin fonksiyonunun ve programlanmasının sonucudur. Bunun dışında uzun süre maruz kalınan hiperglisemi de pankreas β-hücrelerinin fonksiyonunu bozabilir beraberinde insülin direncini arttırabilir ve metabolik durumun bozulmasıyla sonuçlanan hiperglisemi kısır döngüsüne neden olur.[30]

❖ **İnkretin Hormon Yetersizliği;** Gastrointestinal sistemde bulunan özel hücrelerden gıda alınmasına yanıt olarak salgılanan inkretinler, insülin salgılanmasını uyaran hormonlardır. Gıda alımından sonra salınacak olan toplam insülin miktarının yaklaşık olarak %60'ından sorumlu olduğu düşünülen inkretin hormonlarının yetersizlikleri halinde tip-2 diyabet gelişimine sebep olabilecekleri düşünülmektedir. [27]

❖ Bunların dışında; pankreas adacık hücrelerinde artmış glukagon salınımı, artan lipoliz, artan glukoz geri emilimi ile nörotransmiter disfonksiyonu gibi faktörler de patofizyolojide rol oynamaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda; obezite ve Tip-2 DM benzeri yaygın hastalıkların gelişiminde bağırsak mikrobiyomunun da etkili olduğu bildirilmektedir. [27]

Tip 2 diyabet, çevresel faktörlerle olan karmaşık etkileşimin yanında hastalık riskine katkıda bulunan muhtemelen binlerce genetik faktöre sahip poligenik bir hastalıktır. Tip-2 DM gelişimi üzerindeki genetik etkiyi gösteren gözlemler şunları içerir:[30]

✓ Tip-2 diyabetli hastaların yüzde otuz dokuzunda bu hastalığa sahip en az bir ebeveyn bulunur.

✓ Etkilenmiş bir ikizi olan monozigotik ikiz çiftleri arasında, etkilenmemiş ikizlerin yaklaşık yüzde 90'ı sonunda hastalığı geliştirir.

✓ Tip-2 diyabetli hastaların birinci derece akrabasındaki yaşam boyu risk, ailesinde diyabet tanısı olmayan, aynı yaş ve kilodaki kişilerden 5-10 kat kadar daha yüksektir.

2.1.6. İnsulin Direnci ve Metabolik Sendrom;

İnsülin direncinde erken evrelerde pankreas, periferik insülin etkisindeki kusurları telafi edebilmek için insülin salgılanmasını artırır. Bu artan insülin üretimi ihtiyacına bağlı olarak, β-hücre hipertrofisi gelişir. Açlık koşulları altında, kan şekerinin normal aralıkta tutulmasında bazal kompanzasyon yeterlidir. Bununla birlikte, bir yemekten sonra, glikoz bağırsaktan hızla emildiğinde, yetersiz kompanzasyona bağlı olarak, dolaşan yüksek glikoz düzeylerine kıyasla göreceli insülin eksikliği tespit edilir. Yenilen yemek veya glikoz yüklemesinden sonra glikozu uygun şekilde alıp atamama, glikoz intoleransı olarak bilinir. [31]

Bu insülin direnci, kompansasyon amacıyla artan insülin sekresyonunu gerektirir, bu nedenle açlık plazma insülin seviyeleri artar. Açlık hiperglisemisi ve Tip-2 diyabet gelişiminde; hem β-hücreleri hem de insülinin hedef dokularında kusurların olması gerektiğidir. Çeşitli biyoaktif faktörler, kronik hiperinsülinemi gibi insülin duyarlılığını bozabilir. Doku insülin etkisindeki bu kusurlar, kilo verme ve hipokalorik rejimlerle kolaylıkla geri döndürülebilir (Tip 2 DM hastalarında bile). İnsülin direnci ortamında ise sürekli aşırı beslenme, hiperinsülinemi ve insülin direnci kısır döngüsü yaratır ve muhtemelen glukoz ve lipid toksisitesinden ve aşikar Tip 2 DM'ye yol açan diğer faktörlerden dolayı nihai β-hücre yetmezliği ile sonuçlanır. [32]

Epidemiyolojik çalışmalar, popülasyonun yaklaşık %25'inin IR'ye sahip olduğunu ve Tip 2 DM'li hastalarda IR prevalansının %80'den fazla olduğunu göstermiştir.[33]

Metabolik sendrom (MS); dislipidemi, obezite, HT ve insülin direncini içeren bir kardiyometabolik risk faktörleri topluluğudur.[31] MS ; anormal lipid metabolizması, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü ile karakterizedir.[34] Haffner ve ark.[35] insülin direncinin;

sendromun diğer yönlerinden önce geldiği gerçeğini vurgulamak amacıyla bozukluk için "insülin direnci sendromu" terimini kullandı. Sendromun kriterleri ve kavramı ile ilgili olan önemli tartışmalara rağmen, risk faktörlerinin kümelenmesi, kardiyovasküler sistem hastalığı ve Tip-2 Diyabet gelişme riskinde artmayla kesin olarak bağlantılıdır. İnsülin direnci (yani düşük insülin duyarlılığı), metabolik sendrom ile fiziksel hareketsizlik arasındaki temel destekleyici bağlantı olarak öne sürülmüştür.[31]MS ayrıca mortalite artışı ile ilişkilidir.[34]

2.1.6.a. İnsulin Duyarlılığını-Direncini değerlendirme

Birçok doku (karaciğer, kas ve yağ dokusu vs.) insülin direnci gösterebilir. İnsülin direncine sahip olan kişileri tedavi etmenin klinik faydaları düşünüldüğünde, in vivo olarak insülin duyarlılığını değerlendirmek için bazı teknikler geliştirilmiştir [31]

2.1.6.a.1 Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (EHC); insülini tokluk veya suprafizyolojik seviyelere yükseltmek için sabit bir insülin dozunun enjekte edilmesini ve normal glikoz konsantrasyonlarının glikoz infüzyonu ile korunmasını içerir. Glikoz infüzyon hızı (genellikle M değeri olarak anılır) insülin duyarlılığını yansıtır ve genellikle insülin direncinin ters bir ölçüsü olarak kabul edilir; glikoz yıkılımı da sıklıkla belirlenir.[31]

2.1.6.a.2 Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Tests (FSIGT); Bergman minimal modeli [35] kullanılarak; insülin duyarlılığı ve akut insülin yanıtı tahmin edilebilir. İnsülin duyarlılığı ile insülin sekresyonu arasında hiperbolik bir ilişki verir. Bu iki indeksin çarpımı, β-hücre fonksiyonunun bir belirteci olan ‘düzenleme indeksi’ olarak adlandırılır. [31] Genel olarak, EHC ve FSIGT'nin kullanımı, insülin duyarlılığının ve/veya β-hücre fonksiyonunun tahmini için altın standart yöntemler olup pahalı olmaları ve kolay uygulanamamaları nedeniyle genellikle standart klinik uygulamada kullanılmazlar.[31]

2.1.6.a.3 The Homeostasis Model Assessment of IR (HOMA-IR); İnsulin direncini gösteren bir indeks olan HOMA-IR’ nin yapılmış olan geniş popülasyonlu çalışmalarda insülin direncini göstermek için sağlam bir araç olduğu kanıtlanmıştır.[33] Beta hücre fonksiyonunu da gösteren HOMA-IR ilk olarak 1985 yılında tanımlanmıştır.[36] HOMA-IR yoluyla IR değerlendirmesi, DM'nin birincil önlenmesi için anahtar bir endeks olup, yüksek risk gruplarının taranması için kılavuzlarda bulunur. Ancak, HOMA-IR'nin eşik değerleri, IR'nin karmaşıklığı nedeniyle farklı ırklar, yaşlar, cinsiyetler, hastalıklar, komplikasyonlar vb.

için farklılık gösterir. Bu, farklı yerlerde ve farklı durumlarda HOMA-IR'nin belirli eşik değerlerinin belirlenmesini engeller. IR, Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre diyabetik olmayan kişiler için genellikle 75. persentilden büyük bir değer olarak tanımlansa da literatürde bildirilen eşik değerler büyük farklılıklar göstermektedir.[34] HOMA-IR ve HOMA-%β, aşağıdaki basitleştirilmiş denklemler kullanılarak belirlenir:[34]

HOMA-IR = (API × APG) / 22.5; HOMA-%β = (20 × API) / (APG - 3.5) Burada API, açlık plazma insülin konsantrasyonudur (mU/L) ve APG, açlık plazma glukozudur (mmol/L)

Eğer Glukoz mg/dl cinsinde ise HOMA-IR = (API x APG) / 405; HOMA-%β = (360 x API) / (APG – 63) IR'nin HOMA-IR ile belirlenmesi, kararsız bir hormon olduğu gerçeğiyle birlikte standardizasyonu olmayan insülin testini içerir. Bu nedenle, IR'yi ve buna bağlı olarak MS'yi tanımlamak için basit bir araç geliştirmek gereklidir.[34]

Prognostik Nutrisyon İndeksi;

Prognostik Nutrisyonel Indeks (PNI), 1984 yılında Onodera tarafından tasarlanmış olan, hastaların beslenme durumlarını ve inflamatuvar süreçlerini değerlendirmek için kullanılan kabul görmüş bir değerlendirme aracıdır (80). Prognostik nutrisyon indeksi (PNI), beslenme durumu için bir tarama aracıdır ve basit ve objektif bir gösterge olarak tanımlanmıştır [37] PNI, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

