T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK HASTALARDA DİYABETİK RETİNOPATİ DERECESİ İLE SERUM FRAKTALKİN (CX3CL1) İLİŞKİSİ

Dr. Özgür YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK HASTALARDA DİYABETİK RETİNOPATİ DERECESİ İLE SERUM FRAKTALKİN (CX3CL1) İLİŞKİSİ

Dr. Özgür YILMAZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat AKARSU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

İç Hastalıklarının temel prensiplerini ve hasta-hekim yaklaşımını bize öğreten, bilgi ve deneyimlerini bize sunan, her daim yolumuzu aydınlatan, asistanlığımın ilkyıllarından beri desteğini esirgemeyen, hocaların hocası çok kıymetli saygıdeğer hocam Prof. Dr. Abdulbaki KUMBASAR'a,

İç Hastalıkları eğitimimin başlangıcından sonuna dek olan süre boyunca bilgi, birikimi, tecrübesi ve öğreticiliğiyle, iç hastalıkları uzman hekimin nasıl olması gerektiğini zaman ve mekan fark etmeksizin bizlere anlatan, öğreten, gösteren, hissettiren ve sadece bilimsel alanda değil gündelik hayatımızda da elinden gelen her türlü desteğini esirgemeyen, yedi gün yirmi dört saat boyunca her zaman ulaşabildiğim, varlığını her zaman hissettiren, uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran,tez fikrinin doğuşundan bitişine kadar, harika dokunuşları ile tezimi anlamlanlandırıp değerli kılmasını sağlayan, gerek klinik deneyimler de gerekse tez alanında kılavuzluk eden, yol gösteren, bu uzun soluklu tez çalışmamın her aşamasında fikrine ve tecrübesine başvurduğum, desteğini hiç esirgemeyen, çalışma disiplini, azmi, çalışkanlığı,bilgisi,yöneticilik kabiliyeti ve kocaman yüreği ile gerçek bir hoca olarak her zaman örnek aldığım, iç hastalıklarının vazgeçilmezi olan fizik muayene ve anamnez ile hastaya sistematik yaklaşım konusunda eşsiz deneyimlerini bana kazandıran, tıp doktorluğunun hekimlik sanatına doğru evrilmesinin, bilimsel ve ahlaki yönünü bana öğreten,hayatımda önemli ve farklı bir yeri olan çok kıymetli saygıdeğer hocam Doç. Dr. Murat AKARSU'ya;

Her zaman daha iyi olmamız için çaba gösteren, ilgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, asistanlığa başladığım ilk günden bu yana, her konuda desteğini esirgemeyen, bilgisi, deneyimleri ve sevgisi ile her daim yoluma ışık tutan, uzmanlık eğitimim sürecinde desteğini ve şefkatini esirgemeyen, tez çalışmamda bana güç veren çok değerli saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömür TABAK'a;

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını benden esirgemeyen, desteğiyle ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, meslek hayatımda

tıbbi ve sosyal yönden bilgi ve donanımlarımı arttıran, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok kıymetli saygıdeğer hocam Doç. Dr. Şengül Aydın YOLDEMİR'e;

Zor koşullarda bile, nezaketi ve yol göstericiliği ile desteğini esirgemeyen, meslek hayatımda bilgi ve birikimleriyle yol gösteren, hasta hekim ilişkisine değer katan, bu mesleğe olan bakış açımı değiştiren, her an ulaşabildiğim çok kıymetli saygıdeğer hocam Doç. Dr. Recep DEMİRCİ'ye;

Eğitimim süresince bana destek olan, hayati ve mesleki tecrübeleriyle yolumu açan, çalışmam boyunca yardımlarını bir an olsun esirgemeyen, ne zaman danışsam değerli zamanını ayırıp sabırla ve ilgiyle sorularımı yanıtlayan çok değerli hocam Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ'ye;

Eğitimim boyunca her zaman abla gibi sevgi ve desteğini gösteren, her konudaki güzel fikirleri ve özverisi ile bana ve mesleğime anlam katan çok değerli hocam Uzm. Dr. Elif ÖNDER' e;

Tez çalışmamda önemli katkıları ve desteği olan İ.T.F dönem arkadaşım fedakar ve değerli sevgili kardeşim Uzm. Dr. Mehmet ERDOĞAN'a;

Tezin hazırlanmasında baştan sona kadar bana katkı sağlayan ve destek olan kiymetli diyabet hemşiresi Gülden ANATANCA' ya;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum asistanlık yıllarımı güzel anılara dönüştüren çok kıymetli yan dal uzmanları ve uzman hekimlere;

Çalışkan, özverili ve her biri birbirinden parlak, en zor ve kötü anları güzelliğe çeviren kıymetli asistan doktor arkadaşlarıma;

Bu zorlu yolda desteğiyle ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, bana devamlı güç veren, sonsuz anlayış gösterip beni teşvik eden, varlığıyla her zaman bana güç veren çok kıymetlı eşim Sevinç YILMAZ'a;

Hayatımı güzelleştiren ve anlam katan, çok defa meslek hayatım nedeniyle zaman ayırmakta zorlandığım, bu sürece rağmen varlığı ve sevgisi ile yaşamıma anlam kazandıran, varlığı ile bana güç ve huzur veren, yüzüne baktıkça huzur ve mutluluk duyduğum, mutluluk kaynağım, biricik canım oğlum Fevzi YILMAZ' a;

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi olarak desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, benim yetişmem için kendi hayatlarını feda eden, deprem felaketinden sonra meslek hayatımında bir basamak daha ilerlememi hasretle bekleyen, fedakar canım annem ve babama, kıymetli kardeşlerime ve çok sevgili yeğenlerime;

Sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Özgür YILMAZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

KISALTMALAR ..... **vi**

TABLO LİSTESİ ..... **xiii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **xv**

RESİM LİSTESİ ..... **xvi**

ÖZET ..... **xvii**

ABSTRACT ..... **xx**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. DİYABETES MELLİTUS 3

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi 3

2.1.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi 4

2.1.3. Diyabetes Mellitus Semptom ve Tanı Kriterleri 6

2.1.4. Prediyabet 9

2.1.5. Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması 11

2.1.6. Diyabetes Mellitus Etyolojisi ve Fizyopatolojisi 14

2.1.6.1. Tip 1 DM 14

2.1.6.2. TİP 2 DM 17

2.1.6.3. Gestasyonel diyabetes mellitus 19

2.1.6.4. Diyabetin diğer tipleri MODY 20

2.1.7. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları 21

2.1.7.1. Akut Komplikasyonlar 22

2.1.7.2. Kronik Komplikasyonlar 25

2.1.7.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar 26
2.1.7.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar 29
2.1.8. Diyabetik Retinopati 34
2.1.8.1. Tanım 34
2.1.8.2. Epidemiyoloji ve risk faktörleri 35
2.1.8.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi 36
2.1.8.4. Diyabetik Retinopatinin Klinik Bulguları ve Sınıflaması 47
2.1.8.5. Diyabetik Retinopatide Korunma ve Tedavi Yöntemleri 51
2.2. FRAKTALKİN (CX3CL1) 53
2.2.1. Diyabetes Mellitus ve Fraktalkin 60
2.2.2. Diyabetik Retinopati ve Fraktalkin 62
3. GEREÇ VE YÖNTEM 70
3.1. ETİK KURUL 70
3.2. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ 70
3.2.1. Dahil edilme kriterleri 70
3.2.2. Dışlama kriterleri 70
3.3. SERUM ÖRNEKLERİNİN ÇALIŞILMASI 72
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 72
4. BULGULAR 74
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 93
6. KAYNAKLAR 109

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
α-SMA	: Alfa Solubl Düz Kas Aktini
A1C	: Glikozile Hemoglobin (HbA1c)
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ADAM 10	: A Disintegrin and Metalloproteinase 10 enzimi
ADAM17	: A Disintegrin and Metalloproteinase 17 enzimi
Akt	: Protein Kinaz B
ALA	: Alfa Lipoik Asit
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AGE	: Glikasyon Son Ürün
antiGAD	: Glutamat Dekarboksilaz Antikorları
antiICA	: İnsülin Hücre Antikorları
antiZnT8	: Çinko Taşıma Protein 8 Antikorları
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AT1R	: Angiotensin II Tip 1 Reseptör
AUC	: Eğri Altı Alan
AUROC	: Eğri Altı Alanın Alanı
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BMI	: Vücut Kitle İndeksi

BUN : Kan Üre Azotu

C : Kemokin

CC : Kemokin

CD8-T : Sitotoksik T Hücreleri

CCL2 : Kemokin (C-C Motif) Ligand 2

CCL : Kemokin (C-C Motif) Ligand 5

CCP : Siklus Peptidi

CCR-5 : C-C Kemokin Reseptör Tip 5

CMV : Cytomegalovirus

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CRP : C-reaktif Protein

CTLA4 : Sitotoksik T-Lenfosit Antijeni 4

CXC : Kemokin

CX3C : Kemokin

CXCL8 : Kemokin (C-X-C Motif) Ligand 8

CXCL10 : Kemokin (C-X-C Motif) Ligand 10

CX3CL1 : Kemokin (C-X3-C Motif) Ligand 1 (Fraktalkin)

CX3CR1 : Kemokin (C-X3-C Motif) Receptor 1

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

DISCOVER : Dapagliflozin and Impact on Cardiovascular Events

DKA : Diabetik Ketoasidoz

DM : Diabetes Mellitus

DNA : Deoksiribonükleik Asit

DN4 : Neuropatik Ağrı Soru Listesi

DPP4 : Dipeptidil Peptidaz-4

DR : Diyabetik Retinopati

DQB1 : Major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1

E-GFR : Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

EBV : Epstein-Barr Virus

EASD : Avrupa Diyabet Derneği

EC : Endotel Hücresi

ELISA : Enzim Bağlı İmmünosorbent Test

ETDRS : Erken Tedavi Diyabet Retinopati Çalışması

EPO : Eritropoietin

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

FFA : Fundus Florescein Anjiografi

FKN : Fraktalkin

GAD : Glutamat Dekarboksilaz

GIP : Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide

GFAP : Gliyal Fibriler Asidik Protein

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptid-1

GLUT 2 : Glikoz Taşıyıcı Proteini 2

HbA1c : Glikozile Hemoglobin

HCT : Hematokrit

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HGB : Hemoglobin

HHD : Hiperglisemik Hiperosmolar Durum

HIF1 : Hipoksia İndüklenmiş Faktör 1

HIV : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HLA : Human Leukocyte Antigen

HLA-DR3 : Human Leukocyte Antigen – DR3

HLA-DR4 : Human Leukocyte Antigen – DR4

HLA-DR4 : Human Leukocyte Antigen – DR4

HLA-DR5 : Human Leukocyte Antigen – DR5

H2O2 : Hidrojen Peroksit

HT : Hipertansiyon

IBGM : İşlem Başına Ortalama Glikoz

IBM : International Business Machines Corporation

ICA : İzlenen Antibodiler

ICAM-1 : Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1

ICER-1 : İndüklenebilir cAMP Erken Repressör 1

IDDM : İnsüline Bağımlı Diyabet Mellitus

IGRP : İnsülin Geni İle İlgili Protein

IFCC : Uluslararası Federasyon Klinik Biyokimya ve Laboratuvar Tıbbı Derneği

IA-2 : İnsulinoma İlişkili 2

IA-beta : Insulin Otoantikoru - BetA

IL 6 : İnterlökin 6

IL 12 : İnterlökin 12

IMF : İzole Mikrovasküler Fragman

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IKK : İnhibitör Kappa B Kinazı

IRMA : İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KRB : Koryoretinal Bariyer

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LA : Laktik Asidoz

LALES : Lipit Anomalileri ve Lipit Düşürücü Etkinliklerin Etkisi ve İlişkileri Üzerine Sistematik Çalışma

LANSS : Leeds Ağrı Yeniden Değerlendirme Ölçeği

LDH : Laktat Dehidrogenaz

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LADA : Latent Otoimmün Diyabet

MAP : Mitogen-Activated Protein

MCP-1 : Monosit Kemokin Protein 1

MIP-1α : Makrofaj İnflamatuar Protein 1-alfa

MHC : Major Histocompatibility Complex

MODY : Maturity-Onset Diabetes of the Young

NAD : Nikotinamid Adenin Dinükleotit

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NF-Jb : Nükleer Faktör Kappa B

NIIDM : Non-İnsülin Bağımlı Diyabet

NIK : NF-kappaB İndükleyici Kinaz

NK : Naturel Killer Hücresi

NPDRP : Non Proliferatif Diabetik Retinopati

NVÜ : Nörovasküler Ünite

OKT : Oftalmoskopik Tetkik

OAD : Oral Antidiyabetik

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

OKT : Optik Koherens Tomografi

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

PAIN DETECT: Ağrı Tespit

PC : Perisit Hücresi

PCOS : Polikistik Over Sendromu

PDRP : Proliferatif Diabetik Retinopati

PDGF : Trombosit Türetilmiş Büyüme Faktörü

PDK1 : Fosfoinosit-Dependent Kinaz-1

Pdx1 : Pankreas ve Duodenal Homeoksboks 1

PI3-kinaz : Fosfoinosit-3 Kinaz

PG : Plazma Glukozu

PKC : Protein Kinaz C

PLT : Trombosit

PPAR ɤ : Proliferatör Aktivatör Receptor Gamma

PT : Protrombin Zamanı

PTPN22 : Protein Tirozin Fosfatazı Non-Katalitik Tür 22

RAGE : Glikasyon Son Ürün Reseptörü

ROC : Alıcının İşletim Karakteristiği

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

RTA : Retina Kalınlık Analizörü

SGLT2 : Sodyum-Glukoz Ko-Taşıyıcı 2

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SPSS : İstatistiksel Paket Programı

T280M : Tirozin Kinaz Mutasyonu

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TPA : Doku Plazminojen Aktivatörü

TG : Trigliserit

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TURDEP-1 : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji ve Kontrol Çalışması - 1

TURDEP-2 : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji ve Kontrol Çalışması - 2

TXA2	: Tromboksan A2
UDP-GlcNAc	: Üridin Difosfat N-Asetilglukozamin
UKPDS33	: United Kingdom Prospective Diabetes Study – 33
UKPDS-69	: United Kingdom Prospective Diabetes Study – 69
V249I	: Valin 249 İzolesi
VADT	: Veterans Affairs Diabetes Deneme
VAS	: Visual Analog Scale
VB	: Venöz Blok
VEGF-A	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü A
VEGFR2	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
VIF	: Varyans Enflasyon Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VWF	: Von Willebrand Faktörü
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diyabetes mellitus tanı kriterleri 7

Tablo 2: Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması 13

Tablo 3: WHO diyabet sınıflaması 14

Tablo 4: Tip 1 DM'nin evreleri 15

Tablo 5: Gestasyonel diyabet tanı kriterleri 20

Tablo 6: Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperosmolar durum karşılaştırması 24

Tablo 7: Kemokin reseptörleri ve bulunduğu hücreler 55

Tablo 8: Katılımcılara ait demografik veriler 75

Tablo 9: Katılımcılara ait laboratuvar veriler ve grup kişi sayıları 76

Tablo 10: Kontrol ve vaka gruplarında demografik veri analizi 78

Tablo 11. Kontrol ve vaka grubunda ilaç kullanım analizi 79

Tablo 12: Kontrol grubu ile vaka grubunda fraktalkin ve laboratuvar veri analizi 81

Tablo 13: Lojistik regresyon analizi 82

Tablo 14: Vaka grubunda demografik veri analizi 83

Tablo 15: Vaka grubunda laboratuvar veri analizi 84

Tablo 16: Nonproliferatif vaka grubunda demografik veri analizi 85

Tablo 17: Nonproliferatif vaka grubunda ilaç kullanım veri analizi 86

Tablo 18: Nonproliferatif vaka grubunda laboratuvar veri analizi 87

Tablo 19: Kontrol ve vaka grubunda ROC eğrisi veri analizi 88

Tablo 20: Vaka grubundan ROC eğrisi veri analizi 90

Tablo 21: Demografik verilerle Spearman korelasyon analizi 91

Tablo 22: Laboratuvar verileri ile Spearman korelason analizi 92

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sorbitol (poliol) yolu 40

Şekil 2: Diyabetik retinopati patofizyolojisi 47

Şekil 3: N terminal uçlarındaki sistein rezidülerinin yerleşim yerlerine göre kemokin grupları 54

Şekil 4: Membrana bağlı fraktalkin yapısı ve kesici enzimler 56

Şekil 5: Fraktalkin artışı ile ilişkili hastalıklar 58

Şekil 6: Adezyon kaskatında klasik ve Fraktalkine bağlı yol 59

Şekil 7: Retinal kılcal daralmanın mikroglial düzenlemesi şematik biçimde özetlenmiştir 68

Şekil 8: Vaka ve kontrol grubunda ROC analizi 89

Şekil 9: Vaka grubunda ROC analizi 91

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Diyabetik retinada NPDR lezyonları 50

Resim 2: PDR'da fundus görünümü. 51

Resim 3: PDR'de epiretinal fibrovasküler membran hücrelerinde CXCL16 ve CX3CL1 ekspresyonu. Vasküler endotel hücrelerinde (oklar), CXCL16 (A) ve CX3CL1 (C) immünohistokimyasal boyama ile gösterilmiştir. 64

Resim 4: PDR'de epiretinal memranda eksprese edilen transmembran kemokinler ve reseptörleri gösterilmiş..... 65

ÖZET

Amaç: Diyabetik retinopati, dünya genelinde önlenebilir görme kaybının en önemli sebeplerinden biridir ve bu hastalığın erken tanısı için hala etkili bir biyokimyasal belirteç bulunamamıştır. Bu araştırmanın temel amacı, Fraktalkin (CX3CL1) molekülünün diyabetik retinopati tanısında öngördürücü rolünü değerlendirmektir. Ayrıca diyabetik retinopati şiddeti ile serum Fraktalkin (CX3CL1) seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Bu çalışma, diyabet tanısı almış ancak diyabetik retinopatisi olmayan hastalar ile diyabetik retinopatisi olan hastalar arasında serum Fraktalkin seviyelerini karşılaştırarak bu ilişkiyi daha iyi anlamaya çalıştık, elde ettiğimiz sonuçlar, serum Fraktalkin seviyesinin diyabetik retinopatinin değerlendirilmesinde yeni bir belirteç olarak kullanılmasına olanak sağlayabilir. Serum Fraktalkin seviyesinin diyabetik retinopatinin tespit ve derecelendirilmesindeki etkinliği erken tanı ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir adım olabilir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Haziran 2023 - Temmuz 2023 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniklerimize başvuran; diyabetik retinopati yönünden tarama amaçlı göz hastalıkları polikliniklerine konsülte edilen hastalar çalışmaya alındı. Göz hastalıkları polikliniklerinde diyabetik retinopati açısından muayene edilen diyabetik retinopati saptanmayan 32 katılımcı ile diyabetik retinopati (DR) tespit edilen 108 katılımcı olmak üzere toplam 140 diyabetik hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. DR saptanan vaka grubu proliferatif (32), hafif derecede nonproliferatif (23), orta derecede nonproliferatif (40), ve ağır derecede nonproliferatif (13) olarak gruplara ayrılmıştır. Tüm katılımcılara ait sosyo demografik veriler, antropometrik ölçümler, tıbbi öykü verileri ve laboratuvar değerlerine ait parametreler kaydedildi. Serum Fraktalkin seviyeleri, ELISA yöntemi kullanılarak kit prospektüsündeki adımlar takip edilerek belirlendi. Numunelerin absorbans değerleri spektrofotometrik olarak ölçülerek konsantrasyonları ng/L biriminde ifade edildi. İstatistiksel analiz SPSS 26.0 yazılımında çeşitli testler kullanılarak gerçekleştirildi ve p değeri 0.05'in ($p<0.05$) altında ise sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Serum fraktalkin düzeyleri diyabetik retinopatisi olan hasta grubunda, DR'si olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Hasta grubunun alt grupları olan proliferatif ve nonproliferatif grupta ise serum fraktalkin seviyesi istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Nonproliferatif grubun alt grupları incelendiğinde, nonproliferatif ağır grubunda serum fraktalkin seviyesi nonproliferatif hafif ve orta grubundan istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Buna karşın nonproliferatif hafif ve orta grubunda ise serum fraktalkin seviyesi istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi($p > 0.05$).

Yapılan ROC analizinde serum Fraktalkin seviyesinin DR tanısı için optimal cut off değeri 0.455 pg/ml olarak belirlenirken sensitivite (%81,5) ve spesifitesi (%56,3) olarak bulundu. Nonproliferatif DR'nin ağır ve orta derece tanısı için optimal cut off değeri ise 0.720 pg/ml olarak belirlendi. Fraktalkin seviyesi bu cut off değerinde sensitivite (%100) ve spesifitesi (%61,9) olarak bulundu. Korelasyon analizinde vaka grubunda serum fraktalkin ile demografik veriler ve diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamız, diyabetik retinopatinin patogenezinde önemli bir rol oynayan fraktalkin düzeyinin erken tanı ve tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmesini hedeflemiştir. Yaptığımız analizlerde, retinopati olan grupta, retinopati olmayan gruba göre daha yüksek fraktalkin düzeylerine rastladık. Ancak, NPDR ve PDR arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. NPDR'nin ağır ve orta derecelerinde ise hafif düzeyden daha yüksek seviyede anlamlı fraktalkin seviyelerini tespit ettik. Bu bulgu, fraktalkinin diyabetik retinopati proliferasyonundan bağımsız olarak, diyabetik retinopati tanısında potansiyel bir yardımcı biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Literatürde, diyabetik retinopati ile fraktalkin arasındaki ilişkiyi gösteren ve bu ilişkiyi moleküler düzeyde açıklayan kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu alandaki eksiklikler, ileride yapılacak çalışmaların önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızın sonuçları, serum fraktalkinin diyabetik retinopatinin tanısında potansiyel bir marker olarak kullanılması ve retinopatinin önlenmesi ve tedavisinde

yeni bir hedef molekül olarak değerlendirilmesine yönelik ileri araştırmalara ışık tutabilir.

Anahtar Kelimeler: Serum Fraktalkin, diyabet, diyabetik retinopati, proliferatif DRP, non proliferatif DRP

ABSTRACT

Aim: Diabetic retinopathy is one of the leading causes of preventable vision loss worldwide, yet an effective biochemical marker for early diagnosis of this condition has not been identified. The primary aim of this research is to evaluate the predictive role of Fractalkine (CX3CL1) molecule in the diagnosis of diabetic retinopathy. Additionally, we aimed to investigate the relationship between the severity of diabetic retinopathy and serum Fractalkine (CX3CL1) levels. In this study, we sought to better understand this relationship by comparing serum Fractalkine levels between patients diagnosed with diabetes but without diabetic retinopathy and those with diabetic retinopathy. Our findings suggest that serum Fractalkine levels may serve as a novel marker for evaluating diabetic retinopathy. The effectiveness of serum Fractalkine levels in detecting and grading diabetic retinopathy could be a significant step towards developing early diagnosis and effective treatment strategies.

Materials and Methods: Patients who presented to our internal medicine outpatient clinics between June 2023 and July 2023 and were referred to our ophthalmology clinics for screening for diabetic retinopathy were included in the study. A total of 140 diabetic patients were enrolled in the study, including 32 participants without diabetic retinopathy (DR) as determined by examination for diabetic retinopathy at the ophthalmology clinics, and 108 participants with diagnosed diabetic retinopathy. The group with diagnosed DR was divided into proliferative (32), mild nonproliferative (23), moderate nonproliferative (40), and severe nonproliferative (13) subgroups. Sociodemographic data, anthropometric measurements, medical history, and laboratory parameters were recorded for all participants. Serum Fractalkine levels were determined by following the steps outlined in the kit prospectus using the ELISA method. The absorbance values of the samples were measured spectrophotometrically, and concentrations were expressed in ng/L. Statistical analysis was performed using various tests in SPSS 26.0 software, and results were considered significant if the p-value was less than 0.05 ($p < 0.05$).

Results: It was determined that serum fractalkine levels were significantly higher in the group of patients with diabetic retinopathy compared to the control group without DR ($p < 0.05$). However, there was no statistically significant difference in serum fractalkine levels between the subgroups of the patient group, namely the proliferative and nonproliferative groups ($p > 0.05$). When the subgroups of the nonproliferative group were examined, serum fractalkine levels were found to be significantly higher in the severe nonproliferative subgroup compared to the mild and moderate nonproliferative subgroups ($p < 0.05$). In contrast, there was no statistically significant difference in serum fractalkine levels between the mild and moderate nonproliferative subgroups ($p > 0.05$

In the ROC analysis, the optimal cut-off value for serum fractalkine levels in diagnosing DR was determined to be 0.455 pg/ml, with a sensitivity of 81.5% and a specificity of 56.3%. For the diagnosis of moderate and severe nonproliferative DR, the optimal cut-off value was determined to be 0.720 pg/ml. At this cut-off value, the sensitivity and specificity of fractalkine levels were found to be 100% and 61.9%, respectively. There was no significant correlation found between serum fractalkine and demographic data or other laboratory parameters in the case group according to the correlation analysis ($p > 0.05$).

Conclusion: Our study aimed to evaluate the role of fractalkine levels, which play an important role in the pathogenesis of diabetic retinopathy, in terms of early diagnosis and treatment options. In our analyses, we found higher levels of fractalkine in the group with retinopathy compared to the group without retinopathy. However, the difference between NPDR and PDR was not statistically significant. In the severe and moderate degrees of NPDR, we detected significantly higher levels of fractalkine compared to the mild level. This finding suggests that fractalkine may serve as a potential adjunct biomarker for the diagnosis of diabetic retinopathy independent of proliferation.

There are limited studies in the literature that demonstrate the relationship between diabetic retinopathy and fractalkine and elucidate this relationship at the molecular level. The deficiencies in this field emphasize the importance of future research. The results of our study may shed light on the potential use of serum

fractalkine as a marker for the diagnosis of diabetic retinopathy and its evaluation as a new target molecule for the prevention and treatment of retinopathy in further research.

Keywords: Serum fractalkine, diabetes, diabetic retinopathy, proliferative DRP, non-proliferative DRP.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus, pankreasın yetersiz insulin üretimi veya periferik dokulardaki insüline karşı gelişen cevapta bozukluğun rol oynadığı kronik ve sistemik bir metabolizma hastalığıdır (1). Dünya genelinde yaklaşık 537 milyon diyabet hastası bulunmakta olup, bu sayı gün geçtikçe artmaktadır (2).

Diyabetes mellitus'un en yaygın mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik retinopati (DR), dünya genelinde görme kaybının en sık nedenlerinden biridir (3). Retinopati progresyonunu önlemek için etkili bir tedavi mevcut olduğundan, düzenli oftalmolojik takip büyük önem taşımaktadır. Diyabetik retinopatinin patogenezindeki temel sorun, kronik hiperglisemiden kaynaklanan doku hasarıdır. Yapılan in vitro ve in vivo araştırmalar, artmış oksidatif stresin, diyabetle ilişkili immün yanıtın bozulması ve çeşitli inflamatuar mediatörlerin artan ekspresyonunun, diyabetik retinopati oluşumuna zemin hazırladığını öne sürmektedir (4).

Diyabetik retinopati oluşma mekanizması çok faktörlüdür. Kronik hipergliseminin sebep olduğu oksidatif stres, vasküler otoregülasyonun kaybı ve endotel hücre disfonksiyonu ile non perfüze retina alanları oluşur. Retinada hipoksi ve iskemi gelişmesi sonucu diyabetik retinopatinin ilerlemesinde önemli rol oynayan büyüme faktörleri ve proinflamatuar sitokin sekresyonu artışı meydana gelir. Araştırmalarda diyabetik retinopati oluşumunda, mikrovasküler patolojiler ile birlikte biyokimyasal, nöroglial, immün hücre aktivasyonu ile birbirini etkileyen karışık birçok mekanizmanın sebep olduğu gösterilmiştir (5). İnflamasyon, son araştırmalarda diyabetik retinopati gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir faktör olarak gösterilmektedir (6). Diyabetin erken aşamalarından itibaren ortaya çıkan kademeli ve kalıcı bir inflamasyon vardır. Diyabetik retinada nitrik oksit sentaz (NOS) ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi inflamatuar mediatörler salınarak retinada inflamasyon, hücre ölümü, hipoksi, iskemi ve neovaskülarizasyonun şiddetlenmesine neden olur. Hipoksik koşullarda hipoksi ile indüklenen faktör-1α (HIF1α) tarafından, anjiyogenez ve vasküler permeabilitede kritik rol oynayan VEGF'in salınımı artar (7).

Fraktalkin, kendine özgü fraktal geometrisiyle tanınan CX3C kemokin ailesinin tek üyesidir. Enflamatuar sitokinler, özellikle endotel hücrelerinde membrana bağlı FKN'yi uyararak monositlerin ve T lenfositlerinin etkili bir şekilde yapışmasını teşvik eder. Ayrıca, çözünür FKN, proteoliz yoluyla salındığında monositler ve T hücreleri için etkili bir kemotaktik aktiviteye sahiptir. FKN'nin reseptörü olan CX3CR1, T lenfositleri, monositler, NK hücreleri, mikroglia ve nöronlarda bulunur. Fraktalkin-CX3CR1 ekseninin aktivasyonu, pro-iltihabi sitokin sentezi, hücre büyümesi, farklılaşma ve çoğalma üzerinde düzenleme yapar.

Fraktalkin, diyabetik retinopati, makula dejenerasyonu, nörodejeneratif hastalıklar, karaciğer ve kolon kanserleri, akut hepatit, romatoid artrit, renal hastalıklar, alerjik astım, ateroskleroz gibi birçok enflamatuar hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (8).

Fraktalkin ile DRP ilişkisi literatürde kısıtlı sayıda çalışmada gösterilmiş olup bununla ilgili genellikle hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalar yapılmıştır. DRP'nin patolojisinde ve enflamasyonda fraktalkinin yer aldığı, mikroglia aracılığı ile retinanın vasküler yapısını etkilediği ve anjiogenez oluşumuna katkı sağlamakla birlikte, DRP'nin erken döneminde fraktalkinin yüksek tespit edildiği gösterilmiştir.

Diyabet hastalarında inflamatuar bir süreç olan diyabetik retinopatide, serum fraktalkin (CX3CL1) seviyeleri ile diyabetik retinopatinin şiddeti arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan çalışmamızda elde edilecek sonuçlar, serum Fraktalkin (CX3CL1) seviyesinin diyabetik retinopatinin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve bu seviyelerin hastalığın derecesini belirlemede yardımcı olabileceği fikrini desteklemektedir. Bu çalışmada, diyabetik retinopatisi olan DM hastaları (vaka grubu) ve diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik hastaların (kontrol grubu) serum Fraktalkin düzeyleri ile retinopatisi olan hastalarda (vaka grubu) retinopatinin derecelerini karşılaştırarak, bu molekülün diyabetik retinopati patogenezindeki rolünü anlamayı, bir belirteç olarak kullanılabilirliğine katkı sağlamayı ve ileride diyabetik retinopati tedavisi için erken tanı yöntemi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi

Diyabetes Mellitus, relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyen multisistemik bir metabolizma bozukluğudur (9). Günümüzde en önemli halk sağlığı sorunu ve hastalıklarından biri olan diyabetes mellitus, Yunanca sifon - içinden geçmek anlamına gelen diyabet ve Latince tatlı anlamına gelen "mellitus" kelimelerinden türemiştir. Tarihi kaynaklar incelendiğinde "diyabet" teriminin ilk olarak MÖ 250 ila 300 yıllarında, Memphis'li Apollonius tarafından kullanıldığı görülmektedir.

Eski Yunan, Mısır ve Hint uygarlıklarında bazı insanların idrarının tatlı olduğu farkına varılmış ve yaygın olarak bu durum için ballı akan idrar anlamında ‘diyabetes mellitus’ kelimeleri kullanılmıştır (10). Diyabeti tanımlayan poliürik durum Eber Papirusunda tasvir edilmiş olup 18. yüzyıla kadar diyabetes kelimesi ile tanımlanan tıbbi durum için William Cullen tarafından mellitus kelimesinin eklenmesiyle modern tıbba kadar süregelen zamanda hastalık bu şekilde adlandırılmıştır (11).