10 x serum albümin değeri (g/dL) + 0,005 x periferik kandaki toplam lenfosit sayısı (mm3 başına) [46] [40]

Serum albumin ve lenfositler iyi bilinen akut faz reaktanlarıdır ve birçok hastalıkta prognozu öngörmek için inflamatuar biyobelirteçler olarak kullanılmıştır. [38,39]

Hem serum albümin hem de lenfosit seviyeleri inflamasyon sırasında azalır. T2DM'de serum albümini ile retinopati şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardır.[40]

Prognostik nutrisyon indeksi (PNI), serum albümin konsantrasyonu ve lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanır ve kolay ölçülebilir bir sistemik inflamatuar indeks olarak tanıtılmıştır ve son yıllarda popüler hale gelmiştir. İnflamatuvar durumun tek başına serum albümini veya

lenfositten daha güvenilir bir göstergesi olduğuna inanılmaktadır. PNI başlangıçta çeşitli kanser türleri için bir prognostik belirteç olarak geliştirilmiştir. [41,42]

Aynı zamanda birçok kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda bağımsız bir prognostik faktördür. [43,44,45]

Son zamanlarda, serum albüminin diyabetik kronik vasküler komplikasyonlarla bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. [47]

Bununla birlikte, oftalmoloji alanında PNI'nin klinik önemi belirsizliğini korumaktadır.[41]

2.1.6 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabet vücuttaki birçok farklı organ sistemini etkileyebilir ve zamanla ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Diyabet komplikasyonları mikrovasküler veya makrovasküler olarak sınıflandırılabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında sinir sistemi hasarı (nöropati), böbrek sistemi hasarı (nefropati) ve göz hasarı (retinopati) yer alır. Makrovasküler komplikasyonlar arasında kardiyovasküler hastalık, inme ve periferik vasküler hastalık yer alır.[1]

2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar

Diabetik acil durumlar olarak kabul edilirler. Bunlardan Hiperglisemik Hiperosmolar Durum'la (HHD), Diyabetik ketoasidozun (DKA) oluşum mekanizmaları hemen hemen aynıdır. DKA'da ön planda insülin eksikliği söz konusu iken HHD'da dehidratasyon daha ön plandadır. DKA'da insülin eksikliğine bağlı lipoliz baskılanamayıp; ketonemi, ketonüri ile sonuçlanır. Diğer taraftan HHD'da az bile olsa mevcut olan insülin lipolizi baskılamaya yetecek miktardadır ve keton cisimleri oluşumunu engeller.

Laktik asidoz; nadir görülen ve mortalitesi yüksek olabilen bir diğer akut tablodur. Genellikle diyabetin yanında ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) komorbiditesi olan bireylerde karşımıza çıkar.

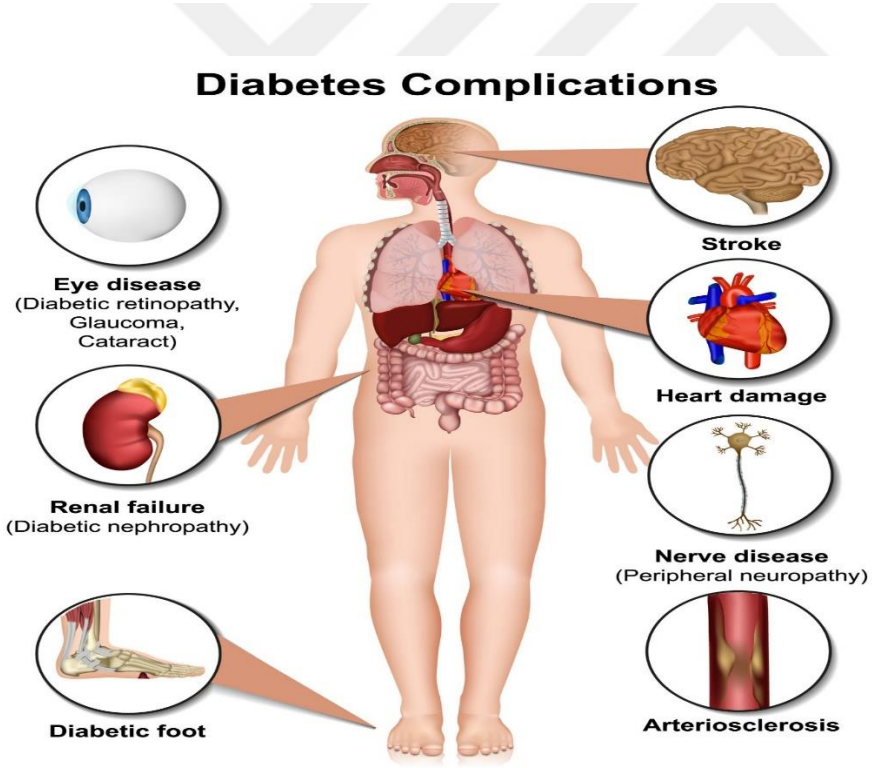
Hipoglisemi; en fazla oranda hayati önem taşıyıp, en kısa sürede müdahale edilmesi gereken bir diğer akut durumdur, genellikle hastanın antidiyabetik tedavisinin göreceli veya mutlak fazlalığı sonucunda görülür.[27]

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar

Diyabetin kronik komplikasyonları, altta yatan patofizyolojiye bağlı olarak geleneksel olarak mikrovasküler ve makrovasküler olarak sınıflandırılır.

Retinopati, nefropati ve nöropatiden oluşan mikrovasküler üçlü diyabete özgüdür. Diyabetli hastaların çoğunda, hastalıklarının seyri sırasında aşikar veya subklinik belirtiler olarak bunlardan bir veya daha fazlası olacaktır. [4]

Şekil 1:



2.1.6.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar;

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60 -75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetlide ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır.

Akut koroner sendrom (AKS), miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ayrıca diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak artırmaktadır.

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin kontrolü ASKVH'yi önleme ya da geciktirmede son derece önemlidir. Özellikle çoklu risk faktörü eş zamanlı olarak kontrol edildiğinde yarar çok yüksek olmaktadır. [27]

2.1.6.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.2.1 Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, dünyada çalışma çağındaki yetişkinlerde görme kaybının en yaygın nedenidir. 2010 itibariyle, dünyada yüz milyondan fazla hastayı etkilemiş olan bu komplikasyon, 2030 yılına kadar 190 milyon kişiden fazlasını etkileyecek şekilde artmaya devam etmektedir.[48]

Düzenli retina muayenesi, iyi diyabet bakımının temel taşıdır ve diyabetik retinopatiyi görme kaybına neden olmadan önce teşhis etmeyi amaçlar, böylece etkili tedavi verilebilir [49]

Diyabetik Retinopati Patogenezi;

DR uzun zamandır bir mikrovasküler hastalık olarak kabul edilmektedir. Hipergliseminin retinal mikrovasküler hasarın patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Poliol

yolu, ileri glikasyon son ürünleri(AGE'ler) birikimi , protein kinaz C (PKC) yolu ve heksozamin yolu [50] dahil olmak üzere hipergliseminin neden olduğu vasküler hasarda çok sayıda metabolik yol gösterilmiştir .

Retinal kan damarlarının hiperglisemiye en erken tepkisi, kan damarlarının genişlemesi ve kan akışındaki değişikliklerdir. Bu değişikliklerin, diyabetik hastalarda retinal metabolizmayı artırmak için bir metabolik otoregülasyon olduğu düşünülmektedir [51]. Perisit kaybı, DR'nin erken dönem olaylarının bir başka ayırt edici özelliğidir. Yüksek glikoz tarafından tetiklenen perisitlerin apoptozunun kanıtı, hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda gösterilmiştir [52,53]. Perisitler, kılcal damarlar için yapısal destek sağlamaktan sorumlu olduklarından, bunların kaybı, kılcal duvarların lokalize bir şekilde dışarı çıkmasına neden olur. Bu süreç, DR'nin en erken klinik belirtisi olan mikroanevrizma oluşumu ile ilişkilidir [54].

Perisit kaybına ek olarak, DR'nin patogenezi sırasında endotel hücrelerinin apoptozisi ve bazal membranın kalınlaşması da saptanır ve bunlar toplu olarak kan retina bariyerinin bozulmasına katkıda bulunur [55]

Ayrıca perisitlerin ve endotel hücrelerinin belirgin kaybı kapiller oklüzyon ve iskemi ile sonuçlanır. Retinal iskemi/hipoksi, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in (HIF-1) aktivasyonu yoluyla VEGF'nin yukarı regülasyonuna yol açar [56]

Diyabetik Retinopati Klinik Değerlendirilmesi ve Sınıflandırması

Dilate edilmiş pupillalarda, indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir. Diyabetik retinopati klinik olarak 2 evrede incelenir. [57]

1. Non-proliferatif retinopati: Bu aşamada retinada mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, venöz kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler) görülmektedir.[57]

2. Proliferatif retinopati: Patolojik preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, frajil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.