Önceleri hastalığın karaciğerden kaynaklandığı düşünülmüş olup Minkowski ve Mering’in 1889’da yaptığı hayvan deneylerinde bir köpeğin pankreasının çıkarılması ile diyabetin oluştuğu gözlenmiş ve diyabetin pankreas ile ilişkisi bu şekilde tespit edilmiştir. 19. yüzyılda Clude Bernard tarafından yapılan tavşan deneylerinde medulla spinalisin iğne ile delinmesiyle oluşan hiperglisemiyle sinir sistemi ile diyabet ilişkisi gösterilmiştir. Glukozun glikojen halinde karaciğerde depolandığı gösterilmiş ve kan şeker ölçümü gerçekleştirilmiştir. 1869’da pankreas adacık hücreleri Paul Langerhans tarafından keşfedilmiş, hastalığın patofizyolojisi ile ilgili önemli çalışmalar elde edilmiştir. İlk insülin Toronto Üniversitesi'nde çalışan Frederick G. Banting, asistanı Charles H. Best, biyokimyacı James B. Collip ve fizyolog JJR Macleod'un ortak çalışması ile 1921 yılında keşfedilmiş. İnsülinin ekstraksiyonu ile saflaştırma metodu Collip tarafından keşfedilmiş ve ilk insülin

uygulaması 11 Ocak 1922'de Leonard Thompson adlı 14 yaşında diyabetik bir hastaya uygulanmıştır.

Amerika'da Eli Lilly ve arkadaşları tarafından geliştirilen ekstraksiyon teknikleri ile tedavide gelişmeler sağlanmıştır. Bugünkü oral antidiabetiklerin atası Synthalini 1926 yılında Frank tarafından bulunmuştur. 1942'de sülfonilüre türevleri Laubatier tarafından sülfonamidlerin hipoglisemik etkisi gösterildikten sonra tıp dünyasına girmiştir. İlk oral diyabet ilacı olan tolbutamid 1955 yılında üretilmiştir. 1946-1950 Yıllarında çeşitli uzun etkili insülin preparatları geliştirilmiş olup, 1973'de Nova ve Leo firmaları tarafından antikor oluşturmayan ileri derecede saf insülini geliştirilmiştir. Bu durum, günümüzde kullanılan DNA teknolojisi ile yapılmış olan insülinlere öncülük etmiş, günümüz teknolojisi ile insan fizyolojisine en yakın modern insülin üretimi ile tedavide önemli gelişmeler sağlanmıştır (12).

DM, pek çok organı ve sistemi etkileyen akut ve kronik komplikasyonları ile dünya genelinde insidansı artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde travmatik olmayan alt ekstremite amputasyonları, körlüğün ve son dönem böbrek hastalığının birinci sebebidir. İş gücü kaybı ve yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle hem hastaya hem de topluma yük getirmesinden dolayı dünyaca önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Diyabetin böbrek yetersizliğine neden olan nefropati, görme kaybıyla sonuçlanan retinopati, amputasyon ve ayak yaralarına neden olan periferik nöropati, kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal bozukluklara neden olan otonom nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile ateroskleroz artışıyla seyreden kardiyovasküler, periferik damar hastalığı, serebrovasküler damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonlar ve lipoprotein metabolizmasından hipertansiyona kadar geniş bir yelpazede birçok sistemde kronik ciddi hasarla patofizyolojik değişikliklere neden olmaktadır.

2.1.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus, toplumlara ve ırklara göre görülme sıklığında farklılık olsa da dünya genelinde bütün ırk ve toplumlarda görülen bir hastalıktır. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek artış göstermektedir. Kötü ve dengesiz

beslenme, fiziksel inaktivite, kentleşme, obezite ve yaşlanma nedeniyle birçok toplumda diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır.

Günümüzde prevelansı giderek artmaya devam eden önemli bir küresel sorun olan DM, 2017'de dünya nüfusunun %8,8'ini etkilerken, 2045 yılında bu oranın %9,9'a yükselmesi beklenmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2000 yılında ilk defa yayınladığı Diyabet Atlasında diyabetli hasta sayısı 151 milyon olarak açıklanırken, bu sayı 2009'da 285 milyona ve 2013'te 382 milyona kadar yükselmiştir. IDF 2021 verilerine göre dünyada 537 milyon diyabetik hasta bulunurken, 2030 yılında bu rakamın 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabet tanısı konulan hastaların büyük çoğunluğu orta ve düşük gelirli ülkelerde yaşarken, 2021 yılındaki veriler gösteriyor ki diyabet ve diyabete bağlı sebeplerden dolayı 6,5 milyondan fazla olgu ölümle sonuçlanmıştır (13,14).

Ülkemizde diyabet prevelansını araştıran önemli ve büyük bir çalışma olan ve 24.788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-1), 1997-1998 yıllarında ilk kez yapılmış olup ülkemizde diyabet sıklığı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı %6.7 olarak tespit edilmiştir. 2010 yılında 26.499 kişiyle yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise diyabet sıklık oranı %13.7 olarak bulunmuştur. IDF'nin 2012 verilerine göre ülkemizde diyabet prevelansı %14.7 iken 2045 yılında ise bu oranın %17 olacağı öngörülmektedir. Böylece ülkemizin dünyada diyabet hastasına en çok sahip olan ilk 10 ülke içerisinde olacağı tahmin edilmektedir.

TURDEP-II çalışmasına göre 5'er yıllık yaş gruplarındaki diyabet sıklığı artmış ve 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun %10'dan fazlası diyabetli olmakla beraber TURDEP-I'deki veriler ile karşılaştırıldığında diyabet başlangıç yaşının yaklaşık olarak 5 yıl daha erken olduğu tespit edilmiştir. TURDEP-I çalışmasında kadınlarda diyabet sıklığının erkeklerden daha fazla olduğu, hastaların yaklaşık %32'sinin hastalığının farkında olmadıkları ve sıklığının kentte yaşayanlarda kırsaldaki popülasyona göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (kentsel %8.0, kırsal %5.8). TURDEP-II çalışmasında ise kent ve kırsal arasındaki bu fark bir önceki çalışma verisi TURDEP-1 ile kıyaslandığında azalmış olup, kentteki diyabet sıklık oranı %17, kırsalda ise %15.5 olarak belirtilmiştir, ve erkek kadın cinsiyet

arasında diyabet prevelansı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. TURDEP çalışmaları özellikle Tip 2 diyabetin ülkemizde giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (15,16).

2.1.3. Diyabetes Mellitus Semptom ve Tanı Kriterleri

Diyabet genellikle sinsi seyreden bir hastalık olup, sınıflandırılan türlerine göre bazen farklı şikayetlerle ortaya çıkmaktadır. Klasik ve yaygın semptomları arasında poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, nokturi, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu vardır. Bu semptomların dışında nispeten daha az görülen kilo kaybı, bulanık görme, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma, ciltte kaşıntı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları da yer almaktadır. Tip 1 diyabette semptomlar çoğunlukla birkaç hafta içinde gelişerek hızla gelişirken, tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğunda başlangıçta semptom olmamakla beraber yakınmalar daha silik seyredebilir (17). Tanısı konulmamış bazı hastalarda diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarına bağlı olarak diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma gibi gürültülü tablolar da görülebilmektedir.

Diyabet, klasik semptom ve komplikasyonların olması halinde tanısı kolay konulabilen bir hastalık olup, tanı ve takibinde biyokimyasal değerler sık kullanılmaktadır. Diyabetin tanısında, şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom olması halinde açlık plazma glukozu (APG), rastgele (random) plazma glukozu (PG), 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat plazma glukoz seviyesi veya -A1C değerlerine bakılarak- tanı konulabilir (Tablo 1). Aşağıda belirtilen kriterlerden birisinin varlığı, diyabet tanısını koymak için yeterlidir.

Diyabet tanı kriterleri şu şekildedir:

-Açlık PG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Hastanın 8 saat süreyle kalori almamış olması açlık olarak tanımlanır.

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

-A1C ≥ %6,5 (48 mmol/mol) olması, (A1C testi, standardize edilmiş bir yöntemle yapılmalıdır aksi halde yanıltıcı olabileceği için birçok otör tarafından tanı kriteri olarak kabul edilmez.)

-Diyabet semptomları olan bireyde, rastgele ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (Hiperglisemininin tespit edilemediği durumlarda, testler tekrar edilerek sonuçlar doğrulanmalıdır).

Tablo 1: Diyabetes mellitus tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile ´mg/dl´ olarak ölçülür. ´Aşikar DM´ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ´İzole BAG´, ´İzole BGT´ ve ´BAG + BGT´ için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Bu tetkik sonuçlarından elde edilen spektruma göre normalden yüksek olan ancak diyabet tanısı konulacak kadar yüksek olmayan düzeylerin varlığında ise bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkündür.

Tanı için hiperglisemiye ait belirgin klinik semptomların olmadığı durumlarda (klasik hiperglisemi semptomlarının eşlik ettiği rastgele plazma glukoz 200 mg/dL ve üzerinde olması veya hiperglisemi krizi gibi) kullanılan tarama testi sonuçlarının sonraki günlerde aynı veya farklı yöntemle yapılan ölçümle iki kez anormal olarak sonuçlanması halinde kesin tanı konulabilir. Şayet ilk yapılan test farklı ve test sonuçları arasında uyumsuzluk varsa, sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanarak belirtilen değer üzerinde çıkması halinde diyabet tanısı konulur. Ancak açlık veya toklukla ilişkisiz olan ve günün herhangi bir zaman diliminde yapılan rastgele PG ölçümü 200 mg/dL ve üzerinde seyredip, diyabet semptomlarında eşlik etmesi halinde diabetes tanısı konulur. Eşik değerlere yakın

test sonuçları çıkması veya normal değerlerin olması halinde hastalara bulgu ve belirti için bilgilendirme yapılmalı ve testler 3 ile 6 ay arasında yeniden yapılmalıdır.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), klasik yöntemlerle aşikar diyabet tanısı konulmamış fakat glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi olan hastalar için yapılır. Standart OGTT 75 mg glukoz ile yapılır ve en az 8 saat süreyle açlık sonrası, sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyine dayanır. Etkili bir yöntem olmasına karşın, aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek olması, maliyetli ve yoğun işgücü gerektirmesi gibi nedenler testin rutin kullanımını güçleştirmekle beraber OGTT'nin hem diyabet tanısında hem de prediyabet ve diyabet taramasında yeri vardır. OGTT açlık plazma glukoz düzeylerinden daha az tekrarlanabilir olsa da prediyabet veya diyabetin tespiti için daha duyarlı olmasına karşın, APG'nin ucuz ve daha kolay uygulanabilmesi klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Tip 1 DM tanısında hastalığın aşikar klinik bulguları olması nedeniyle nadir durumlar dışında OGTT testi yapılması gerekmez. OGTT öncesi hastaların üç gün boyunca en az 150 gr karbonhidrat içeren serbest bir diyet uygulamaları, kan şekerinde yalancı yükseklikliere neden olmasını engellemesi nedeniyle önerilmektedir (18).

Tanı kriterlerinde tanımlanan glukoz eşik değerleri venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile yapılmaktadır. Bu nedenle tanılı hastaların klinik dışında veya evde yapılan glisemi takibinde kullandıkları kapiller plazma glukoz düzeyi ile klinikte kullanılan venöz plazma glukoz ölçüm düzeyi arasında fark olabilir. Kapiller kan glukoz seviyesi ile venöz kan glukoz seviyesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre açlıkta eşit olup, kapiller kandaki glukoz düzeyinin tokluk durumunda plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir. Bu fark bireyin hematokrit (Hct) değerine göre değişiklik gösterir. Hct %55 olan bir hastada fark %15'e yükselirken, Hct %30 olan bir hastada ise farkın %8'e kadar indiği gösterilmiştir (19).

OGTT yapılan bazı bireylerde bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BAT) aralıklarında olmasına rağmen, açlık ve 2. saat glukoz normal olup 2. saatten önceki zaman diliminde plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumlar bazı yazarlar tarafından 'disglisemi' olarak adlandırılmış

ve bu vakaların, aşikar diyabet gibi takip edilmesi fikri yaygın bir şekilde benimsenmiştir.

Glikozilleşmiş hemoglobin olan A1C (HbA1c) standardizasyon sorunları ve tanı eşiğindeki belirsizlikler nedeniyle uzun yıllar diyabet tanısında kullanılması önerilmemiştir. Ancak ilerleyen zamanlarda dünyada standardizasyonu yönündeki düzenlemelerin geliştirilmesi ve prognostik önemine dair kanıtların artmasıyla birlikte A1C'nin de diyabette tanı testi olarak kullanılması 2011 yılında WHO tarafından kabul edilmiştir. A1C'nin, açlık plazma glukoz seviyesi ve OGTT'ye göre test öncesinde açlık gerektirmemesi, farklı zaman dilimlerinde daha az değişkenlik göstermesi (stres dönemleri, hastalık ya da diyetteki değişikliklerle), preanalitik kararlılığın daha iyi olması gibi avantajları mevcuttur. Öte yandan maliyetinin yüksek olması, gelişmekte olan ülkelerde kolay erişilememesi, bazı hastalarda ortalama plazma glukoz seviyesi ile A1C arasındaki korelasyonun sınırlı olması ve tanımlanan eşik değerlerde duyarlılığının düşük olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Hemoglobinopatilerde A1C ile plazma glukoz seviyesi sonuçları arasında diskordans görülebilir. Bununla birlikte gebelik (özellikle ikinci, üçüncü trimester ve postpartum dönemde), hemodiyaliz, orak hücreli anemi, eritrosit yaşam döngüsünün kısaldığı durumlarda, kan transfüzyonu, yakın zamanda geçirilmiş kanama, EPO tedavisi, HIV tedavisi ve glukoz-6-fosfat dehidrogenez eksikliği durumlarında yalnızca plazma glukoz seviyesi sonucuna göre diyabet tanısı konulmalıdır. Irksal farklılıklara bağlı olarak A1C seviyesi farklı olabilmesine rağmen, Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (European Association for the Study of Diabetes: EASD), ADA ve IDF'in oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi tarafından diyabet tanısı için A1C kesim noktası %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlenmiştir (20).

2.1.4. Prediyabet

Diyabet tanı kriterlerine uymayan, ancak plazma glukoz değerleri normalden yüksek olan değerler "Prediyabet" olarak adlandırılmaktadır. Prediyabet, bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransına denk gelen tanı değerleri veya

A1C'nin %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığındaki değerlerde saptanan kişileri içermektedir. Bu durumun aşikar diyabet ve kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olması, prediyabet bireylerin kardiyovasküler risk faktörleri açısından mutlaka değerlendirilmesini gerekli kılmıştır. Yukarıda belirtilen Tablo 1'den görüleceği üzere, "İzole BAG" için APG 100-125 mg/dL ve 2. saat PG <140 mg/dL, "İzole BGT" için 2. saat PG 140-199 mg/dL ve APG <100 mg/dL olması gerektiği konusunda görüş birliği mevcuttur. Buna karşın glukoz metabolizmasının daha fazla bozuk olduğunu ifade eden ve "BAG + BGT" olarak tanımlanan durumda ise hem APG 100-125 mg/dL, hem de 2. saat PG 140-199 mg/dL seviyeleri arasındadır.

A1C seviyesi %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığında bulunan bireyler, Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi tarafından diyabet açısından yüksek riskli olarak tanımlanmış ve bu bireylerin koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Bunu destekleyen uluslararası birçok çalışma ile birlikte ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasında A1C seviyesi ile yüksek riskli grup tanımına giren bireylerin glukoz metabolizması bozukluğunun izole BAG ve izole BGT ile karşılaştırıldığında aşikar diyabet gelişmesine daha yatkın oldukları tespit edilmiş, bu nedenle diyabet önleme çalışmalarında öncelik tanınması gerektiği vurgulanmıştır (21).

Herhangi bir semptom ve bulgusu olmayan, vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m2 olan ve aşağıda belirtilen en az bir tane risk faktörüne sahip olan bireyler, diyabet tanısı açısından taranmalıdır:

- ✓ Fiziksel inaktivite
- ✓ Birinci dereceden akrabalarda diyabet olması
- ✓ Yüksek riskli ırka mensup olmak (Afroamerikan veya Latin ırk)
- ✓ 4000 Gram' dan fazla ağırlıkta bebek doğum öyküsü olan ve önceden gestasyonel diyabet tanısına sahip olanlar
- ✓ Düşük doğum ağırlıkla doğan kişiler

- ✓ Hipertansiyon (≥140/90 mmHg ya da hipertansiyon tedavisi alanlar)
- ✓ HDL-kolesterol <35 mg/dL ve/veya trigliserid >250 mg/dL
- ✓ İnsülin rezistansının klinik bulguları
- ✓ Polikistik Over Sendromu 'PCOS'
- ✓ Daha önceki değerlendirmelerde BAG veya BGT olması
- ✓ Kardiyovasküler hastalık varlığı
- ✓ Antipsikotik ilaç kullananlar veya nörodejeneratif hastalık varlığı
- ✓ Organ nakli yapılmış hastalar

Belirtilen risk faktörlerine uygun olmayan kişilerde rutin diyabet taramasına 45 yaşında başlanması tavsiye edilmekle beraber, Tip 1 Diabetes Mellitus'a (T1DM) yönelik önleme veya geciktirilmesiyle ilgili etkin yöntemin olmamasına rağmen birinci derece yakınında Tip 1 DM olan bireylerde otoantikor panelinin istenmesi önerilmektedir (22).

2.1.5. Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diyabetin ilk sınıflandırılması hastalığın tedavi tipi ve hastalığın başlama yaşı gibi kriterlere göre yapılmış olup, sonraki süreçte hiperglisemiye neden olan patojenik sürecin temeline dayandırılarak yapılmaya başlanmıştır. Bu yeni sınıflama, öncekinden iki noktada ayrılır. Tip 2 DM hastalarının birçoğunda glisemik kontrol ve etkin tedavi için insülinin kullanılması ile ilk sınıflandırmada anlam karışıklığına neden olan ve tedaviyi baz alan insüline bağlı diyabet mellitus (IDDM) ve insüline bağlı olmayan (NIDDM) terimleri artık tarihe karışmıştır. İkinci bir farklılık ise yeni sınıflama sisteminde yaşın kriter olarak kullanımının ortadan kalkmış olmasıdır. Otuz yaş altında sık tanı konmakla birlikte, Tip 1 DM patogeneziyle ilişkilendirilen otoimmün beta hücre yıkımının her yaşta görülebilmesi, otuz yaşından sonra diyabet gelişen bireylerin %5-10'unun Tip 1 DM olduğunun tahmin edilmesi ve aynı şekilde tip 2 diyabetin hastalarının daha çok tipik olarak artan yaşla ortaya çıkmasına rağmen obez adolesanlarda ve çocuklarda da görülebilmesi, yaşın sınıflandırmadaki yerini terk etmesine neden olmuştur (23).

Diyabetes mellitus için, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından her yıl düzenli olarak değerlendirilip tanı ve tedavi klavuzları hazırlanmaktadır. ADA 2021 kılavuzunda WHO`nun 2019 diyabet sınıflamasına göre bazı değişiklikler yapılmış olsa da genel olarak bakıldığında, diyabetin sınıflandırmasının etyolojik tanımlamalara dayalı olması konusunda fikir birliği mevcuttur. Diyabetin sınıflandırılmasında dört klinik tip yer almıştır. Genellikle otoimmün beta hücre yıkımı ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize olan Tip 1 DM, insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan Tip 2 DM ve gebelik öncesinde diyabeti olmamasına karşın gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan Gestasyonel DM, primer diyabet sınıflamasında yer alır. Diğer spesifik diyabet türleri ise sekonder diyabet olarak değerlendirilir. Spesifik diyabet türlerinde beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti ve monogenik diyabet sendromlarından MODY, feokromasitoma, Cushing sendromu, akromegali gibi bazı endokrinopatiler, kistik fibrosis, kalıtsal hemokromatoz, pankreas kanseri, kronik pankreatit gibi pankreasın ekzokrin bozuklukları, ilaçlar (östrojen, fenitoin, glukokortikoidler başta olmak üzere), kimyasallar ve steroide bağlı olarak gelişen diyabet ve enfeksiyonlar (COVID-19, HIV-AIDS) ile ilişkili diyabet yer almaktadır. ADA tarafından 2018 yılında yayınlanan ''Standards of Medical Care in Diabetes-2018'' kılavuzuna göre, diyabet aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır. Tablo 2' de diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması sunulmuştur (24).

Tablo 2: Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır)

II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
- 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Fibrokalkulöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler
- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar
- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- β-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- Anti insülin-reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H. İnfeksiyonlar
- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4α: Hepatosit nükleer faktör-4α, HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1β, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immun eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

Tablo 3: WHO diyabet sınıflaması

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

2.1.6. Diyabetes Mellitus Etyolojisi ve Fizyopatolojisi

2.1.6.1. Tip 1 DM

Tip 1 Diyabet, pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmünitenin eşlik etmediği hasarlanma sonucunda gelişen ve diyabetiklerin yaklaşık %5-10'unu oluşturan mutlak insülin eksikliği ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Önceleri, kendi içinde adacık antikorlarının %90 pozitif saptandığı immun aracılı tip-1a ve immun nedenler olmaksızın antikorların negatif saptandığı idiyopatik tip-2a olarak ayrılmasına rağmen, klinik olarak işlevsel olmaması nedeniyle bu ayırım artık kullanılmamaktadır (25).

Tip 1 diyabette kronik hiperglisemi, pankreas beta hücrelerinin %90'ından fazlasının yıkımı sonucunda ortaya çıkar. Tip 1 diyabet ve genellikle 30 yaşından önce görülür; okul öncesi (6 yaş), puberte (13 yaş) ve geç adolesan (20 yaş) olmak üzere üç pik dönemi vardır. Tip 1 diyabette hastalık gelişimi üç evrede incelenir. Evre-1 ve evre-2'de otoimmünite mevcut olup başlangıçta hastalar asemptomatiktir. Evre-3'de ise hipergliseminin baskın olduğu aşikar diyabet semptomları ile klinik

ortaya çıkar (Tablo 4). Diyabet tanı ve patofizyolojide önemli bir yere sahip olan otoantikorlar, evre-3 başlangıcında tespit edilir ve kısa bir pozitiflik süresinden sonra yaklaşık birinci yıl sonrasında negatifleşmeye başlar (26). Her ne kadar erken yaş aralığında saptansa da son 20 yılda tip 1 diyabetin daha ileri yaşlarda 'Latent Otoimmün Diyabetes of Adults' (LADA) formu olarak çocukluk çağı tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü tespit edilmiştir. LADA `tip 1.5 diyabet` olarak da bilinir.

Genellikle akut gelişen hiperglisemi veya bunun sonucunda oluşan ketoasidoza ilişkin semptomlarla karşılaşmakla beraber hastaların çoğunda diyabetle ilişkili poliüri, polidipsi ve polifajiden oluşan bulgular 3 haftadan daha kısa sürede ortaya çıkar. Erişkin dönemde tanısı konulan hastaların semptom süresi çocukluk çağında tanı alan hastalardan daha uzun olup, hastaların %25'i diyabetik ketoasidoz ile başvurur (27). Sıklıkla hastalar zayıf veya normal kiloda olup ilerleyen zamanlarda klinik tabloya noktüri, kilo kaybı, halsizlik ve çocuklarda enürezis eşlik eder. Akut başlangıçlı durumlarda tanı esnasında A1C'nin bazen yüksek olmaması nedeniyle, tanıda açlık plazma glukoz yüksekliği daha anlam taşımaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda insülin direncinin hakim olduğu, fenotipik olarak kilolu veya obez kişilerde görülen ve Tip 2 Diyabete benzeyen tip 3 DM (double diyabet) olarak tanımlanan Tip 1 DM'nin formu tarif edilmiştir. Tip 1 DM gelişiminde rol oynayan faktörler genetik, çevresel ve otoimmün faktörlerdir.

Tablo 4: Tip 1 DM'nin evreleri (28).

	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).

Genetik faktörler: Majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinde bulunan HLA genleri, 6. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır ve Tip 1 DM'in genetik yatkınlığı ile ilişkilidir (29). Hastaların %90-95'inde HLA-DR3 veya HLA-DR4 antijenlerinden en az birisinin bulunduğu ve düşük risk veya yüksek riskli başka

HLA haplotiplerinin bulunduğu görülmüştür. Bununla birlikte, kromozom 1'de bulunan protein tirozin fosfataz N22 (PTPN22) ve kromozom 2q'da bulunan CTLA4 geninin de tip 1 diyabete yatkınlık yarattığı, buna karşın sınıf II aleli DQB1 0602'nin ise tip 1 diyabetten koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan geniş çaplı bir araştırma sonucunda ülkemizde HLA-DR4 pozitif bireylerde Tip 1 DM gelişme riskinin yüksek olduğu, HLA-DR5 taşıyıcılarında ise bu riskin oldukça az olduğu tespit edilmiştir (30).

Tip 1 DM hastalarının kardeşlerinde genel popülasyona göre yaklaşık 15 kata kadar artan diyabet sıklığı mevcut olup, bu hastaların çocuklarında ise çok daha yüksek oranda diyabet sıklığı (%3-6) olduğu görülmüştür (31). Bazı çalışmalarda babasının diyabetli olduğu bireylerin, annesi diyabetli olan bireylere göre diyabet riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (32).

Otoimmün faktörler: Tip 1 diyabet mellitus'ta birçok otoantikor tanımlanmış olup, bunlar içerisinde hastaların yaklaşık %85'inde tespit edilen ve ilk kez 1974 yılında tanımlanan adacık hücre sitoplazmasına karşı geliştiği bilinen adacık hücre antikoru anti-ICA (islet cell antibody) ile birlikte farklı adacık hücre bölgelerine karşı gelişen antikorlar tanımlanmıştır. Bunlar içinde glutamik asit dekarboksilaz antikoru (anti-GAD), çinko taşıyıcı antikoru (anti-ZnT8), insülinoma ilişkili protein 2 antikoru (IA-2 VE IA-beta), adacık spesifik glikoliz 6 fosfat katalitik subünit ilişkili protein (IGRP), ısı şok proteinleri, antijen jun-B16 ve glial fibriler asidik protein (GFAP) otoantikorları yer almaktadır. Tanıda önemli yer tutan anti-GAD antikoru hastalığın ilk teşhisinde hastaların neredeyse %70'inde pozitiftir ve adacık hücre antikoruna göre daha uzun sürede serumda saptanır (33,34). Bazı hayvansal deney modelleri ve obez olmayan diyabetik fare çalışmalarında insülin ve proinsülinin otoantikorlar için hedef olduğu saptanmıştır (35). Antikor titrelerinin yüksek seviyeleri ve daha erken yaşlarda tespiti hastalığın gelişme riskini daha da arttıran etkenlerdir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde hücre hasarının artması sonucunda antikor titreleri giderek azalır ve kaybolur. Otoantikorların yanı sıra, hücresel immünite, CD8-T hücre aktivasyonu ve bununla ilişkili aktive edilmiş sitokinlerle beraber dokuda gelişen serbest oksijen radikallerin adacık hücre hasarına neden olduğu ve diyabetin gelişimine katkı sağladığı bilinmektedir. Ayrıca Graves, Hashimoto, Gluten

enteropatisi, Addison, Vitiligo, Otoimmün hepatit, Myastenia gravis, poliglandüler otoimmün sendrom ve Pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülme sıklığı artmıştır (36).

Çevresel faktörler: Birçok çevresel olayın genetik duyarlı bireylerde otoimmün süreci tetiklediği bilinmektedir. Başta viral enfeksiyonlar (rubella, kabakulak, coxsackie B4, CMV, EBV, polio, influenza, COVID-19, ensefalomiyelit virüsü) olmak üzere, inek sütüyle beslenme, çölyak hastalığı, nitrozaminler ve benzeri toksinler ile stresin Tip 1 DM gelişiminde rol alan çevresel faktörler olduğu belirlenmiştir. İnek sütü ile Tip 1 diyabet arasındaki dikkat çeken ilişki birçok epidemiyolojik çalışma ile gösterilmiştir. Yapılan bazı meta analizler ve zayıf kohort çalışmalarında Tip 1 diyabet ile doğum şekli (sezaryen doğumda %20 artış), doğum ağırlığı (her 1 kg artışta %7 artış) ve anne yaşı (her 5 yılda %5 artış) arasında bir ilişki olduğu gösterilmekle beraber henüz net değildir (37).

2.1.6.2. TİP 2 DM

Tip 2 DM, diyabetli hastaların %90-95'inde görülen ve erişkinlerde en sık saptanan diyabet tipi olup, fizyopatolojisinde birçok etkenin rol aldığı ve temelinde insülin eksikliğinin yanı sıra insülin direnci ile insülin etkisinin bozuk olduğu bir diyabet türüdür. Diyabet riskinin arttığı ve zamanla Tip 2 DM geliştiği prediyabetik bireylerde, aşikar hiperglisemiden daha önce görülen hiperinsülinemi insülin direncinin kompansasyonuna bağlı olarak gelişir. Diyabetle ilişkili insülin direncinin mekanizması genellikle post-reseptör yolaktaki bozuklukla ilişkilendirilmiştir. İnsülin direnci, obezite, inflamatuar durumlar, bazı ilaçlar (niasin, glukokortikoidler), serbest yağ asitleri ve bazı genetik mutasyonlar sonucunda gelişebilir. Gelişen bu dirençle birlikte glukozun kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda hücre içine alınması ve enerji üretiminde kullanılması ile karaciğerde glukoz üretiminin baskılanması bozulur. Bir süre sonra insülin direncinin etkisiyle gelişen hiperinsülineminin kompanse edilememesi nedeniyle önce bozulmuş glukoz toleransı sonrasında insülin sekresyonun azalması ve karaciğerde glukoz üretiminin azalması ile aşikar diyabet ortaya çıkar. Kan glukoz seviyesinin 70 mg/dl (3.9 mmol/L) 'nin üstünde olması insülin üretiminin önemli uyarıcısı olmakla birlikte, keton cisimleri, aminoasitler, nörotransmitterler ve gastrointestinal peptidler uyarılır. Bazı

çalışmalarda Tip 2 DM hastalarda glukozun algılanmasında fonksiyonel bir defekt olduğu, arjinine karşı normal insülin sekresyonun olduğu fakat yüksek glukoz seviyelerine karşı insülin sekresyon cevabının olmadığı gösterilmiştir (38).

Tip 2 DM gelişiminde rol oynayan bir diğer grup inkretin hormonlardır. Glukoz seviyesine bağlı olarak beta hücrelerden insülin salınımını arttırarak etkili olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) başlıca inkretinlerdir. Aşikar diyabet sonrasında gelişen kronik hiperglisemi sonucunda glukoz toksisitesi ve serbest yağ asitlerinin artışıyla meydana gelen lipotoksisitenin insülin direncine ek olarak beta hücre fonksiyonlarının azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (39).

Diyabetes mellitus patogenezinde genetik yatkınlıkla birlikte birçok çevresel faktör rol oynamaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda risk faktörü kompleks çoklu genetik mutasyonlardan oluşmaktadır. Bu hastaların yalnızca çok az bir kısmında tek gen mutasyonu görülür. Hastaların %39'unun en az bir ebeveyninde tip 2 diyabet mevcut olmakla beraber, her iki ebeveyninde tip 2 diyabet bulunan bireylerde ise tip 2 diyabet gelişme riskinin %70'lere kadar yükseldiği bildirilmiştir(40,41). Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda, bir ikizde tip diyabet saptanması durumunda, %90 oranında diğer ikizde diyabet geliştiği ve etkilenmeyen ikizlerde bile metabolik anormalliklerin olduğu bildirilmiştir (42). Günümüzde Tip 2 DM ile ilişkisi saptanan birçok gen tanımlanmıştır. Bunlar içinde transkriptör faktör-7 benzeri başlıca iki gen tanımlanmıştır. Çinko taşıyıcı, calpain 10 ve peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR ɤ) mutasyonları da Tip 2 DM patogenezinde önemli rol oynamaktadır (43).