Diyabetik retinopatinin önemli bir diğer klinik bulgusu maküla ödemidir. Maküla ödemi, kan-retina bariyerinde bozulma nedeniyle makülada diffüz veya fokal vasküler sızma görülmesidir. Sıvının nöral retinaya sızması anormal retinal kalınlık ve çoğunlukla makülada ödeme neden olur.

Diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilir ve görme keskinliğinde azalmaya yol açar. Erken, orta risk ve şiddetli olarak derecelendirilebilir. Erken evreden, yüksek riskli evrelere ilerlemesinin 5 yıllık riski %75'dir.

Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom diyabetik retinopatide en önemli görme kaybı nedenleridir.[57] **(Tablo 3)**

Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması.

Stage	Features
Background retinopathy	Microaneurysms (saccular pouches due to capillary distension)
	Dot/blot haemorrhages
	Hard exudates (lipid deposits related to extravascular leaks)
Pre-proliferative	Cottonwool spots (areas of retinal ischaemia)
	Venous beading
	Intraretinal microvascular abnormalities
Proliferative retinopathy	Neovascularisation:
	• new vessel disc
	• new vessel elsewhere
Advanced eye disease	Vitreous haemorrhage
	Traction retinal detachment
	Rubeosis iridis
	Rubeotic glaucoma
Maculopathy	Macular oedema
	Hard exudates in macular region

Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri;

Diyabetik retinopati gelişimi için en önemli risk faktörleri diyabetin süresi, zayıf glisemik kontrol ve hipertansiyon varlığıdır. Özellikle, kan şekeri kontrolünün diyabetik retinopati geliştirme riski üzerinde kan basıncı kontrolünden daha güçlü bir etkisi vardır.[58]

Diyabetik retinopati için diğer risk faktörleri arasında dislipidemi, yüksek BMI, ergenlik, hamilelik ve katarakt ameliyatı bulunur.[59]

Bununla birlikte, diyabetli hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, diyabetik retinopatinin başlangıcında ve şiddetinde bilinen risk faktörleri tarafından tam olarak açıklanmayan önemli farklılıklar gösterilmiştir [60].

Klinisyenler, glisemi kontrolü zayıf veya kontrolsüz kan basıncı olan tüm hastalarda diyabetik retinopati gelişmediğinin farkındadır ve benzer şekilde, glisemik kontrolü iyi olan ve hipertansiyonu olmayan bazı hastalarda diyabetik retinopati gelişebilir.[58]

Öte yandan normale yakın değerlerde glisemik kontrol (HbA1 c= %7.0), arteriyel hipertansiyonun 130/80 mm Hg'yi aşmayan değerlere sıkı kontrolü ve hiperlipideminin tedavisi diyabetik retinopatinin ortaya çıkışını yıllarca geciktirebilir.[61]

Nitekim diyabetik retinopati semptom verecek düzeye gelmeden önce uzun bir süre ilerler; gözde geri dönüşü olmayan bir hasardan kaçınmak isteniyorsa, bir oftalmolog tarafından düzenli önleyici kontrollerin yapılmasının gerekli olduğu sonucu çıkmaktadır. [62]

Retinopati Taraması;

Tip 1 diyabetli hastalarda (10 yaş veya üzeri) retinopati taraması, tanıdan 3- 5 yıl sonra başlayarak yılda bir yapılmalıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda; tanıdan 15- 20 yıl sonra çeşitli derecelerde diyabetik retinopati görülebilir.[27]

Tip 2 diyabetlilerde, tanıda retinopati taraması yapılmalı; başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol

yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir. [27]

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmada Ocak 2022-Kasım 2022 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine müracaat eden Diyabetik Retinopati ICD kodu alan ve diyabetik retinopati açısından göz muayenesi olmuş hastalar ile Tip 2 Diyabet tanılı ancak retinopatisi olmayan hastanemiz Diyabet polikliniğine başvurmuş hastaların dosyaları taranıp hastaların verileri değerlendirildi. Hasta dosyalarından müracaat ettiği dönemde bakılmış serum albümin düzeyi , total lenfosit sayısı, Kreatinin, spot idrar Mikroalbumin ile kreatinin seviyesi, spot idrarda Microalbumin/kreatinin oranı ile glukoregülasyon durumunu değerlendirmek için son 1 yılda bakılmış açlık kan şekeri ile HbA1c değerleri çalışma formuna eklendi.

Çalışma hastaları 2 grupta değerlendirildi. Grup 1'de en az 1 yıldır diyabeti olan ve retinopati saptanmayan hastalar yer almış (kontrol grubu) olup, grup 2'de ise diyabetik retinopati saptanan ve en az 1 yıldır diyabet tanısı olan hastalar yer almıştır. (çalışma grubu). G*Power programı kullanılarak %95 güven (1-α), %95 test gücü (1-β) ve d=0.5 etki büyüklüğü tek kuyruklu bağımsız örnekler t testi (independent samples t test) analizine göre her bir grupta alınması gereken örnek sayısı 69 olarak belirlenmiştir. Çalışma grubundaki hasta popülasyonu da hasta dosyalarından edindiğimiz göz hastalıkları klinik muayene notlarına göre Proliferatif Diyabetik Retinopati ve Nonproliferatif Diyabetik Retinopati olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna alınan hastalar ise Diyabet Polikliniğinden en az 1 yıldır diyabeti olup, diyabetik retinopatisi olmayan hastalar olarak seçilmiştir. Her iki gruptaki hastalarda; 10 x serum albümin değeri (g/dL) + 0,005 x periferik kandaki toplam lenfosit sayısı (mm3 başına)formülü ile prognostik nütrisyon indeksi hesaplanmıştır. Hastaların immünsüpresif ilaç kullanıp kullanmadığı Med eczaneden sorgulandı ve ilaç kullanan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya Dahil edilme kriteri:

- En az bir yıldır tanı almış Tip-2 DM 'li hastalar

Çalışmaya Dahil edilmeme kriterleri:

- Tip 1 DM
- Malignite tanısı
- Herhangi bir akut/ kronik inflamasyon
- Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar (3.5 gr /gün)
-Aktif enfeksiyon
-Kronik karaciğer hastalığı
- İmmünsüpresif ilaç kullanan hastalar

4.BULGULAR

Çalışma hasta yaşları 19 ile 94 arasında değişmekte olan toplam 915 diyabetik hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların ortalama yaşları 59,30±10,55 (yıl) dır. Çalışmaya katılanların 553'ü (%60,4) kadın iken 362'si (%39,6) ise erkektir. Demografik veriler tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4: Çalışmaya katılan grupların demografik özellikleri

	Mean ± SD
Hasta yaşı (yıl),	59,30±10,55
Bazal kilo (kg)	82,18±15,73
Bazal boy (cm)	163,31±8,90
Bazal VKİ (kg/m²)	30,43±5,45

Çalışmaya katılanlardan DRP olmayan hastaların yaş ortalaması 58,4±10,57 (yıl) iken DRP olan hastaların yaş ortalaması 61,56±10,18 (yıl) dır. (p:0.000) Çalışmaya katılanlardan DRP olmayan hastaların bazal VKİ ortalaması 30,3±5,37 (kg) iken DRP olan hastaların bazal VKİ ortalaması 30,6±5,57 (kg) dır. (p:0.596)

Hastaların 655'inde (%71,5) diyabetik retinopati yok iken 260'unda (%28,5) diyabetik retinopati bulunmaktadır. Diyabetik retinopatisi bulunan hastaların 199'u (%76,5) NPRP iken 61'inde (%23,5) PRP bulunmaktadır.

Diyabetik retinopatisi olan ve diyabetik retinopatisi olmayan hastaların demografik verileri tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5: Çalışmaya katılan grupların DRP'sine göre demografik özellikleri

	DRP VAR	DRP YOK	
	Mean ± SD	Mean ± SD	P
Hasta yaşı (yıl),	61,56±10,18	58,4±10,57	0.000
Bazal kilo (kg)	82,96±16,33	81,83±15,50	0.596
Bazal boy (cm)	164,8±9,12	162,57±8,71	0.052
Bazal VKİ (kg/m²)	30,6±5,57	30,3±5,37	0.712

Hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin diyabetik retinopati varlığına göre karşılaştırılması Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6: Çalışmaya katılan hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin diyabetik retinopati varlığına göre karşılaştırılması

		Toplam N:915	**DR(+) N:260**	**DRP(-) N:655**	**p değeri**
DM yaşı (yıl)	Mean±SD	11,74±7,81	16,26±7,66	9,91±7,11	< 0,001
	Median(IQR)	10(10)	15(10)	9(8,75)	
AKŞ (mg/dl)	Mean±SD	157,21±63,2	171,77±66,03	150,82±60,88	< 0,001
	Median(IQR)	139(68)	155,6(75)	134(61)	
HbA1c (%)	Mean±SD	7,91±1,72	8,45±1,73	7,7±1,66	< 0,001
	Median(IQR)	7,5(2)	8(2,2)	7,3(2)	
Mikroalbumin (mg/dl)	Mean±SD	12,69±58,18	29,72±106,69	6,64±20,66	< 0,001
	Median(IQR)	1,7(3,55)	2,7(10,2)	1,6(2,72)	
İdrar kreatinin (mg/dl)	Mean±SD	97,55±60,34	79,37±44,65	103,26±63,51	0,04
	Median(IQR)	85,695(79,15)	70,84(61,43)	88,43(83,43)	
Microalbumin/kreatinin (%)	Mean±SD	89,73±221,26	159,56±325,39	54,12±128,6	0,012
	Median(IQR)	18,96(46,76)	30(88,39)	16,52(34,32)	
Albumin (g/dl)	Mean±SD	43,26±3,26	42,13±3,92	43,71±2,85	< 0,001
	Median(IQR)	43,6(3,5)	42,8(4,65)	43,8(3,3)	
Kreatinin (mg/dl)	Mean±SD	0,93±0,52	1,03±0,72	0,89±0,41	< 0,001
	Median(IQR)	0,83(0,25)	0,88(0,31)	0,81(0,22)	
Lenfosit (10^3/ul)	Mean±SD	2,58±0,87	2,48±0,85	2,62±0,87	0,004

	Median(IQR)	2,46(1,08)	2,3(1,2)	2,51(1,02)

Independent t test *Man Whitney U test* *p<0,005*

Gruplar arasında diyabet süresi açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Diyabetik retinopatisi bulunan hastaların diyabet süreleri, diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların diyabet sürelerine göre belirgin olarak yüksektir.