Obezite, Tip 2 DM'nin patogenezinde önemli bir role sahiptir ve genç ve orta yaşlı bireyler başta olmak üzere her yaş döneminde Tip 2 DM yatkınlığını arttıran en önemli nedenlerden birisidir. Sedanter yaşam, liflerden fakir beslenme, glisemik indeksi yüksek ve saturate yağlardan zengin beslenme alışkanlığı, obezite ve tip 2 diyabetin artmış riski ile ilişkilidir. Obeziteye eşlik eden özellikle bel ve kalça oranı ile değerlendirilen visseral yağlanma biçimi, diyabet gelişimine katkı sağlayan bir risk faktörüdür. Obezitenin diyabet patogenezinde pankreatik beta hücrelerin glukoza olan duyarlılığının azaltmasıyla beraber, başlıca yağ ile kas dokusu gibi periferik

dokularda insüline bağlı olarak dokuların glukoz alımına karşı direncin oluşmasına sebep olduğu bilinmektedir (44). Obezitenin yağ dokusunun artışı nedeniyle vücutta minimal sistemik inflamasyona neden olması, karaciğerde trigliserid artışına yol açması ve serbest yağ asidi metabolizmasını bozması ile insülin direncine katkı sağladığı düşünülmesine rağmen insülin direncini arttırmasındaki asıl mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır. Obezitenin insülin direncini arttırmasının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Adipoz doku kütlesindeki artışın düşük doz sistemik inflamasyona yol açması, serbest yağ asidi metabolizmasında bozulmaya sebep olması ve karaciğerde trigliserid birikimine yol açmasının insülin direncine yol açtığı öne sürülmüştür. Adipoz dokudan salınan adipokinler, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a) gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını uyarırlar ve inflamasyon markerlarındaki bu artış tip 2 diyabetes mellitus insidansında artış ile korelasyon gösterir (45). Obezite aynı zamanda adiposit dokuya özgü bir protein olan adiponektinin azalmasına neden olur ve adiponektin seviyesindeki azalma insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir (46). Diyabetin en sık semptomları hiperglisemiye bağlı poliüri, polidipsi, noktüri, bulanık görme ve kilo kaybıdır. Ancak hastalar çoğunlukla bu semptomları önemsememekte ve kan glukoz seviyesi yüksekliği tespit edildikten sonra fark etmektedir. Kan glukoz seviyesinin renal eşik olan 180 mg/dl 'yi geçmesi ile glukozüri meydana gelir ve osmotik diürez ile poliüriye ve noktüriye sebep olur. Buna bağlı hipovolemi gelişmesi üzerine ağız kuruluğu ve polidipsi meydana gelir. Daha nadir semptomlar arasında el ve ayaklarda karıncalanma, sık mantar enfeksiyonları, yara iyileşmesinde gecikme gösterilebilir. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalar da tip 1 diyabetes mellitus'a göre oldukça nadiren de olsa diyabetik ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar durum ile tanı alabilirler (47).

2.1.6.3. Gestasyonel diyabetes mellitus

Gestasyonel diyabet, gebelik öncesi belirlenmiş bir diyabet tanısı konulmamış kadınlarda, genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan bir karbonhidrat intoleransıdır. Bu durum, diyabet sıklığının yüksek olduğu toplumlarda daha yaygın olmakla birlikte, genel olarak tüm gebelerin % 2-4'ünde görülür. Gebelik sürecinde, vücutta insülin direnci ve hiperinsülinemi meydana gelir. Maternal hormonel

değişikliklerle birlikte, plasentadan salgılanan bazı hormonlar, insülin direncine neden olan faktörler arasında yer alır. Gebelik sırasında insülin direncini düzeltmek için pankreasın yeterli fonksiyon göstermediği durumlarda, özellikle yatkınlığı olan bazı kadınlarda GDM ortaya çıkar (48).

Gebeliğin 24-28. haftalarında GD tarama testi yapılmalıdır. Bu tarama için 50 gram glukoz kullanılarak oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Eğer 1. saat plazma glukozu 180 mg/dL üzerinde ise, ek tanı testine gerek duyulmaz ve GD tanısı konulmuş olur. Tanı konulan GD vakalarında tedaviye hemen başlanmalıdır. Tarama testinde 1. saat plazma glukozu 140-180 mg/dL arasında olan kadınlara kesin tanı koymak amacıyla 100 gram glukoz içeren 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. 100 gram glukozlu 3 saatlik OGTT'de, 4 kesim noktasından en az 2'sinin aşılması durumunda GD tanısı konulur. Alternatif olarak, GD şüphesi yüksek olan kadınlarda veya hekim tercihine bağlı olarak, doğrudan 75 gram glukoz ile OGTT yapılması TEMD tarafından önermektedir (Tablo 5). Diyet ve egzersize rağmen kan şekerleri yüksek seyreden hastalara, medikal tedavi başlanmalıdır. Medikal tedavide, özellikle insülin tercih edilmelidir (49).

Tablo 5: Gestasyonel diyabet tanı kriterleri

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	**50 g glukozlu test**	-	≥140	-	-
İkinci aşama	**100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)**	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
IADPSG kriterleri	**75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)**	≥92	≥180	≥153	-

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz ile ´mg/dl´ olarak ölçülür.
IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.st plazma glukozu.

2.1.6.4. Diyabetin diğer tipleri MODY

Genç bireylerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet, yani "maturity onset diabetes of the young" (MODY), genellikle şüphelenilen hastalarda genç yaşta (diyabet başlangıç yaşı <25), ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet öyküsü bulunan (otozomal dominant geçişli), normal kilolu, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan bireylerde ortaya çıkar. Temel sorun, insülin salgı mekanizmasındaki bozukluktur ve bu hastalarda

otoantikorlar genellikle negatif sonuç verir. Bu nedenle, kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülinle kontrol sağlanabilir. MODY şüphesi olan hastalar arasında özellikle genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan ve sulfonilüre grubu ilaçlara aşırı yanıt veren bireylerin durumu göz önünde bulundurulmalıdır (50).

2.1.7. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları, diyabete bağlı olarak gelişen mortalite ve morbiditenin önemli sebebleri arasında gösterilmekle beraber, kanser, depresyon, bilişsel bozukluk, fiziksel bozukluk ve tüberküloz gibi hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Diyabetin akut komplikasyonları, kısa zaman diliminde glukoz seviyelerinde dalgalanmalar sonucunda gelişen ve yüksek mortaliteye sahip olup, kronik komplikasyonlar ise kan glukoz seviyesinin uzun dönemde kontrolünün sağlanmaması sonucunda gelişmekle birlikte morbidite ve mortalitenin büyük bir kısmını oluşturur (51,52).

Diyabetin kronik dönem komplikasyonları sonucunda kraniyal ve periferik sinirleri, küçük ve büyük damarları, deri ve gözü etkileyen birçok patolojik değişiklik gelişir. Bu patolojik durumlar son dönem böbrek hastalığı, hipertansiyon, körlük, otonom ve periferik nöropati, alt ekstremite ampütasyonlarına neden olmakla beraber miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylara sebep olmaktadır. Uzun süreli ve düzenli olmayan hipergliseminin karmaşık bir dizi yolaklar üzerinden organ ve hücre hasarına neden olduğu düşünülmekte ve bu hasarın etkilenen hücrelerde gen ekspresyonu değişimine neden olduğu bildirilmektedir (53,54).

Diyabetle ilgili yapılan ve Türkiye'nin de dahil olduğu Discover Çalışması'nda Tip 2 DM'ye bağlı gelişen mikrovasküler komplikasyon oranı %18,8 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada makrovasküler komplikasyonların oranı, %12.7 olarak bulunmuştur. Mikro ve makrovasküler komplikasyonlar da en çok Avrupa ülkelerinde tespit edilmiştir (55).

2.1.7.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları diyabetik acillerden olup tedavi ve takiplerdeki tüm gelişmelere rağmen hala mortalite nedeni olabilmektedir. Akut komplikasyonlar dört ana başlık altında incelenebilir:

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)
- Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzer, iki önemli metabolik bozukluktur. Ön plandaki sorun; DKA'da insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaması ketonemi ve ketonüriye neden olur. Farklı olarak HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez (56).

Diyabetik ketoasidoz: DKA, çoğunlukla tip 1 diyabetli hastalarda görülse de tip 2 diyabetli hastalarda veya gestasyonel diyabeti olanlarda da görülebilir. DKA, tip 1 diyabetli hastaların %20-25'inde hastalığın ilk bulgusu olarak çıkabilir (57). Enfeksiyonlar, serebrovasküler olay, alkol kullanımı, pankreatit, kardiyovasküler olaylar, travma ve karbonhidrat metabolizmasını bozan ilaçlar nedeniyle DKA tetiklenebilir. DKA, diyabetin hızlı tanı ve tedavi gerektiren ciddi bir komplikasyondur. İnsülin eksikliği ve karşıt düzenleyici hormon artışı (glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu ve kortizol) DKA'nın patolojisinde yer almakta olup, insülin/glukagon oranının azalması ile glikojenolizis, glukoneogenez ve karaciğerden keton cisimlerinin oluşumu artmaktadır. Bununla birlikte, kas ve yağ dokusundan aminoasit ve yağ asidi ayrışması artmış, adipositlerden ayrılan serbest yağ asitlerinin lipolizinin artması nedeniyle ketosiz tabloya eklenir. Bunun sonucunda kan pH düşer ve metabolik asidoz gelişir. Asidoza bağlı olarak bulantı ve kusma, letarji, merkezi sinir sistemi depresyonu bulguları ortaya çıkar (58). DKA

tedavisinin amacı; doku perfüzyonu ve buna katkı sağlayan dolaşım volümünü düzenlemektir. DKA tedavisi, serum osmolalitesini ve glukoz seviyesini normal aralıklara getirmek, elektrolit dengesini düzenlemek, keton cisimlerini temizlenmesiyle birlikte kolaylaştırıcı faktörü tedavi etmek üzerine kuruludur. Sıvı ve elektrolit dengesi, hiperglisemininin kontrolü ve beraberinde gelişen hastalıkların tedavisi ile klinik ve laboratuvar bulguların sık aralıklarla takibi DKA tedavisinin temel prensipleridir (59).

Hiperozmolar hiperglisemik durum: HHD'nin son çalışmalarda spesifik bir sendromdan çok metabolik dekompansasyonun bir tarafı olarak geliştiği düşünülmüş olup hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %1'inde tespit edilmiştir. Genellikle 50 yaşın üzerinde görülmekle beraber, vakaların yaklaşık %25-35'i önceden tanı almamış tip 2 diyabet hastalarıdır. Vakaların 1/2'sinde salt HHD vardır. Bununla beraber, 1/3 vakada asidoz (pH <7.30) da söz konusudur (60).

Glukoz düzeyinin >600 mg/dl ve osmolarite nin >320 mOsm/kg ile tanısı koyulmakla beraber, kan glukoz seviyesi ve osmolaritesinin çok yüksek olması, idrar ve plazmada keton ürünlerinin görülmemesi ile kolaylıkla DKA'dan ayırt edilebilir. Vakaların yaklaşık 1/3' ünde asidoz mevcuttur. Ozmolarite ve serum glukoz düzeyinin çok yüksek olması kötü prognoz göstergesidir (61). Hiperosmolar hiperglisemik durumun temel nedeni insülin eksikliği ve sıvı açığı olup, insülinin eksikliği sonucunda gelişen yüksek kan glukoz seviyeleri intravasküler hacmin azalmasına daha çok neden olan osmotik diürezi de tetikler. Ortostatik hipotansiyon, poliüri, mental durum değişikliği, letarji, nöbet ve koman dahil olmak üzere geniş bir yelpazede nörolojik bulgularla seyreder (62).

Hiperozmolar hiperglisemik durumda tedavinin ana kuralları DKA'daki gibidir. HHD hastaları genelde ileri yaş olduğundan dolayı tedavi esnasında gerektiği durumlarda, idrar sondası, nazogastrik aspirasyon ve havayolu desteğine başvurulabilir. Osmolalitenin normal sınırlara çekilmesi ve bilinç durumunun düzelmesi tedavinin başarılı olduğunu gösterir (63).

Gerek DKA gerekse HHD hiperglisemik acil tablolardan olup yönetimi ve tedavisinin sıkı takiple iyi yapılması gerekmektedir. Hipoglisemi, hipokalemi, beyin

ödemi, hiperglisemi gibi birçok komplikasyonlar görülmekle birlikte akut böbrek yetersizliği, yaygın damar içi pıhtılaşma, akciğer ödemi ve pulmoner emboli gibi daha az sıklıkta komplikasyonlar da belirtilmiştir. Tablo 6'da DKA ve HHD karşılaştırılması ile ilgili temel özellikler sunulmuştur (64).

Tablo 6: Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperosmolar durum karşılaştırması

	Diyabetik Ketoasidoz	**Hiperglisemik Hiperosmolar Durum**
Glukoz (mg/dl)	>250	>500
Sodyum(meq/L)	125-135	135-145
Potasyum(meq/L)	3,5-5,5 veya yüksek	3,5-5,5
Arteriyel pH	6,8-7,30	>7,30
Bikarbonat(meq/L)	<15	Normal veya hafif düşük
İdrar Keton	Pozitif	Eser
Serum Keton	Pozitif	Eser
Osmolalite (mosom/L)	300-320	330-380
Anyon açığı (Na+-(Cl- +HCO3-)	Yüksek	Değişken
Mental Durum	Değişken	Genellikle stupor/koma

Laktik Asidoz: Laktik asidoz, dokulara oksijen dağılımının ve kullanımındaki yetersizlikten dolayı kanda laktat düzeyinin arttığı, artmış anyon açıklı ve genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen asidoz tipidir. Oluşan laktik asit, laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Laktat düzeyinin >5 mmol/L (normalde 0.5-1 mmol/I) ve kan pH <7.30 olması tanısaldır. Diyabet hastalarında biguanide bağlı olarak çok az sıklıkta laktik asidoz gelişmesine rağmen, doku hipoksisi, ciddi karaciğer yetersizliği, kalp yetersizliği ve renal fonksiyonların azaldığı durumlarda artmış risk söz konusu olduğundan biguanidler dikkatli kullanılmalıdır (65).

Hipoglisemi: Non-diyabetik bireylerde hipoglisemi tanısı, kan glukoz düzeyinin <50 mg/dl olması, buna bağlı gelişen semptomların olması ve bu semptomların kan glukozunun normal seviyelere gelmesi ile ortadan kalkması şeklinde olan Whipple triadı ile konulmaktadır. Ancak birçok diyabet hastasında kan glukoz seviyesi henüz 50 mg/dl'nin altına inmeden semptom belirmekte ve sıklıkla

tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırının <70 mg/dl olarak kabul edilmesini önermektedir. Yanlışlıkla ya da kasıtlı olarak yüksek doz insülin ya da sekretogog ilaç alımı, insülin duyarlılığının artması, yetersiz beslenme, insülin biyoyararlılığında artış ve alkol kullanımı hipoglisemiyi tetikleyen başlıca faktörlerdir. Düşük kan glukoz seviyelerinde titreme, soğuk terleme, bulantı, çarpıntı, anksiyete gibi adrenarjik sistemin aktivasyonuna bağlı bulgularla birlikte baş dönmesi, konuşmada güçlük, konfüzyon gibi nöroglikopenik belirtiler görülür (66).