Gruplar arasında açlık kan şekerleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Diyabetik retinopatisi bulunan hastaların açlık kan şekerleri, diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların açlık kan şekerlerine göre belirgin olarak yüksektir.

Gruplar arasında HbA1c açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Diyabetik retinopatisi bulunan hastaların HbA1c'si, diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların HbA1c'sine göre belirgin olarak yüksektir.

Gruplar arasında spot idrar mikroalbumin seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Diyabetik retinopatisi bulunan hastaların spot idrar mikroalbumin seviyeleri, diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların spot idrar mikroalbumin seviyelerine göre belirgin olarak yüksektir.

Gruplar arasında spot idrar kreatinin seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların spot idrar kreatinin seviyeleri, diyabetik retinopatisi bulunan hastaların spot idrar kreatinin seviyelerine göre belirgin olarak yüksektir.

Gruplar arasında spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı açısından anlamlı fark görülmektedir(p:<0,001). Diyabetik retinopatisi bulunan hastaların spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı, diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranına göre belirgin olarak yüksektir.

Gruplar arasında albumin seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların albumin seviyeleri, diyabetik retinopatisi bulunan hastaların albumin seviyelerine göre yüksektir. Gruplar arasında kreatinin seviyesi açısından anlamlı fark görülmektedir(p:<0,001). Diyabetik retinopatisi bulunan hastaların kreatinin seviyesi, diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların kreatinin seviyesine göre belirgin olarak yüksektir.

Gruplar arasında lenfosit seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:0,004). Diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların lenfosit seviyeleri, diyabetik retinopatisi bulunan hastaların lenfosit seviyelerine göre yüksektir.

Hastaların PNI değerlerinin diyabetik retinopati varlığına göre karşılaştırılması Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7: Çalışmaya katılan hastaların PNI değerlerinin diyabetik retinopati varlığına göre karşılaştırılması

		Toplam N:915	DRP(+) N:260	DRP(-) N:655	p değeri
PNI	Mean±SD	56,21±5,61	54,54±6,18	56,88±5,23	< 0,001
	Median(IQR)	56,05(6,8)	54,65(7,8)	56,62(6,56)	

Independent t test Man Whitney U test p<0,005

Gruplar arasında PNI seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların PNI seviyeleri, diyabetik retinopatisi bulunan hastaların PNI seviyelerine göre yüksektir.

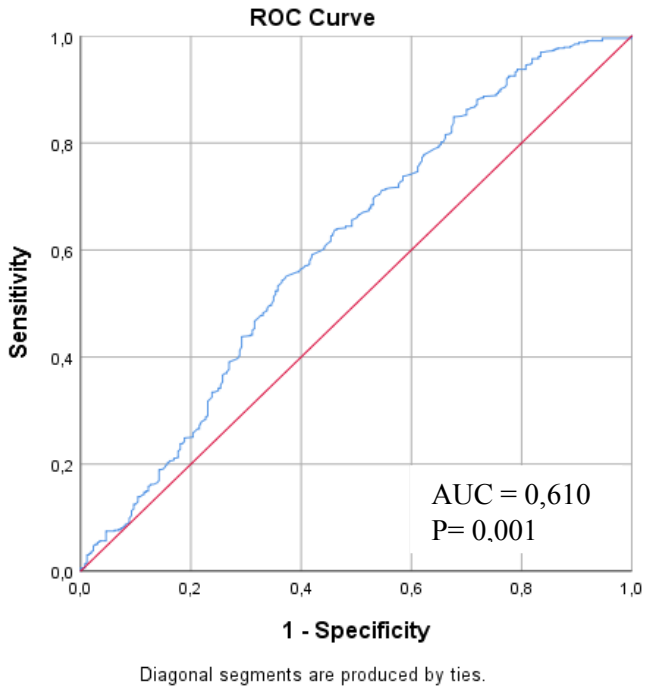
Tablo 8: Diyabetik retinopati ile PNI, Diyabet süresi, HbA1c için regresyon analizi sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	%95(B) güven aralığı Düşük	Yüksek
PNI	-0,053	0,019	8,119	1	0,004	0,948	0,914	0,983
Diyabet Süresi	0,106	0,013	61,523	1	0,000	1,111	1,080	1,138
HbA1c (%)	0,207	0,057	13,368	1	0,000	1,230	1,124	1,399
Constant	-0,174	1,162	0,23	1	0,881	0,84		

PNI, Diyabet süresi, HbA1c ile Diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan regresyon analizi sonuçları tablo 8' de verilmiştir. Exp(B) değerine göre, yüksek PNI

değerine sahip olan hastalarda diyabetik retinopati prevalansı %48,6 iken, düşük PNI değerine sahip olan hastalarda %51,4'tür. PNI değerinin yüksek olması hastalığın görülme ihtimalini düşürmektedir. Diyabet Süresi uzun olanlarda (%52,6) diyabet süresi kısa olanlara (%47,4) göre daha fazla diyabetik retinopati görülme ihtimali bulunmaktadır. HbA1c yüksek olan hastalarda (%55,5) düşük hastalara (%44,5) göre diyabetik retinopati görülme ihtimali belirgin olarak fazladır. Analiz sonucuna göre diyabetik retinopati (DRP) gelişimini açıklayan denklem: Diyabetik retinopati gelişimi = -0,174 + -0,053 PNI + 0,106 Diyabet süresi + 0,207 HbA1c şeklindedir.

DRP varlığını ortaya koyan PNI değerinin etkisini belirlemek üzere Roc analizi uygulanmıştır. Şekil 2'de Roc eğrisi görülmektedir.



Şekil 2. Roc Eğrisi

DRP varlığını ortaya koyan PNI değerini tanımlamak için Roc eğrisi altında kalan alanın anlamlılığına ilişkin analiz sonuçları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Roc Eğrisi Analiz Tablosu

Roc Eğrisinin Altında Kalan Alan (AUC)	0,610
Standart Hata	0,0216
95% Güven Aralığı	0,576 to 0,640
z değeri	4,995
p (Alan=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,182
Kesim Noktası	≤56,1
Sensitivity (Duyarlılık)	63,71
Specificity (Özgüllük)	54,59

Roc eğrilerinin altında kalan alanlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Optimum kesim noktası (cut off değeri) >56,1 olarak belirlendi. Kesme noktasındaki Sensitivity (Duyarlılık) 63,71; Specificity (Özgüllük) 54,59 olarak belirlendi. Youden index J=0,182 olarak bulundu($0<J=0,178<1$).

Hastaların klinik ve laboratuar verilerinin diyabetik retinopati şiddetine göre karşılaştırılması Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10: Çalışmaya katılan DRP bulunan hastaların klinik ve laboratuar verilerinin DRP sınıflandırılmasına göre karşılaştırılması

		DRP YOK N:655	**NPDR N:199**	**PRP N:61**	**p değeri**
DM yaşı (yıl)	Mean±SD	9,91±7,11	15,98±7,89	17,29±6,74	< 0,001
	Median(IQR)	9(8,75)	15(11)	15(8,75)	
AKŞ (mg/dl)	Mean±SD	150,82±60,88	170,18±63,36	176,78±74,19	< 0,001
	Median(IQR)	134(61)	153(73,25)	168(89)	

HbA1c (%)	Mean±SD	7,7±1,66	8,4±1,71	8,63±1,8	< 0,001
	Median(IQR)	7,3(2)	7,9(2,2)	8,4(2,2)	
Mikroalbumin (mg/dl)	Mean±SD	6,64±20,66	14,39±34,65	94,86±225,53	< 0,001
	Median(IQR)	1,6(2,72)	2,6(7)	7,65(77,84)	
İdrar kreatinin (mg/dl)	Mean±SD	103,26±63,51	79,33±42,17	79,82±70,25	0,039
	Median(IQR)	88,43(83,43)	70,84(61,32)	66,99(100,46)	
Microalbumin/kreatinin (%)	Mean±SD	54,12±128,6	131,61±316,33	232,43±343,06	< 0,001
	Median(IQR)	16,52(34,32)	22,46(59,54)	75(319,5)	
Albumin (g/dl)	Mean±SD	43,71±2,85	42,81±3,3	39,9±4,88	< 0,001
	Median(IQR)	43,8(3,3)	43(3,9)	41(7,95)	
Kreatinin (mg/dl)	Mean±SD	0,89±0,41	1±0,58	1,14±1,07	< 0,001
	Median(IQR)	0,81(0,22)	0,87(0,28)	0,895(0,38)	
Lenfosit (10^3/ul)	Mean±SD	2,62±0,87	2,54±0,88	2,29±0,72	0,007
	Median(IQR)	2,51(1,02)	2,35(1,29)	2,2(0,95)	

Oneway ANOVA Test *Kruskal Wallis Test* *p<0,005*

Gruplar arasında diyabet süresi açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001).
Gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların diyabet sürelerinin NPDR ve PDRP olanlardan belirgin olarak düşük olduğu görülmektedir (p_1:<0,001; p_2<0,001). NPDR ve PDRP arasında diyabet süresi bakımından anlamlı fark görülmemiştir (p: 0,358).