2.1.7.2. Kronik Komplikasyonlar

Diyabet hastalarında kronik komplikasyonların gelişiminde uzun süreli kronik hiperglisemi başlıca faktör olup, organ ve hücre hasarındaki mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Kan glukoz seviyesindeki değişkenlik, kronik hiperglisemiye maruz kalma süresi, oksidatif stres, bireyin genetik yatkınlığı, obezite, çevresel faktörler ve diyabet yaşı uzun süreli komplikasyonların gelişiminde etkili faktörlerdir (67). Kronik komplikasyonlar mikrovasküler komplikasyonlar (nöropati, nefropati ve retinopati), makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler damar hastalığı, periferik arter hastalığı gibi) komplikasyonlar olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Kronik komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin önemli sebepleri arasında olup tedavileri maliyetlidir. Yetişkinlerde körlüğün, son dönem böbrek yetersizliğinin, fonksiyon kaybına yol açan nöropatilerin, kardiyak ve serebral hastalıkların başlıca nedenleridir.

Glisemik kontrolün sağlanması ve hastalarda hedeflenen seviyelere getirilmesi, diyabete bağlı gelişen kronik komplikasyonların önlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Sıkı glisemik kontrolün makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisini gösteren 5100'den fazla tip 2 DM hastasının çalışmaya alındığı UKPDS çalışmasında, uzun süreli glisemik kontrol ile sağlanan HbA1c'deki %0.9 luk düşüş ile komplikasyon riskinde anlamlı düşüş olduğu ortaya konmuştur (68).

2.1.7.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler hastalıkların gelişmesinin temelinde diyabette, yaygın ateroskleroz artışı ve endotel hasarının artmasıyla oluşur. Makrovasküler komplikasyonların birçok hastada hiperglisemiden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Makrovasküler komplikasyonların diyabet tanısından önce bozulmuş açlık glukozu ve insülin direncinin olduğu çok erken dönemlerde başladığı gösterilmiştir. Tip 2 DM hastalarında diyabet nedenli ölümlerin %80'i makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle oluşur ve koroner kalp hastalığı bu ölümlerin %60'ından sorumludur (69,70).

Kardiyovasküler Hastalık: Diyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalık (KVH), önemli bir sağlık sorunu olup, özellikle Tip 2 diyabet hastalarında koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), diyabetli hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bir durumdur. ASKVH, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü, angina, inme, serebrovasküler olay, iskemik atak ve periferik arter hastalığı gibi çeşitli klinik olayları içermektedir. Bu sebeple, KVH'nin kontrol altına alınması, erken risk faktörlerinin belirlenmesi ve ASKVH'ye bağlı ölüm ve kalp yetersizliğini önleme çabaları, diyabetli bireylerde makrovasküler komplikasyonların takip ve tedavisinde temel hedeftir (71). Özellikle çoklu risk faktörünün eş zamanlı olarak etkin bir şekilde kontrol edilmesi, bu çabaların başarısını artırarak önemli bir fayda sağlayabilir. Diyabetli hastaların çoğunda kardiyovasküler risk, hipertansiyon, dislipidemi, kötü glisemik kontrol ve obezite sonucu artmıştır (72). Yapılan birçok kapsamlı çalışmada diyabete bağlı komplikasyonların henüz gelişmediği yeni tanı almış diyabet hastalarında, glisemik kontrolün sağlanmasının kardiyovasküler komplikasyon açısından yarar sağladığı görülmekle birlikte; yaşlı, komorbid hastalıkların eşlik ettiği ve yüksek kardiyovasküler riskin olduğu bireylerde glisemik kontrolün sağlanmasına rağmen kardiyovasküler komplikasyonların azalmadığı ve hatta glisemik kontrolün, hipoglisemi sıklığını arttırması nedeniyle kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı ölümleri artırabileceği tespit edilmiştir (73).

Hipertansiyon, kardiyovasküler olaylar açısından en önemli risk faktörü olup Tip 2 diyabetli hastaların %60'ında mevcuttur. Bununla birlikte mikrovasküler komplikasyonlardan diyabetik retinopati ve diyabetik nefropatinin oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Hedef kan basıncı değerinin 2018 ADA kılavuzunda 140/80 mm Hg olması gerektiği belirtilmiş olup, sistolik kan basıncının genç hastalarda 130 mmHg olarak kabul edilebileceği raporlanmıştır. Kardiyovasküler bir diğer risk faktörü dislipidemi olup, diyabet hastalarında serum lipid değerinden bağımsız şekilde yılda bir kez lipid profili ölçümünün yapılması gerekmektedir. Diyabet hastalarında daha önce tespit edilmiş kardiyovasküler hastalık yoksa LDL-kolesterol düzeyinin <100 mg/dl olması hedeflenirken, kardiyovasküler hastalık olması halinde ise lipit düzeyine bakılmadan statin tedavisinin verilmesi önerilmektedir. Yapılan birçok çalışmada statin grubu ilaçların dislipidemi ile birlikte inme ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir. Trigliserit düzeyinin ise 150 mg/dl'nin altında olması hedeflenmelidir (74). Obezite, diyabet tedavisini komplike hale getirerek glisemik hedeflere ulaşılmasını zorlaştırır. Obezite tek başına tip 2 dm' den bağımsız majör kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir (75,76).

Serebrovasküler Hastalık: Serebrovasküler hastalıklar, diyabet hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Bununla beraber diyabetin damar patolojilerine sekonder gelişen Alzheimer ve demans riskinde de artışa neden olur. İnme sıklığı her iki tip diyabette 2-3 kat artmıştır; inme geçiren hastaların prognozu diyabet olmayan hastalara göre daha kötüdür (77). Kronik hiperglisemin oksidatif stresi arttırması, vasküler endotelyal alanda lökosit ve lipoprotein birikimi ve koagülasyon faktörlerini aktive etmesi ile ateroskleroz gelişimine neden olur. Bununla beraber, diyabet hastalarında artan oksidatif stres sonucunda ileri glikolizasyon ürünlerinin katkısıyla vasküler duvarda ekstrasellüler matriks ve kollajen birikimi meydana gelir. Damar duvarında oluşan bu değişikliklerle LDL kolesterolün damar duvarında birikimine ve aterogeneze katkıda bulunur. Ayrıca diğer birçok diyabet hastasında eşlik eden koroner arter hastalığı ve hipertansiyon da serebrovasküler hastalık açısından önemli bir risk oluşturur (78).

Periferik Vasküler Hastalık: Periferik vasküler hastalıklar, diyabetik hastalarda oldukça sık görülen makrovasküler komplikasyonlardır. Komplikasyonların temelinde alt ekstremitelerde ateroskleroza bağlı gelişen tıkanıklık yer almaktadır. Alt ekstremite ampütasyonlarının önemli bir nedeni olan periferik arter hastalığıyla ilgili yapılan çalışmalarda, periferik arter hastalığı gelişen bir diyabet hastasının beş yıllık takiplerde %4 oranında ampütasyon geliştiği bildirilmiştir (79,80). Kan glukoz seviyesinin yüksekliği, yaş, sigara kullanımı, diyabetin süresi, eşlik eden kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol seviyesi, diyabetik retinopati ve periferik nöropatinin varlığı periferik arter hastalığının gelişimi için başlıca risk faktörleridir (81). Diyabet süresince hiperglisemiye bağlı gelişen metabolik durum damar duvarında oluşan aterojenik değişiklikler zemininde orta büyüklükteki arterlerde bazı değişikliklere yol açar. Damar duvarında enflamasyon, vasküler düz kas hücrelerinde disfonksiyon ve trombosit fonksiyon bozukluğu ile endotel disfonksiyona neden olmaktadır. Bu durum periferik arter hastalığı gelişiminin başlıca mekanizmasıdır. Periferik nabızların zayıf palpe edilmesi veya hiç palpe edilmemesi ve intermittan kladikasyo en sık görülen periferik arter hastalığı bulgularıdır (82). Periferik arter hastalığı, bacak ve uyluk ağrısının eşlik ettiği intermittan kladikasyodan, Charcot eklemine, doku kaybı ve gangrene kadar ilerleyen ve diyabetik ayak olarak nitelendirilen geniş formlara sahiptir. Komplikasyonun en kötü sonucu ekstremitelerin ampütasyon riskini arttıran ve ileri formda gelişen kritik ekstremite iskemisidir.

Diyabetik hastalarda gelişen periferik arter hastalığın %75'i asemptomatik olması periferik arter hastalığı tanısının geç konulmasına neden olmaktadır. Periferik arter hastalığı ve diyabetik periferik nöropati, diyabetik ayak gelişiminde en önemli risk faktörleridir. Amputasyon riski periferik arter hastalığına eşlik eden diyabetik ayak hastalarında oldukça artmıştır (83,84).

Diyabetik ayak, morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi bir komplikasyon olmakla birlikte diyabet hastalarının hayat kalitesini bozan ve maliyeti yüksek sorunlardan biridir. Hastalık sürecinin en önemli sorunlarından birisi de diyabetik ayak hastalarının hastaneye sık yatırılması ve yatış sürelerinin uzamasıyla birlikte takip ve tedavinin oldukça maliyetli olmasıdır (85). Tüm alt ekstremite

amputasyonlarının yarısından sorumlu olan diyabetik ayak, kontrolü zor olan ve multidisipliner tedavi yaklaşımı gereksinimi olan önemli bir süreçtir. Diyabetik ayak multifaktöriyel nedenlere bağlı gelişir. Diyabete bağlı gelişen otonom ve motor defisitler, diyabetik periferik nöropati ve eşlik eden periferik arter hastalığıyla birlikte ayağın maruz kaldığı mikro ve makrotravmalar diyabetik ayak gelişimine zemin hazırlayan başlıca faktörlerdir. Diyabetik ayak nedeniyle ampütasyona maruz kalan hastaların yaklaşık yarısının, ilk ampütasyonu takip eden beş yıl içinde ikinci ampütasyon ihtiyaçları doğmaktadır. Ampütasyondan sonrasındaki beş yıl içinde ise hastaların yarısı hayatını kaybetmektedir (86,87).

Diyabet hastalarında diyabetik nöro-osteo-artropati olarak adlandırılan, nöropatik kemik kırıkları ile eklem deformasyonunu içeren ve diyabetin en tahrip edici ayak komplikasyonlarından birisi de Charcot ayağıdır. Genellikle ağrısız, şiş, eritemli, sıcak ve ayağın mediyal kemerinin çöktüğü ve altında geniş çaplı ülserlerin meydana geldiği, eklem deformitesi ve hareket kısıtlılığıyla gelen diyabetik hastada Charcot ayağı akla gelmelidir (88).

2.1.7.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati: Diyabetik nefropati, glomerül içi arteriyollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile ortaya çıkan ve diyabetik böbrek hastalığı olarak adlandırılan diyabetin önemli bir mikrovasküler komplikasyonudur. Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli nedenlerinden biri olup, proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarındaki progresif azalmayla karakterizedir. Diyabetik nefropati, erişkin yaşlardaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir (89).

Genetik faktörler, metabolik faktörler, kronik inflamasyon, hemodinamik faktörlerle birlikte kronik inflamasyon, oksidatif stres artışı ile vitamin D ve eritropoietin eksikliği ile bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin diyabetik nefropatinin patogenezinde rol olduğu düşünülmektedir (90). ABD'de rutin dializ tedavisi alan hastaların %40'ında neden olarak diyabetik nefropati tespit edilmiş olup, ülkemizdeki 2009 verileri ışığında diyaliz hastalarının yaklaşık %35'inde başlıca

nedenin diyabet olduğu gösterilmiştir (91). Her iki tip diyabet için tüm mikroalbüminüri ve makroalbüminüri prevalansı yaklaşık %30-35 arasındadır (92).

Albuminüri, diyabetik nefropatinin en erken belirtisi olup, üç veya altı aylık dönemlerde idrarda bakılan üç ölçümden ikisi veya daha fazlasında albümin düzeyinin >300 mg/24 saat olması ile tanı konulur (93). Diyabetik nefropatinin erken dönemini tespit etmek için albuminüri ile GFR önemli parametrelerdir. Albuminüri taramasında, albümin/kreatinin oranı sabah ilk idrarda bakılmalı ve idrar analizinde albümin/kreatinin oranının <30 mg/gr olarak sonuçlanması normal, >30 mg/gr'dan yüksek sonuçlanması ise yüksek albümin atılımı olarak yorumlanmalıdır. Albumin/kreatinin oranının 3 ile 6 aylık süre içerisinde yapılan üç idrar örneğinden en az ikisinin anormal olması albuminüri için tanısaldır. Daha önceki terminolojide albuminüri, normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olarak kategorize edilmekteydi. Diyabetik nefropatinin taraması tip 1 diyabetli hastalarda diyabet başlangıcından 5 yıl sonra, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anından itibaren yapılması gerekmektedir. Diyabetik bir hastanın her vizitinde tam idrar tahlili yapılmalı, albümin/kreatinin oranı tanı anında ve sonraki zamanda yılda bir defa, kronik böbrek hastalığının olması halinde ise 3-6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Albumin/kreatinin oranıyla birlikte GFR bakılmalıdır. GFR aynı şekilde albümin/kreatinin oranı gibi tanı anında ve sonra yılda bir defa bakılmalı, GFR'nin <60 ml/dk/1.73 m2 olması halinde akut böbrek hastalığının dışlanması amacıyla bir hafta sonra ölçüm tekrarlanmalıdır. Hastanın kronik böbrek hastalığına sahip olması halinde ise GFR ölçümleri 3 ile 6 ayda bir defa bakılmalıdır. Kontrolsüz hipertansiyon, hipovolemi, üriner infeksiyon, yoğun fiziksel aktivite, hipertermi, belirgin hiperglisemi ve dekompanse kalp yetersizliği gibi komorbideteler varlığında GFR ve albuminürinin yanıltıcı düşük seviyelerde tespit edilmesi halinde, bu klinik durumların regülasyonuna kadar olan sürede diyabetik nefropati tarama testleri yanıltıcı olabileceğinden dolayı yapılmamalıdır (94).

Diyabetik nefropati 5 evrede incelenmekte olup, bu evreler böbrek hasarı patolojisine ve GFR'ye göre kategorize edilmiştir. Başlangıç evresinde glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve böbrek kan akımı artmış olup böbrekler hipertrofik görünümdedir. Sessiz dönem olarak tanımlanan ve yaklaşık 15 yıl süren ikinci

evrede ise böbrek hipertofisi devam etmekle birlikte GFR yüksekliği mevcuttur. Bu evrelerde kan basıncı normal, albuminüri ise normal seviyelerde izlenir. Üçüncü evre diyabetin başlangıcından ortalama 6 ile 15 yıl arasında gelişir ve mikroalbüminürik evre olarak tanımlanır. İdrarda tespit edilen albümin miktarı 24 saatte 30-300 mg ve albuminüri sürekli devam eder. GFR'nin değişken seviyelerde olduğu bu evrede ACE veya ARB gibi antihipertansif ajan kullanılması, protein kısıtlaması ileri evrelere olan progresyonu geciktirir. Dördüncü evrede GFR azalır, albuminüri artar ve glomerüler sklerozun gelişebildiği aşikar nefropati evresi başlar. Son evrede ise hakim olan tabloda hipertansiyon aşikar hale gelir, böbrek fonksiyonları progrese kötüleşir, üre ve kreatinin seviyelerinin arttığı son dönem böbrek yetersizliği gelişir. Bu evrede hemodiyaliz tedavisi endikedir (95).

Diyabetli hastalarda gelişen kronik böbrek yetersizliği, tipik olarak idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere dayanarak belirlenen böbrek hasarıyla değerlendirilir. Bu değerlendirme sonucunda hastanın böbrek fonksiyonu, Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) evrelerine göre sınıflandırılır (96).

1.Evre: eGFR ≥90 ml/dk/1.73 m2 (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

2.Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m2 ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

3.Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m2 ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

4.Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m2 ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

5.Evre: eGFR <15 ml/dk/1.73 m2 veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Diyabetik nefropatinin progresyonunu azaltmada hiperglisemin kontrol altına alınması, kan basıncı kontrolü, lipit düşürücü tedavi ve beslenme önemli rol almaktadır. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastalarda nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması gereklidir.