Gruplar arasında açlık kan şekeri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların açlık kan şekerlerinin NPDR ve PDRP olanlardan belirgin olarak düşük olduğu görülmektedir (p_1:<0,001; p_2:0,003). NPDR ve PDRP arasında açlık kan şekeri açısından anlamlı fark görülmemiştir (p: 0,677).

Gruplar arasında HbA1c seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların HbA1c seviyelerinin NPDR ve PDRP olanlardan belirgin olarak düşük olduğu görülmektedir (p_1:<0,001;

p_2:<0,001). NPDR ve PDRP arasında HbA1c seviyeleri açısından anlamlı fark görülmemiştir (p: 0,237).

Gruplar arasında mikroalbumin seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların spot idrar mikroalbumin seviyelerinin NPDR ve PDRP bulunan gruptan anlamlı olarak düşük olduğu görülmektedir (p_1:<0,001; p_2:<0,001). NPDR bulunan hastalarında spot idrar mikroalbumin seviyeleri PDRP'si bulunan hastalardan belirgin olarak düşüktür (p:0,013).

Gruplar arasında idrar kreatinin seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:0,039). Gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların spot idrar kreatinin seviyelerinin NPDR bulunan gruptan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir (p:0,014). Diyabetik retinopatisi olmayanların spot idrar kreatinin seviyeleri, PDRP bulunan hastalardan anlamlı farklı bulunmamıştır (p:0,295). NPDR bulunan hastaların spot idrar kreatinin seviyeleri ile PDRP'si bulunan hastaların spot idrar kreatinin seviyeleri karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,503).

Gruplar arasında spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranları açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranlarının NPDR ve PDRP olanlardan belirgin olarak düşük olduğu görülmektedir (p_1:0,012;p_2:0,001). NPDR bulunan hastaların spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranları ile PDRP bulunan hastaların spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p: 0,065).

Gruplar arasında albumin seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların albumin seviyeleri NPDR ve PDRP bulunan hastalardan belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir (p_1:<0,001; p_2:<0,001). NPDR bulunan hastalarda albumin seviyeleri PDRP olan hastalardan belirgin olarak yüksektir (p: <0,001).

Gruplar arasında kreatinin seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların kreatinin seviyeleri NPDR bulunan hastalardan belirgin olarak düşük iken PDRP'si olanlar ile aralarında belirgin fark bulunmamaktadır (p_1:<0,001; p_2:0,181). NPDR bulunan hastaların

kreatinin seviyeleri ile PDRP bulunan hastaların kreatinin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p: 0,696).

Gruplar arasında lenfosit seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:0,007). Gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların lenfosit seviyelerinin NPDR olanlar ile anlamlı derecede farklı değil iken PDRP olanlardan anlamlı derecede yüksek görülmektedir (p_1:0,157; p_2:0,003). NPDR bulunan hastaların lenfosit seviyeleri ile PDRP bulunan hastaların lenfosit seviyeleri arasından belirgin fark bulunmamaktadır (p: 0,063).

Tablo 11'de DRP bulunan hastaların PNI değerlerinin DRP sınıflandırılmasına göre karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 11: Çalışmaya katılan DRP bulunan hastaların PNI değerlerinin DRP sınıflandırılmasına göre karşılaştırılması

		DRP YOK N:655	**NPDR N:199**	**PRP N:61**	**p değeri**
PNI	Mean±SD	56,88±5,23	55,55±5,76	51,1±6,38	< 0,001
	Median(IQR)	56,6(6,56)	55,35(7,45)	51(8,55)	
Oneway ANOVA Test		*Kruskal Wallis Test*	*p<0,005*		

Gruplar arasında PNI seviyeleri açısından anlamlı fark görülmektedir (p:<0,001). Gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların PNI seviyeleri NPDR ve PDRP bulunan hastalardan belirgin olarak yüksektir (p_1:0,005; p_2:<0,001). NPDR bulunan hastaların PNI seviyeleri PDRP bulunan hastaların PNI seviyelerinden belirgin olarak yüksektir (p: <0,001).

Hastaların diyabet süreleri ile PNI değerleri arasındaki ilişkinin tespiti için yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo 10'da görülmektedir.

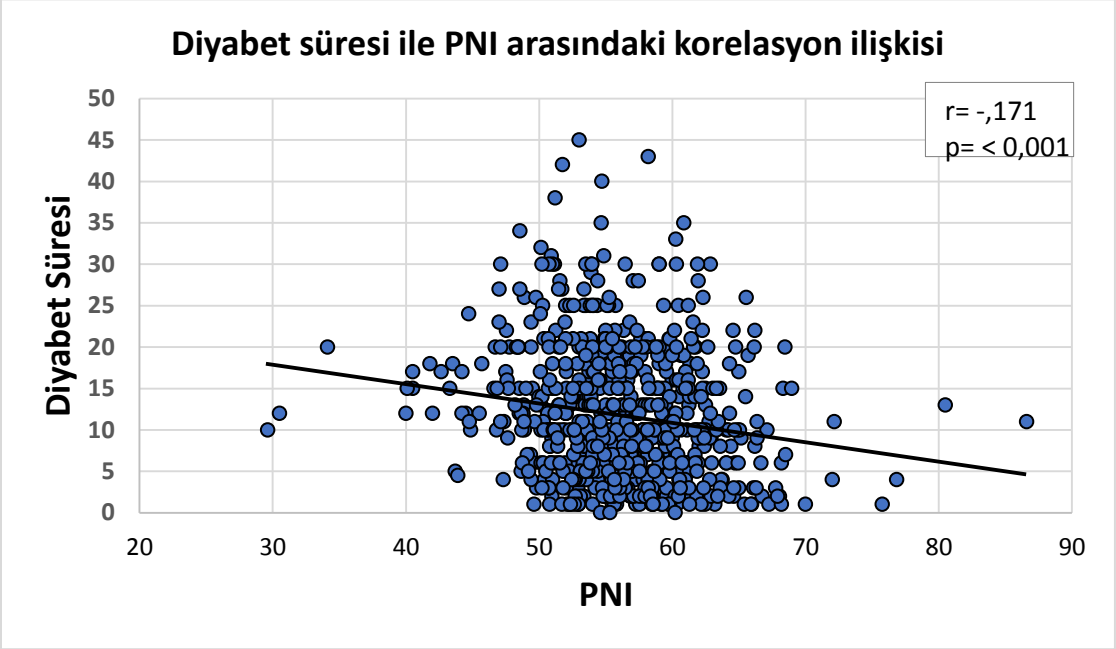
Tablo 10: Diyabet süresi ile PNI arasındaki ilişkisi

		PNI
Diyabet Süresi	r	-,171**
	p	< 0,001

Spearman's korelasyon testi *p<0,005*

Diyabet süresi ile PNI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü, zayıf bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (r =-,171; p<0,05).

Hastaların diyabet süreleri ile PNI değerleri arasındaki korelasyon ilişkisinin grafikleri şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3. Diyabet süresi ile PNI değerleri arasındaki ilişki

5.TARTIŞMA

Bu çalışmamızda Tip 2 DM tanısı olan hastalarda Diyabetik Retinopati gelişimini ve şiddetini öngörmede basit, güvenilir, kolay hesaplanabilen Prognostik Nutrisyon İndeksinin kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçlamıştık.

Prognostik Nutrisyonel Indeks (PNI), 1984 yılında Onodera tarafından tasarlanmış olan, hastaların beslenme durumlarını ve inflamatuvar süreçlerini değerlendirmek için kullanılan

kabul görmüş bir değerlendirme aracıdır (67). Bu indeks basit bir matematiksel formülle hesaplanır: PNI = (10 × serum albümini [g / dL]) + (0.005 × lenfosit / μL). Mevcut literatür bilgileri, hastaneye yatırılan tüm hastalarının yaklaşık %50'sinde ve cerrahi hastalarının ise yaklaşık %44'ünde malnutrisyon tablosunun geliştiğini bildirmektedir (68). Malnutrisyon gelişme olasılığı, hastaneye yatış süresi, hastalığın ciddiyeti ve cerrahi stres ile ilişkili bulunmuştur (69,70). Ayrıca yapılan çalışmalar malnutrisyon sürecinin uzaması halinde morbidite ve mortalite riskinin arttığını göstermiştir (71).

Malnütrisyon gelişen hastalarda serum albümin seviyelerinde azalma gözlenebilmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda PNI indeksinin hepatosellüler karsinoma, malign plevral mezotelyoma ve pankreas kanseri gibi birçok durumda prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (72,73). Yakın dönemde yapılan çalışmalarda ise bunlara ek olarak kalp yetmezliğinde ve serebrovasküler olaylarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PNI aynı zamanda hastanede yatan hastalar için de beslenme destek ekipleri tarafından beslenme değerlendirmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Henüz standart bir cut-off değeri belirlenmemiş olsa da, sistemik inflamatuar yanıtı ve nutrisyonel durumu kolay ve düşük maliyetli bir şekilde göstermesi nedeniyle klinik pratikte yaygın olarak kullanılabilecek bir skordur (74).

T2DM'de retinopatinin ciddiyeti ile serum albümini arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Albümin seviyesi azaldıkça PNI değeri de hesaplamaya göre azalacaktır. Çalışmamızda diyabetik retinopatisi olan grupta PNI değerleri retinopatisi olmayan gruba göre anlamlı ölçüde düşük olarak bulundu. Literatüre baktığımızda yapılan bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde retinopatisi olan grupta PNI seviyeleri daha düşük olarak saptanmıştır. [17]. Bununla birlikte, oftalmoloji alanında PNI'nin klinik önemi halen belirsizliğini korumaktadır.[41]

Çalışmamızda diyabetik retinopatisi olmayan hasta grubunun diyabet süresi retinopatisi olan hasta grubuna göre daha düşük bulundu. Ayrıca gruplar arasındaki fark araştırıldığında diyabetik retinopatisi olmayanların açlık kan şekerlerinin retinopatisi olanlardan belirgin olarak düşük olduğu görülmektedir. Hastaların açlık kan şekeri yüksekliğinin kan şekeri disregülasyonunu gösterme konusunda bilindiği üzere kullanılmaktadır. Kan şekeri regülasyonunun bozulması sonucunda hastalarda retinopati komplikasyonunun görülme ihtimali de artmaktadır. Çalışmamızda bu bilinen ilişkiyi doğrulamış bulunmaktayız.

Yapılan başka bir çalışmada da çalışmamızla uyumlu bir şekilde retinopatisi olan grupta açlık kan şekerleri ve diyabet süresi daha yüksek bulunmuştur. [17]

Çalışmada diyabetik retinopatisi olmayanların HbA1c seviyelerinin retinopatisi olanlardan belirgin olarak düşük olduğu görülmektedir. Bir başka çalışmada da HbA1c değerleri açısından benzer sonuçlara ulaşılmıştır.[17]

Başka bir çalışmada daha yüksek bir HbA1c düzeyinin diyabetik retinopatinin ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır.[63]

Çalışmamızda diyabetik retinopatisi bulunan hastaların spot idrar Mikroalbumin seviyeleri, diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların spot idrar Mikroalbumin seviyelerine göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda diyabetik retinopatisi bulunan hastaların spot idrar Mikroalbumin/kreatinin oranı diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların spot idrar Mikroalbumin/kreatinin oranına göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmada diyabetik retinopatisi bulunan hastaların kreatinin seviyesi, diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların kreatinin seviyesine göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Diyabetik hastalarda rutin takipleri sırasında diyabetik nefropati taraması açısından hastaların böbrek fonksiyon tetkikleri ile spot idrarda mikroalbümin seviyeleri ile spot idrarda mikroalbümin / kreatinin oranına bakılabilmektedir. Bu tetkikler hastalarda nefropati komplikasyonunun gelişiminin tespiti açısından önem arz etmektedirler. Diyabetik nefropati de retinopati gibi diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlardan biri tek başına bulunabileceği gibi birden fazla komplikasyon da bir arada aynı hastada bulunabilmektedir.Yapılan bir başka çalışmada da retinopatinin ilerlemesini önlemek amacıyla kontrol edilmesi gereken risk faktörleri arasında diyabetik nefropati de yer aldığı ifade edilmiştir. [64]

Bir başka çalışmada da serum kreatinin seviyesi ile diyabetik retinopati ilişkisi konusunda çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşılmıştır. [66]

Çalışmamızda diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların albumin seviyeleri, diyabetik retinopatisi bulunan hastaların albumin seviyelerine göre yüksek bulunmuştur. Serum

albümini karaciğerde sentezlenir ve birçok fizyolojik işlevi vardır. Serum albümini oksidatif strese karşı önemli bir koruma sağlar.

Bilindiği üzere albümin negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilmektedir. Akut ya da kronik inflamasyon /enfeksiyon durumlarında seviyesi azalabilmektedir. Diyabet hastalığı ve diyabetin kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan retinopati hastada kronik inflamasyona neden olmaktadır. Çalışmamızda da ulaştığımız bulgularla uyumlu olarak kronik inflamasyon durumunda albümin seviyesinin azalması beklenmektedir. Bir başka çalışma, T2DM'de retinopatinin ciddiyeti ile serum albümini arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Son zamanlarda, serum albümininin diyabetik kronik vasküler komplikasyonlarla bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur.[14]

Çalışmamızda diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların lenfosit seviyeleri, diyabetik retinopatisi bulunan hastaların lenfosit seviyelerine göre yüksek bulunmuştur. Bilindiği üzere lenfositler de akut faz reaktanı olarak da kabul edilmektedir. Akut ya da kronik inflamasyon enfeksiyon durumlarında lenfopeni beklenmektedir. Bir başka çalışmada da çalışmamızla uyumlu sonuçlara ulaşılmıştır. [17]

Çalışmamızda diyabetik retinopatisi bulunmayan hastaların PNI seviyeleri, diyabetik retinopatisi bulunan hastaların PNI seviyelerine göre yüksek bulunmuştur. PNI değeri;

10 x serum albümin ve 5/1000 x lenfosit sayısı formülü ile hesaplandığı ve retinopati grubunda serum albümin ile lenfosit seviyesi daha düşük saptandığı için bu sonuç da diğer sonuçlarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Bir başka çalışmada; ‘’çok çeşitli besinler, doğal fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler etkileriyle, DR insidansına yol açan çeşitli patolojik adımlara müdahale ederek retina yapısını ve fonksiyonlarını koruyabilir. Besinler ayrıca DR hastalarında merkezi bir rol oynayabilir. Beslenmeye dayalı yaklaşımlar, erken evrelerde DR'nin oluşmasını veya ilerlemesini ve ardından gelen görme kaybını durdurmak için yardımcı bir tedavi olarak geliştirilme potansiyeline sahiptir ‘’ [65] şeklinde ifade edilmiştir. PNI , beslenme durumunun kolayca ölçülebilir bir indeksidir. Burada, çalışma bulgularımız ışığında, DR'li hastalardaki düşük PNI düzeylerinin, bu hastalarda altta yatan yetersiz beslenmeyi de yansıtabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızdaki PNI seviyesi , Diyabet süresi, Hba1c seviyesi ve diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptığımız regresyon analizi sonucunda; beklediğimiz

üzere PNI değerinin yüksek olması diyabetik retinopatinin görülme ihtimalini düşürdüğü sonucuna ulaştık. Diyabet süresi uzun olanlarda (%52,6) diyabet süresi kısa olanlara (%47,4) göre daha fazla diyabetik retinopati görülme ihtimali bulunduğu sonucuna ulaştık. Ayrıca Hba1c ile nöropati ilişkisine de baktığımızda ; HbA1c değeri yüksek olan hastalarda (%55,5) düşük olan hastalara (%44,5) göre diyabetik nöropati görülmesi belirgin olarak daha fazladır sonucuna ulaştık. Analiz sonucuna göre diyabetik retinopati (DRP) gelişimini açıklayan denklem: Diyabetik retinopati gelişimi = -0,174 + -0,053 PNI + 0,106 Diyabet süresi + 0,207 HbA1c şeklinde hesaplandı.

Gruplar arası karşılaştırmada NPDR grubu hastalarda spot idrar mikroalbumin seviyeleri PDRP'si bulunan hastalardan belirgin olarak düşük saptandı. Bu da beklediğimiz üzere retinopati komplikasyonunun şiddeti arttıkça nefropati komplikasyonunun da ona eşlik etmekte olduğunu bize gösterdi. Yapılan başka bir çalışmada [75] diyabetik nefropatinin diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda NPDR grubu hastalarda albumin seviyeleri PDRP olan hastalardan belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Diyabetik retinopatinin şiddeti arttıkça vücuttaki kronik inflamasyonun da şiddeti artmakta buna bağlı olarak albumin seviyeleri de azalmaktadır.

Çalışmamızda NPDR grubu hastaların PNI seviyeleri PDRP bulunan hastaların PNI seviyelerinden belirgin olarak yüksek bulunmuştur. PNI değerinin hesaplanmasında albümin değeri 10xalbümin şeklinde hesaplamada yer aldığından bu sonuç yukarıdaki sonuçla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

6.SONUÇ:

Tip 2 DM ve onun önemli bir mikrovasküler komplikasyonu olan DRP çalışma çağındaki insanlarda önlenebilir görme kaybının en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz diğer veriler ışığında PNI'nin DRP ve şiddetini öngörme konusunda etkin bir şekilde kullanılabilecek bir belirteç olduğu sonucuna vardık. Bunun dışında çalışmamızda; DRP gelişiminde en önemli etkenin uzun diyabet süresi ile yüksek

Hba1c seviyesi olduğunu ve düşük albümin düzeyleri ile düşük lenfosit düzeylerinin DRP varlığıyla ilgili olduğunu gösteren bulgular elde ettik.