Diyabet tedavisinde kullanılan bazı ajanların hiperglisemin kontrol edilmesinin yanı sıra renal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu antidiyabetik ilaçlardan SGLT2-İ grubu ve GLP-1 RA grubundaki bazı ajanlar diyabetik nefropatiyi yavaşlatmak amacıyla verilebilir. SGLT2 inhibitörleri proteinüri varlığında ve eGFR'nin >15 ml/dk/1.73 m2 olduğu bireylerde böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatma amacına yönelik önerilir. Ancak, bu ilaçların glisemi regülasyonu üzerindeki etkilerinin eGFR <45 ml/dk/1.73 m2 olduğunda azaldığı bilinmelidir. Renal hasarın azaltılması ve renal koruma için kullanılan diğer ajan olan GLP-1 reseptör agonistlerinin ise eGFR 15 ml/dk/1.73 m2'ye dek doz ayarına ihtiyaç olmadan kullanımları mümkündür.

Diyabetik nefropatiye sahip olan bireylerin lipid düşürücü tedavisi göz ardı edilmemelidir. Ancak, diyaliz tedavisi alan hastalarda yeni bir lipid düşürücü tedaviye başlamak için yeterli kanıt bulunmadığından, bu hastalara yeni bir lipid düşürücü tedavi başlatılması önerilmemektedir. Diyalize başladıklarında lipid düşürücü tedavi alan hastalar, tedavilerine devam etmelidirler. Ayrıca, diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerin günlük protein alımı kontrol altında tutulmalı ve ideal olarak 0.8 gr/kg/gün ile sınırlandırılmalıdır (97).

Diyabetik Nöropati: Diyabetik nöropati, diğer nöropati nedenleri dışlandıktan sonra, diyabetik hastalarda periferik sinir disfonksiyonuna bağlı semptomların veya belirtilerin bulunmasıyla tanı konur. Diyabetin en yaygın kronik komplikasyonlarından biridir. Diyabetik nöropati, somatik ve otonom bileşenleri değişik derecelerde etkileyen karmaşık bir patofizyolojiye sahip heterojen bir hastalıktır. Motor, duysal ve otonom lifleri etkileyebilir, geniş bir klinik yelpazede klinik ve subklinik seyir izleyebilir. Distal simetrik duyusal polinöropati, özellikle alt ekstremitelerde yaygın olarak görülen bir sinir hasarı tipidir. Bu durum, enfeksiyonlar ve dolaşım problemleriyle birlikle en önemli ayak ampütasyonu nedenlerindendir (98).

Diyabetik nöropati, diyabet hastalarında çok fazla morbidite ve mortaliteye yol açan bir komplikasyondur. Non-travmatik ampütasyonların yaklaşık %50-75'inden sorumlu olup, gelişmiş ülkelerde en sık görülen nöropati tipidir. Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %8'inin tanı anında periferik nöropatiye sahip olduğu

tespit edilmiştir, tanıdan sonraki 10 yıllık süreçte bu oran %40'lara kadar yükselmektedir. Tip 1 diyabet hastalarında, tanının konulmasını takiben genellikle ortalama 5 yıl sonra nöropatik belirtiler ortaya çıkmaya başlar (99,100).

Diyabetik nöropati tanısında öykü ve fizik muayene önemli bir yer tutmaktadır, ancak hastaya ait klinik bulgularının yanı sıra morfolojik ve elektrofizyolojik tetkiklerle, kantitatif sensorial testlerin yapılması da önemlidir. Hastaların fizik muayene bulguları, klinik şikayetleri, elektrofizyolojik inceleme ve kantitatif sensorial testlerinden en az ikisi mevcut olduğunda nöropati tanısı konabilir (101). Diyabetik nöropatiyi teşhis etmek için birkaç farklı test bulunmaktadır. Bunlar arasında LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), PAIN DETECT, VAS (Visual Analogue Scale), Michigan Nöropati Tarama Sorgusu (Michigan Neuropathy Screening Instrument), DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) gibi yöntemler bulunmaktadır (102). Tip 1 diyabet hastalarında tanı aldıktan sonraki beşinci yılda, tip 2 diyabet hastalarında ise diyabetin tanısı konulduğu zamanda diyabetik nöropati açısından taramaya başlanmalı ve bu tarama yılda bir defa tekrarlanmalıdır (103).

Sürekli yüksek glukoz seviyeleri, oksidatif stres, vasküler yetersizlik, nörotropizim defekti ve otoimmün ilişkili sinir hasarı, diyabetik nöropatinin gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerdir. Ayrıca, alkol ve sigara kullanımı ile böbrek yetersizliği de nöropatinin oluşmasına ve ilerlemesine katkı sağlamaktadır (104,105).

Diyabetik nöropati, periferik distal polinöropati, mononöropati (fokal nöropati) ve otonom nöropati olarak görülebilir. Motor ve duysal polinöropati simetrik veya asimetrik olarak ortaya çıkabilir. Distal simetrik periferik polinöropati, en yaygın görülen türdür ve genellikle alt ekstremitelerde his kaybı, karıncalanma, yanma hissi, güçsüzlük, motor fonksiyonlarda azalma ve ağrı gibi semptomlarla kendini gösterir. "Eldiven-çorap" tarzında tutulum tipiktir (106). Polinöropatideki periferik duyu kaybıyla birlikte, diyabete bağlı gelişen mikro ve makrovasküler vasküler değişiklikler, periferik doku hasarının artmasına ve non-travmatik amputasyonların başlıca sebebi olan doku nekrozu ve iyileşmeyen ülserlerin oluşmasına neden olabilir (107).

Mononöropati, kraniyal mononöropati (3., 4., 6., 7. kafa sinirlerini tutan), periferik mononöropati (ulnar, median, peroneal sinirleri tutan), radiküler nöropati (torakal ve abdominal bölgedeki sinir köklerini tutan) ve pleksopati (brakiyal ile lumbosakral pleksusları etkileyen) olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Mononöropati genellikle hızlı, ani başlayan ve birkaç hafta veya ay içinde kendiliğinden düzelme eğiliminde olan bir durumdur.

Otonom nöropatinin tespiti açısından diyabetik hastaların belirti ve bulguları dikkatlice sorgulanmalıdır. İstirahat halinde artmış kalp atışı, ortostatik hipotansiyon, mide hareketlerinin yavaşlaması, ishal veya kabızlık, ereksiyon problemleri, idrar kaçırma sorunları, düşük kan şekeri belirtilerinin fark edilmemesi, sessiz MI, ani kalp durması ve terleme miktarında değişiklik gibi otonom sinir sistemi hasarının işaretleri bulunabilir (108).

Diyabetik nöropatinin yönetiminde erken dönemdeki ana strateji, kan şekeri seviyelerinin kontrol altında tutulmasıdır. Semptomları olan hastalarda ise, amitriptilin, nortriptilin, imipramin gibi antidepresanlar; gabapentin, karbamazepin, pregabalin gibi antikonvülsanlar; duloksetin ve alfa-lipoik asit gibi ilaçlar tedavide kullanılabilmektedir (109). Diyabetik nöropati tedavisinde olumlu sonuçların elde edilmesi için tanının hızlı ve doğru şekilde konulması gerekmektedir. Nöropatik ağrı, diyabetik nöropatinin belirgin bir semptomudur ve özellikle kardiyak otonom nöropatide bu semptomlar daha belirgindir. Semptomların hafifletilmesi, hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Bu nedenle, semptomatik tedavilerin uygulanması önemlidir. Diyabetik nöropatide etkinliği en çok kanıtlanan ajan alfa-lipoik asittir. ALA, ağrıyı azaltmasıyla birlikte antioksidan etkileri nedeniyle oksidatif stresi azalttığı ve altta yatan patolojiyi iyileştirdiği gösterilmiştir (110).

2.1.8. Diyabetik Retinopati

2.1.8.1. Tanım

Diyabetik retinopati, kronik hiperglisemi nedeniyle meydana gelen, ilerleyici, retinanın prekapiller arteriyollerini, kapillerini ve venüllerini etkileyen, mikrovasküler sızıntı ve tıkanıklıkla seyreden, retinada yapısal ve fonksiyonel

değişikliklere neden olan nörovasküler mikroanjiopati ve nöropati hastalığı tablosudur.

2.1.8.2. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Diyabetik retinopati, diyabetin en sık mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, gelişmiş ülkelerde yetişkin yaş grubunda görme kaybının en önemli başlıca nedenidir (111,112). Yapılan çalışmalarda yirmi yıllık Tip 1 DM hastalarının hemen hemen hepsinde, Tip 2 DM hastalarının insülin alanların %80'inde ve insülin tedavisi dışında ilaç alanların ise yaklaşık yarısında bir dereceye kadar retinopati geliştiği gösterilmiştir (113,114).

Diyabetik retinopati başlıca proliferatif retinopati ve nonproliferatif retinopati olarak iki ana gruba ayrılır. 2010 Yılına ait dünya çapındaki veriler diyabet tanısı alan yaklaşık 285 milyon kişinin üçte birinden fazlasında diyabetik retinopatiye ait belirtiler olduğu bildirilmiştir; bu hastaların üçte birinde görme kaybına yol açan diyabetik retinopatinin şiddetli non-proliferatif DR (NPDR), proliferatif DR (PDR) veya diyabetik maküla ödemi gibi hasarlara sahip olduğunu göstermiştir (115). Diyabetin prevalansının artmaya devam etmesi, özellikle gelişmiş ülkelerde körlüğe neden olan en önemli etken olmaya devam edeceği düşünülmektedir (116,117).

Diyabet göze ait birçok farklı etkilere neden olsa da, en yaygın ve en ciddi komplikasyonu diyabetik retinopatidir (118). Diyabetik retinopati göz hasarı ve görme bozuklukları dışında, mortaliteye neden olan inme, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıkların riskini risk faktörlerinden bağımsız şekilde arttırmaktadır (119). Yapılan çalışmalarda 40 yaş üzerindeki erişkin diyabet hastalarında diyabetik retinopatinin yaygınlık oranı dünyada %34,6 (93 milyon) ABD de ise %28,5(4,2 milyon) olarak tespit edilmiştir. DRP'nin dünya çapındaki önemli halk sağlığı yükü, mevcut diyabet bakımı standartlarının ötesinde sürekli olarak yeni yaklaşımlar araştırmanın önemini vurgulamaktadır (120,121). Ülkemizde diyabetik retinopatinin prevalansı ise sırasıyla Tip 1 DM ve Tip 2 DM bireylerinde %20,2 ve %21,3 olarak bulunmuştur (122).

HbA1c yüksekliği, hiperlipidemi, gebelik, uyku apne sendromu nefropati gelişimi ve hipertansiyonun yanısıra diyabet süresi, yaş, etnik köken ve genetik

yatkınlık gibi modifiye edilemeyen ve diyabetik retinopatiye neden olan başlıca risk faktörleridir (123,124). Wisconsin diyabetik retinopati epidemiyolojik çalışmasında en önemli risk faktörün diyabet yaşı olduğu tespit edilmiştir. DRP insidansının iki yıldan daha az süreli tip 1 DM hastalarında % 2, on beş yıldan uzun süreli hastalarda ise % 98 olduğu gösterilmiştir. Tip 2 DM bireylerinde ise, retinopati insidansı beş yıllık zaman diliminde % 20, onbeş yıllık diyabet yaşında ise % 80'e kadar yükseldiği tespit edilmiştir (125). Kan şekerinin sıkı regülasyonu ve kan basıncının uygun seviyelerde kontrolü DRP gelişimini azaltır ve retinopatinin progresyonunu yavaşlatmaktadır. Makula ödemi hiperlipidemiyle ilişkilendirilmiş olup, kan lipit seviyelerin düşürülmesiyle sert eksudaların gerilediği tespit edilmiştir. Diyabetik retinopati özellikle Tip 2 DM hastalarında, diyabete bağlı diğer mikrovasküler komplikasyonlardan bağımsız bir şekilde morbidite ve mortalite riskini anlamlı şekilde arttırmaktadır (126,127).

2.1.8.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi

Retinada arteriyollerin, venüllerin ve kapillerlerin etkilendiği anjiopati ve nöropati hastalığı olan diyabetik retinopatinin patolojisinde ilk olarak gerçekleşen olay otonom sinir sistemi tarafından düzenlenen retinal kan akımı regülasyonunun bozulmasıdır. Retinal kan akımı, ortalama kan basıncının yaklaşık %40 kadar yükselmesine kadar genellikle değişmemektedir. Diyabetin neden olduğu akut hiperglisemi durumunda, özellikle glikasyon, protein kinaz C ve poliol yolları gibi, dokularda aktive olan bazı metabolik yollar, uzun süreli kronik hiperglisemi durumunda sürekli olarak aktive kalır. Bu durum, vasküler oksidatif stresin başlamasına yol açar ve sonuç olarak vasküler oto-regülasyon mekanizmalarının bozulmasına katkıda bulunur (128).

Adaptif mekanizma ile gelişen vazodilatasyonun ardından retinal kan akımının artmasıyla birlikte vasküler duvarda oluşan gerilim damarlardan vazoaktif maddelerin (nitrik oksit, endotelin, prostaglandin-I 2) salınmasına neden olur. Kapiller geçirgenliği arttıran vazoaktif maddelerin salınımı ile vasküler permeabilite artışı olur ve buna kapiller yatakta sızıntı eşlik eder. Süregelen kronik hiperglisemide anjiogenezde etkili faktörlerden VEGF ve IGF-1 gibi sitokinlerin salınımı uyarılır.

Bu durum, diyabetik maküler ödemin oluşumuna ve diyabetik retinopatinin proliferatif aşamaya ilerlemesine yol açar (129,130).

Her aşamada kronik bir inflamasyonun varlığı, diyabetik retinopatinin gelişiminde en önemli etkenlerden biridir (131). Klinik bulguların ortaya çıkmasından önce gerçekleşen ilk süreç, lökositlerin vasküler endotele yapışması ve lökostazdır (132). Lökostaz sonucunda vasküler endotel hasarlanması meydana gelir ve bu durum kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olur (133). Endotel hücreleri etrafında bulunan esneklik özelliğine sahip olan perisit hücreleri azalmaya başlar, vasküler kapiller hasarın gelişmesiyle endotel proliferasyonun artışı, bazal membranın kalınlaşması ve perisit hücrelerin kaybı neticesinde damar lümeni daralmasıyla birlikte, eritrosit ve trombosit agregasyonunda artış meydana gelir. Vasküler trombozlar oluştuğunda damarlarda genişleme meydana gelir ve retina bariyeri hasar gördüğünde, genişleyen damarlardan plazma proteinleri ve diğer bileşenler ekstrasellüler alana sızar. Hiperglisemiye bağlı olarak kan viskozitesindeki artış, retinada belirli noktalarda kapiller tıkanıklıklara, vasküler geçirgenlikte artışa ve sıvı sızıntılarına yol açar (134).

Diyabetik bir hastada daha sonra retina perisit hücrelerin kaybı, endotel hücrelerin apoptoza uğraması, kapiller bazal membranın kalınlaşması ve mikroanevrizmaların oluşması meydana gelir. Klinik olarak ilk değişiklik mikroanevrizmaların oluşmasıyla karşımıza çıkar (135,136). Bu anatomik değişikliklerle beraber gerçekleşen endotel bütünlüğün kaybı, retinanın kılcal damarlarında ve arteriyollerde mikrotrombozlara neden olur ve bunun sonucunda retinal iskemi meydana gelir. Oluşan bu tabloya IGF-1, PDGF, VEGF ve FGF gibi anjiyogenetik faktörlerin salınma süreci eşlik eder. Bu patolojik inflamasyon sürecinde rol alan birçok faktör mevcuttur. Uzun süreli yüksek kan şekeri seviyelerine bağlı olarak hücre içinde biriken sorbitol, oksidatif stresin artmasına, çeşitli protein kinaz C izoformlarının aşırı aktive olmasına ve glutatyon ürünlerin birikimine neden olarak bu sürecin gelişiminde önemli bir rol oynar. İlerleyen süreçte bunu kapiller endotelinde proliferasyon, perisit hücrelerin kaybı ve bazal membranın kalınlaşması sonucunda gelişen kapiller geçirgenlik artışı ve endotel hasarı takip eder. Anjiyogeneze katkı sağlayan anjiyogenetik faktörlerin salınması

retinal iskeminin artmasıyla orantılı şekilde artmaya devam eder. Oluşan neovaskülarizasyon fibröz dokunun proliferasyonuna neden olmakla birlikte retinada traksiyon ve dekolman oluşmasına neden olur. Kronik hiperglisemi diyabetik retinopatinin gelişmesinde önemli faktör olmasına rağmen, bazen şiddetli hiperglisemide minimal retinopati bulguları görülür ve diğer yandan sıkı bir glukoz regülasyonuna rağmen retinopati kısa sürede progrese olabilmektedir. Bu süreçlerde retinopatinin şiddetini genetik faktörlerin etkilediği de düşünülmektedir (137).