Prognostik nütrisyon indeksinin DRP veya diğer komplikasyonların habercisi olarak kullanılması için daha geniş populasyonlu ve ileri düzeyde çalışmaların yapılması önerilir.

KAYNAKÇA

[1].Diagnosis and classification of diabetes mellitus Diabetes Care 2013 Jan;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74. doi: 10.2337/dc13-S067. American Diabetes Association

[2].Y. Zheng, S. H. Ley, and F. B. Hu, "Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications," Nature Reviews Endocrinology, vol. 14, no. 2, pp. 88–98, 2018, doi: 10.1038/nrendo.2017.151

[3]. Tip 2 diyabetli hastalarda konvansiyonel tedavi ve komplikasyon riski ile karşılaştırıldığında sülfonilüreler veya insülin ile yoğun kan şekeri kontrolü (UKPDS 33) Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması. UKPDS Grubu . Lancet 1998; 352 :837–53. 10.1016/S0140-6736(98)07019-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]

[4]. Goh K, Tooke J. Mikrovaskülatürün anormallikleri . In: Wass J, Shalet S, Oxford endokrinoloji ve diyabet ders kitabı . Oxford: Oxford University Press, 2002:1749–55. 10.1001/archneur.65.6.812 [CrossRef] [Google Akademik]

[5]. Brownlee M. Diyabetik komplikasyonların biyokimyası ve moleküler hücre biyolojisi . Doğa 2001; 414 :813–20. 10.1038/414813a [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]

[6].Al-Lawati JA. Diabetesmellitus: A localand global publichealthemergency! Oman Med J. 2017;32:177–9.

[7]. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalenceandmajor risk factors of diabeticretinopathy. DiabetesCare. 2012;35:556–64.

[8]. Joussen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role forinflammation in thepathogenesis of diabeticretinopathy. FASEB J. 2004;18:1450–2.

[9]. El-Asrar AM. Role of inflammation in thepathogenesis of diabeticretinopathy. Middle East Afr J Ophthalmol. 2012;19:70–4.

[10] L. E. Simental-Mendía, M. Rodríguez-Morán, and F. Guerrero-Romero, "The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects," Metabolic Syndrome and Related Disorders, vol. 6, no. 4, pp. 299–304, Dec. 2008, doi: 10.1089/met.2008.0034.

[11] T. Du, G. Yuan, M. Zhang, X. Zhou, X. Sun, and X. Yu, "Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance," Cardiovascular Diabetology, vol. 13, no. 1, 2014, doi: 10.1186/s12933-014-0146- 3.

[12]. Lin S, Ramulu P, Lamoureux EL, Sabanayagam C. Addressing risk factors, screening, andpreventativetreatmentfordiabeticretinopathy in developingcountries: A review. ClinExpOphthalmol. 2016;44:300–20.

[13]. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: Relationshiptoinflammationandnutrition. Semin Dial. 2004;17:432–7.

[14]. Iwasaki T, Togashi Y, Terauchi Y. Significantassociation of serum albuminwithseverity of retinopathyandneuropathy, in additiontothat of nephropathy, in Japanesetype 2 diabeticpatients. Endocr J. 2008;55:311–6.

[15]. Yang Y, Gao P, Chen X, Song Y, Shi J, Zhao J, et al. Prognosticsignificance of preoperativeprognosticnutritionalindex in colorectalcancer: Resultsfrom a retrospectivecohortstudyand a meta-analysis. Oncotarget. 2016;7:58543–52.

[16]. Keskin M, Hayıroğlu MI, Keskin T, Kaya A, Tatlısu MA, Altay S, et al. A novelandusefulpredictiveindicator of prognosis in ST-segment elevationmyocardialinfarction, theprognosticnutritionalindex. NutrMetabCardiovascDis. 2017;27:438–46.

[17]. Bengi E. Kurtul, Suleyman Koca, and Muge O. YilmazPrognosticnutritionalindex as a novel marker fordiabeticretinopathy in individualswithtype 2 diabetesmellitusDoı: 10.4103/sjopt.sjopt_63_22

[18] A. D. Association, "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus," Diabetes Care, vol. 36, no. Supplement_1, pp. S67–S74, Dec. 2012, doi: 10.2337/dc13-S067.

[19] N. G. Forouhi and N. J. Wareham, "Epidemiology of diabetes," Medicine (Abingdon), vol. 42, no. 12, pp. 698–702, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007.

[20] I. Satman et al., "Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)," Diabetes Care, vol. 25, no. 9, pp. 1551–1556, Sep. 2002, doi: 10.2337/diacare.25.9.1551.

[21] I. Satman et al., "Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults," Eur J Epidemiol, vol. 28, no. 2, pp. 169–180, Feb. 2013, doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.

[22] A. D. Association, "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018," Diabetes Care, vol. 41, no. Supplement_1, pp. S13–S27, Nov. 2017, doi: 10.2337/dc18-S002.

[23] A. v. Matveyenko and P. C. Butler, "Relationship between β-cell mass and diabetes onset," Diabetes Obes Metab, vol. 10, no. 0 4, p. 23, 2008, doi: 10.1111/J.1463-1326.2008.00939.X.

[24] M. Campbell-Thompson et al., "Insulitis and β-cell mass in the natural history of type 1 diabetes," Diabetes, vol. 65, no. 3, pp. 719–731, Mar. 2016, doi: 10.2337/DB15-0779/-/DC1.

[25] E. Ferrannini, A. Gastaldelli, Y. Miyazaki, M. Matsuda, A. Mari, and R. A. DeFronzo, “β-Cell Function in Subjects Spanning the Range from Normal Glucose Tolerance to Overt Diabetes: A New Analysis,” The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, vol. 90, no. 1, pp. 493–500, Jan. 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1133.

[26] J. S. Skyler et al., “Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis,” Diabetes, vol. 66, no. 2, pp. 241–255, Feb. 2017, doi: 10.2337/DB16-0806/-/DC1.

[27] T. K. TEMD-2022 DM VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [Online]. Available: www.bayt.com.tr

[28] A. D. Association, “2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018,” Diabetes Care, vol. 41, no. Supplement_1, pp. S13–S27, Nov. 2017, doi: 10.2337/dc18-S002.

[29] M. Massimo Pietropaolo, “Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus - UpToDate.” https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetesmellitus?search=diyabetes%20mellitus%20patogenez&source=search_result&selectedTitle=2~ 150&usage_type=default&display_rank=2 (accessed Jun. 18, 2022).

[30] Mdm. S. U. M. P. R Paul Robertson, “Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus - UpToDate.” https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetesmellitus?search=diyabetes%20mellitus%20tip%202%20patogenez&source=search_result&sele ctedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed Jun. 08, 2022).

[31] C. K. Roberts, A. L. Hevener, and R. J. Barnard, “Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training,” Compr Physiol, vol. 3, no. 1, pp. 1– 58, Jan. 2013, doi: 10.1002/cphy.c110062.

[32] M. C. Petersen and G. I. Shulman, “Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance,” Physiol Rev, vol. 98, no. 4, pp. 2133–2223, Oct. 2018, doi: 10.1152/physrev.00063.2017.

[33] Q. Tang, X. Li, P. Song, and L. Xu, “Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future,” Drug Discoveries & Therapeutics, vol. 9, no. 6, pp. 380–385, 2015, doi: 10.5582/ddt.2015.01207

[34] T. H. Raimi et al., “Triglyceride-Glucose Index and Related Parameters Predicted Metabolic Syndrome in Nigerians,” Metab Syndr Relat Disord, vol. 19, no. 2, pp. 76–82, Mar. 2021, doi: 10.1089/met.2020.0092.

[35] S. M. Haffner, R. A. Valdez, H. P. Hazuda, B. D. Mitchell, P. A. Morales, and M. P. Stern, “Prospective Analysis of The Insulin-Resistance Syndrome (Syndrome X),” Diabetes, vol. 41, no. 6, pp. 715–722, Jun. 1992, doi: 10.2337/DIAB.41.6.715.

[36] D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, and R. C. Turner, “Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man,” Diabetologia, vol. 28, no. 7, pp. 412–419, Jul. 1985, doi: 10.1007/BF00280883.

[37]. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF Gastrointestinal cerrahide prognostik beslenme indeksi. Amerikan Cerrahi Dergisi . 1980; 139 (1):160–167. doi: 10.1016/0002-9610(80)90246-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[38]. Gabay C, Kushner I. Akut faz proteinleri ve iltihaplanmaya karşı diğer sistemik tepkiler. N İngilizce J Med. 1999; 340 :448–54. [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[39]. Don BR, Kaysen G. Serum albümini: Enflamasyon ve beslenme ilişkisi. Semin Dial. 2004; 17 :432–7. [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[40]. Iwasaki T, Togashi Y, Terauchi Y. Japon tip 2 diyabetik hastalarda nefropatiye ek olarak serum albüminin retinopati ve nöropati şiddeti ile anlamlı ilişkisi. Endokrin J. 2008; 55 :311–6. [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[41]. Yang Y, Gao P, Chen X, Song Y, Shi J, Zhao J ve diğerleri. Kolorektal kanserde ameliyat öncesi prognostik beslenme indeksinin prognostik önemi: Retrospektif bir kohort çalışması ve bir meta-analizden elde edilen sonuçlar. Oncotarget. 2016; 7 :58543–52. [Ücretsiz PMC makalesi] [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[42]. Soh J, Suzawa K, Shien K, Otani S, Yamamoto H, Okazaki M, et al. Prognostik beslenme indeksi, lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanseri için trimodalite tedavisi gören hastaların prognozunu etkiler. Bugün Cerrah. 2020; 50 :1610–8. [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[43]. Keskin M, Hayıroğlu MI, Keskin T, Kaya A, Tatlısu MA, Altay S, et al. ST segmenti yükselmeli miyokard enfarktüsünde yeni ve yararlı bir prognoz göstergesi, prognostik beslenme indeksi. Nutr Metab Kardiyovasküler Dis. 2017; 27 :438–46. [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[44]. Cheng YL, Sung SH, Cheng HM, Hsu PF, Guo CY, Yu WC, et al. Akut kalp yetmezliği olan hastalarda prognostik beslenme indeksi ve ölüm riski. J Am Kalp Doç. 2017; 6 :e004876. [Ücretsiz PMC makalesi] [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[45] Tak BT, Çay S, Pamukçu HE, Ekizler FA, Kafes H, Çetin EH, et al. Peripartum kardiyomiyopatili hastalarda prognoz tahmini için yeni bir belirteç olarak prognostik beslenme indeksi. Tıp (Baltimore) 2020; 99 :e19524. [Ücretsiz PMC makalesi] [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[46]. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Yetersiz beslenen kanser hastalarının gastrointestinal cerrahisinde prognostik beslenme indeksi. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1984; 85 :1001–5. [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[47]. Zhu Y, Cai X, Liu Y, Hu M, Zhou L, Liu W, et al. Çin tip 2 diyabetik bir popülasyonda, bilirubin değil, serum albümini diyabetik kronik vasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Sci Rep. 2019; 9 :12086. [Ücretsiz PMC makalesi] [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[48] Y. Zheng, M. He, and N. Congdon, “The worldwide epidemic of diabetic retinopathy,” Indian J Ophthalmol, vol. 60, no. 5, pp. 428–431, 2012, doi: 10.4103/0301-4738.100542.

[49] C. D. Jones, R. H. Greenwood, A. Misra, and M. O. Bachmann, “Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England,” Diabetes Care, vol. 35, no. 3, pp. 592–596, Mar. 2012, doi: 10.2337/dc11-0943.

50. Brownlee M. Diyabetik komplikasyonların patobiyolojisi: Birleştirici bir mekanizma. Diyabet. 2005; 54 :1615–1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. Bek T. Diyabetik retinopatide retina damarlarının çap değişiklikleri. Curr. Diyabet Temsilcisi 2017; 17:82 . doi: 10.1007/s11892-017-0909-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Naruse K., Nakamura J., Hamada Y., Nakayama M., Chaya S., Komori T., Kato K., Kasuya Y., Miwa K., Hotta N. Aldoz redüktaz inhibisyonu, glikoz kaynaklı apoptozu önler. kültürlenmiş sığır retinal mikrovasküler perisitler. Tecrübe. Göz Çöz. 2000; 71 :309–315. doi: 10.1006/exer.2000.0882. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Romeo G., Liu WH, Asnaghi V., Kern TS, Lorenzi M. Diyabet ve yüksek glukoz tarafından indüklenen nükleer faktör-kappaB aktivasyonu, retina perisitlerinde bir proapoptotik programı düzenler. Diyabet. 2002; 51 :2241–2248. doi: 10.2337/diyabet.51.7.2241. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. Ejaz S., Chekarova I., Ejaz A., Sohail A., Lim CW Diyabet retinopatisi sırasında perisitlerin önemi ve perisit kaybı mekanizmaları. Diyabet Obes. Metab. 2008; 10 :53–63. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00795.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Beltramo E., Porta M. Diyabetik retinopatide perisit kaybı: Mekanizmalar ve sonuçlar. Curr. Med. kimya 2013; 20 :3218–3225. doi: 10.2174/09298673113209990022. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

56. Huang H., He J., Johnson D., Wei Y., Liu Y., Wang S., Lutty GA, Duh EJ, Semba RD Deletion of plasental büyüme faktörü diyabetik retinopatiyi önler ve Akt aktivasyonu ve HIF1alfa ile ilişkilidir -VEGF yolu inhibisyonu. Diyabet. 2015; 64 :200–212. doi: 10.2337/db14-0016. [Ücretsiz PMC makalesi] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. TEMD-2022 DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU,

[58] J. W. Y. Yau et al., “Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy,” Diabetes Care, vol. 35, no. 3, pp. 556–564, Mar. 2012, doi: 10.2337/dc11-1909.

[59] S. Vujosevic et al., “Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges,” The Lancet Diabetes & Endocrinology, vol. 8, no. 4, pp. 337–347, Apr. 2020, doi: 10.1016/S2213- 8587(19)30411-5.

[60] M. W. Ulbig and A. N. Kollias, “Diabetic Retinopathy: Early Diagnosis and Effective Treatment,” Deutsches Arzteblatt International, vol. 107, no. 5, p. 75, Feb. 2010, doi: 10.3238/ARZTEBL.2010.0075.

[61] J. M. Lachin, S. Genuth, D. M. Nathan, B. Zinman, B. N. Rutledge, and for the D. R. Group, “Effect of Glycemic Exposure on the Risk of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial—Revisited,” Diabetes, vol. 57, no. 4, pp. 995–1001, Apr. 2008, doi: 10.2337/db07-1618.

[62] M. W. Ulbig and A. N. Kollias, “Diabetic Retinopathy: Early Diagnosis and Effective Treatment,” Deutsches Arzteblatt International, vol. 107, no. 5, p. 75, Feb. 2010, doi: 10.3238/ARZTEBL.2010.0075.

[63] Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, ve ark . Tip 1 diyabette retinopati için risk faktörleri: DCCT/EDIC çalışması . Diyabet Bakımı 2019; 42 : 875–882. [Ücretsiz PMC makalesi] [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[64] Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, ve ark . Açık albüminüri, NIDDM'li İspanyollarda diyabetik retinopatiyi öngörür . Am J Kidney Dis 1998; 31 : 947–953. [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[65] 27. Sharma Y, Saxena S, Mishra A, Saxena A, Natu SM. Diyabetik retinopati için beslenme: Diyabetik görme kaybının kaçınılmaz tehdidini azaltmak. Eur J Nutr. 2017; 56 :2013–27. [PubMed] [Google Akademik]

[66] Penno G, Solini A, Zoppini G, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, et al. Tip 2 diyabetli hastalarda ileri retinopati ile kronik böbrek hastalığı arasındaki ilişkinin oranı ve belirleyicileri: Renal yetmezlik ve kardiyovasküler olaylar (RIACE) İtalyan çok merkezli çalışması. Diyabet bakımı. 2012; 35 :2317–23. [Ücretsiz PMC makalesi] [PubMed] [Google Akademik] [Ref listesi]

[67] Watanabe M, Iwatsuki M, Iwagami S. et al. Prognostic Nutritional Index Predicts Outcomes of Gastrectomy in the Elderly. World J Surg 36, 1632–1639 (2012).

[68] Bistrian BR, Blackburn GL, Hollowell E, Heddle R: Protein Status of General Surgical Patients. JAMA 230:858-860, 1974.

[69] Weinsier RL, Hunker EM, Krumdieck CL, Butterworth CE: Hospital Malnutrition: a Prospective Evaluation of General Medical Patients During the Course of Hospitalization. Am J Clin Nutr 32: 418-426, 1979.

[70] Blackburn GL, Maini BS, Pierce EC: Nutrition in the Critically Ill Patient. Anesthesiology 47: 181-194, 1977.

[71] Mullen JL, Gertner MH, Buzby GP, Goodhart G L, Rosato RF: Implicaitons of Malnutrition in the Surgical Patient. Arch Surg 114:121- 125, 1979.

[72] .Mirili C, Yılmaz A, Demirkan S, Bilici M, Basol Tekin S. Clinical Significance of Prognostic Nutritional İndex (PNI) in Malignant Melanoma. Int J Clin Oncol. 2019 Oct;24(10):1301-1310

[73] Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, et al (2012) Comparison of the Prognostic Values of Various İnflammation Based Factors in Patients with Pancreatic Cancer. Med Oncol 29(5):3092–3100

[74]. Vincent J-L, Russell JA, Jacob M, et al. Albumin Administration in the Acutely İll: What is New and Where Next? Crit Care. 2014;18(4):231.

[75] Jeng CJ, Hsieh YT, Yang CM, Yang CH, Lin CL, Wang IJ (2016) Diyabetik Nefropatili Hastalarda Diyabetik Retinopati: Gelişim ve İlerleme. PLoS BİR 11(8): e0161897. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161897