Hiperglisemi: Hiperglisemi, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde en önemli faktördür. Bir araştırma, hipergliseminin genetik faktörlerle birlikte çevresel etmenlerle birlikte vücutta biyokimyasal değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Bu biyokimyasal değişikliklerle tetiklenen metabolik yollar ve yıkım ürünlerinin organ ve dokularda fonksiyonel hasara neden olduğu gösterilmiştir (138). Hipergliseminin neden olduğu vasküler hasarda, bir dizi metabolik yolak etkili olmaktadır. Bunlar arasında en önemlileri şunlardır: poliol yolu, ileri glikasyon ürünlerinin birikimi, protein kinaz C yolu ve heksozamin yoludur (139).

Hipergliseminin yaptığı ilk patolojik süreç retinal damarlarda dilatasyon ve kan akımında değişikliktir. Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesiyle kapiller duvarda yer alan perisit hücrelerin apoptozisi artar ve perisit kaybı meydana gelir. Diyabetik retinopatinin en erken belirtilerinden biri olan mikroanevrizmalar, perisit hücrelerinin kaybı sonucunda gelişmektedir. Bununla birlikte retinopatinin oluşmasında perisit kaybının yanısıra, bazal membran kalınlaşması ve endotel hücrelerin apoptozisinin de rolü vardır. Endotel ve perisit hücrelerin apoptozis ile kaybı, kapillerde okluzyon ve iskemiye neden olmaktadır. Retinal iskemi ve hipoksi, hipoksi inducible faktör 1 (HIF1) adı verilen bir proteinin salınımını tetikler. Bu durum, VEGF'nin artan üretimine ve aktivasyonuna yol açar. Vasküler endotelyal growth faktör, PDRP progresyonunda anahtar rol alan en önemli faktördür. VEGF, vasküler permeabiliteyi artırarak ve mitojen aktive protein (MAP) aktivasyonunu tetikleyerek endotel hücrelerinin çoğalmasına yol açar (140).

Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemi sonucunda glukoz ve fruktoz ile protein, lipit ve nükleik asitlerin serbest amino grupları arasında enzimatik olmayan kompleks bileşikler meydana gelir. Bu bileşikler ileri glikasyon ürünleridir. Bu

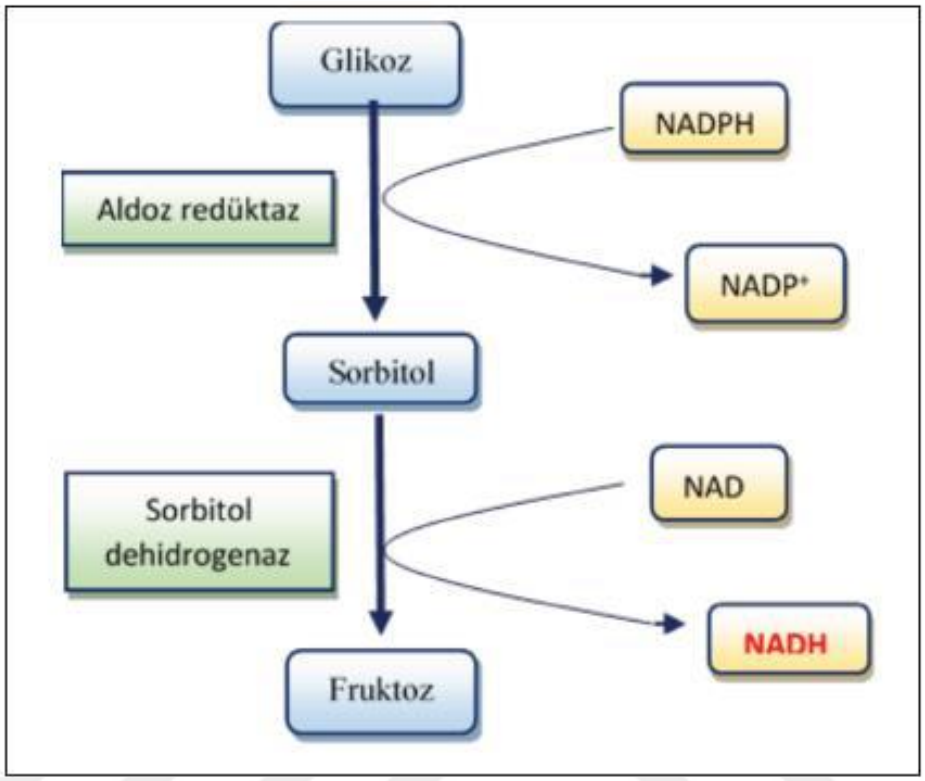
komplekslerle oluşan oksidasyon tepkimeleri neticesinde ileri glikasyon son ürünleri (AGE) adı verilen maddeler oluşur (141). AGE'ler bazal membranlar, hücresel reseptörler ve damar duvarında yer alan proteinlerle çapraz bağlar kurarak yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarlar. Aynı zamanda vasküler endotelde yer alan reseptörlerine (RAGE- Receptor for AGE) bağlanarak oksidatif hasarın tetiklenmesine pro-inflamatuar sitokin ve VEGF' ün salınmasına neden olurlar. Oluşan enflamatuar süreç, endotelyal hücre geçirgenliğinin artmasıyla beraber kan-retina bariyerinin bozulmasını ve vasküler sızıntıların oluşması sebep olur. Perisit hücrelerinde biriken AGE'ler perisitlerin kaybına, bazal membranda ise kalınlaşmaya neden olurlar. Ayrıca oksidatif hasarın artışına yol açarak perisitlerin programlı ölümüne ve endotel hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkileri ortadan kaldırarak anjiyogenezin oluşmasına neden olurlar (142).

Tip 2 Diyabetli hastalarda invaziv olmayan cilt otofloresan yöntemiyle AGE seviyeleri ölçülmüş ve diyabetik retinopatinin evreleriyle arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Bazı araştırıcılar tarafından, diyabetin prognoz tayininde hemoglobin A1c'ye göre daha erken bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür (143).

Sorbitol yolağı: Glukoz, retina hücrelerinde heksokinaz tarafından işlenir. Diyabet hastalarında hücre içerisinde olan yüksek glukoz seviyeleri nedeniyle heksokinaz doygunluğuna bağlı olarak glukozun işlenmesi sorbitol (poliol) yoluna doğru kayar (Şekil 1) (144). Böylelikle glukoz metabolizmasında polyol yolağı aktive olur (145, 146). Glukoz, aldoz reduktaz enzimi tarafından NADPH ile birlikte sorbitole dönüştürülür, bu da glukoz metabolizmasındaki ilk ve hız kısıtlayıcı adımdır. Oluşan sorbitol, NAD kofaktörüyle aktive olan sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza metabolize edilir (147). Polyol yolunun sonucu olarak fruktoz, AGE yapısını oluşturan fruktoz-3-fosfata ve 3-deoksiglukoza dönüşür (148,149).

Sorbitolun bir diğer etkisi, birikim yaptığı hücrede hücre dışına çıkamadığı için oluşan osmotik gradyent ile hücrede apoptoza neden olmasıdır. Sorbitol dehidrogenaz aktivitesinin artması sonucunda reaktif oksidatif radikallerin (ROS) ortaya çıkarken bir yandan aldoz redüktaz aktivitesi ile de NADPH tüketimi artar. Azalan NADPH glutatyon redüktaz aktivitesinin azalmasına ve ROS'un indirgenmiş

formuna (etkisiz hali) dönüşümünün yavaşlamasına neden olur. Sonuç olarak, hücrelerde biriken reaktif oksidatif ürünlerin etkisi ile sitotoksisite gelişir (150).



Şekil 1: Sorbitol (poliol) yolu

Protein kinaz C yolağı: Protein kinaz C yolağının, diyabetik retinopatinin patolojisinde önemli rol alan başlıca mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Süregelen yüksek kan glukoz seviyeleri, PKC yolağının aktivasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin (ROS) birikimiyle birlikte diaçilgliserol sentezinin artışına yol açar. DRP patogenezinde PKC-α, -β, -δ ve –ε gibi birçok farklı protein kinaz c izoformları rol alır (151,152). PKC yolunun aktivasyonuyla birlikte endotel hücrelerin geçirgenliğinde artış meydana gelir. Öte yandan nitrik oksitin biyoyararlılığını değiştirerek, prostaglandin üretiminin azalmasına, VEGF ekspresyonunun artışına ve endotel hasarına katkı sağlayan tromboksan ve endotelin-1 gibi maddelerin üretimine neden olur (153). Bunlardan en bilineni PKC-β formu olup, nitrik oksit, endotelin-1 ve VEGF salınımı ile retinal damarlarda permeabiliteye neden olduğu ve kan akımında azalmayla beraber makula ödeminde rol aldığı gösterilmiştir (154).

Hekzosamin yolağı: Son zamanlarda yapılan hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda, diyabet hastalarının retina dokusunda heksozamin içeriğinin arttığı, heksozamin yolağının yüksek glukoz seviyesiyle aktive edilmesi sonucunda, insülin direnci, diyabetik vasküler komplikasyonlar ve büyüme faktörlerinin sentezinin artış gösterdiği kanıtlanmıştır (155). Glukoz heksozamin yolağına kaydığında, glukozamin ve N-asetilglukozamin 6-fosfata izomerlerine dönüşür. N-asetilglukozamin proteoglikan, glikolipit ve glikoproteinlerin yapısına katılır (156). Glukozamin, heksokinaz enzimi tarafından fosforile edilerek doğrudan glukozamin 6-fosfata ve UDP-GlcNAc'a dönüşür. Böylelikle, hücre içi faktörlerin posttranskripsiyon modifikasyonuna yönelik bir substrata dönüşmesini sağlanmış olur (157).

Hiperglisemi durumunda yükselen glikoz seviyeleri, artan reaktif oksijen türleri üretimine neden olur. Bu durum, gliserol-3-fosfat dehidrojenaz aktivitesini inhibe eder ve heksozamin yolu boyunca glikolitik ürünlerin geçişine izin verir. Heksozamin yolaklarında artan aktivite sonucunda üretilen yüksek glukozamin seviyeleri, hidrojen peroksit üretiminde bir artışa neden olur. Böylelikle heksozamin yolağı, hiperglisemide ROS'un toksik etki ve hasarına aracılık etmiş olur. Artan oksidasyon, vasküler permeabilitede artışa, endotelde yapısal ve fonksiyonel değişiklikle birlikte anjiyogenezin artışına neden olmaktadır. GPDH'nin inhibisyonuyla birlikte, AGE yol aktivitesinde artış gözlemlenir, bu da retinal oksidatif stresinin artmasına neden olur. (158).

Kronik inflamasyon: Diyabetik retinopatinin patogenezinde inflamasyonun yeri oldukça önemlidir. Diyabetik retinopatide kronik olarak devam eden düşük derecede bir inflamasyon olduğu ispatlanmıştır. İnflamasyonun erken evresinde meydana gelen ilk değişiklik lökositlerin adherensinde artış olmasıdır. Bunu takip eden süreçte artmış lökosit aktivasyonu ve atraksiyonuyla bunları düzenleyen kemokin salınımın artması takip eder. Kemokin ve sitokinlerin diyabetik retinopatinin inflamasyon patolojisinde anahtar rolleri vardır. Bunların arasında, monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa (MIP-1α) ve MIP-1beta gibi kemokinler yer alır ve bu kemokinlerin yüksek seviyelerde bulunduğu saptanmıştır. TNF-α, IL-6, IL-8 ve IL-1ß gibi inflamatuar sitokinlerin de

düzeyinde artış söz konusudur. Ayrıca DRP şiddeti ile bunların seviyesi arasında korelasyon olduğu görülmüştür (159). Bazı araştırmalar, diyabetik hastaların retinasında ve intravitreal sıvılarında çeşitli proinflamatuar sitokinlerin seviyelerinin arttığını göstermiştir. Bu sitokinler arasında TNF-α, IL-8 ve IL-2 reseptörü düzeyleri gibi faktörler bulunmaktadır. Ayrıca, bu çalışmalar diyabetik retinopati progresyonu ile bu sitokin seviyeleri arasında bir korelasyon olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca, bazı çalışmalarda retinal üretilen IL-12 düzeyi ile DRP gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (160).

Diyabetik retinopatideki retinal inflamasyonun başlamasına ve artmasına katkıda bulunan olayın, retinal glial hücre disfonksiyonu olduğu öne sürülmüştür (161). Retina hemostazını koruyan ve yapısal destek sağlamada rol alan başlıca hücreler, retinadaki astrositler, Müller hücreleri ve glial hücrelerdir. Uzun süreli hiperglisemik etki ile, TNF-α, IL-6, MCP-1 ve VEGF sekresyonunun artışı mikroglia hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Aktivasyonla gerçekleşen inflamasyon tablosuna müller hücreleri ve astrositler de dahil olup, proinflamatuvar sitokinler üretiminin artışına ve inflamasyon yanıtının daha da artmasına neden olur (162). Diyabetik retinopatiye sahip hastalarda, vitreus sıvısında CCL2, CCL5, CXCL8 ve CXCL10 gibi kemokinlerin yüksek seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca lökosit aktivasyonu ve adhezyon moleküllerindeki artışın DRP progresyonu ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir (163).

Retinal nörodejenerasyon: Diyabetik retinopatinin oluşmasında rol alan mikrovasküler olayların yanı sıra nörodejenerasyonun da önemli etken olduğu birçok çalışmalarda gösterilmiştir (164). Bazı otoriteler tarafından yapılan çalışmalar sonucunda, ADA'nın diyabetik retinopatiyi, retinada yer alan birçok farklı hücre tipleri arasındaki ilişkinin progresif olarak bozulmasıyla karakterize, dokuya özgü nörovasküler bir komplikasyon olarak tanımlamasına neden olmuştur (165).

Nörovasküler ünite (NVÜ) olarak adlandırılan yapı, farklı nöral hücre tipleri (ganglion hücreleri, amakrin hücreleri, horizontal ve bipolar hücreler), glial hücrelerden (Müller hücreleri ve astrositler), bağışıklık hücrelerinden (mikroglia ve perivasküler makrofajlar) ve vasküler hücrelerden oluşmaktadır (endotelyal hücreler ve perisitler) (166). Nörovasküler üniteyi oluşturan bu hücreler birbirleri ile yakın

iletişim halinde olup, metabolik süreç doğrultusunda kan akışını dinamik olarak düzenlemesini sağlarken aynı zamanda kan-retina bariyerinin bütünlüğünü korunmasına katkıda bulunurlar. Diyabetik retinopatinin patogenezinde NVÜ'nin yapısal değişikliği ve bozukluğu önemli bir süreçtir (167).

Nöroglial hücre hasarı ve disfonksiyonun oksidatif ve inflamatuar süreci tetikleyerek mikrovasküler disfonksiyona neden olduğu, böylelikle diyabetik retinopatinin oluşmasında anahtar rol aldığı düşünülmektedir (168). Diyabetik nöropati ile ilgili yapılan birçok deneysel model ve diyabetik donörlerin retinasında, nöroglial dejenerasyonun mikroanjiopatiden daha önce oluştuğu gözlemlenmiştir (169,170). Gliosis, proinflamatuar sitokinlerin aşırı ekspresyonu ve KRB işlev bozukluğu ile sonuçlanır. Sağlıklı metabolik durumda, mikroglialar ilişkili oldukları diğer nöron ve hücrelerle bağlantı kurarak, hasara uğramış hücre parçalarının fagositoz yoluyla uzaklaştırılmasını ve böylelikle nöronal ağın korunmasını sağlarlar. Diyabet hastalarında olan hiperglisemi ve bunun neden olduğu oksidatif hasar mekanizması mikrogliaların aşırı reaktif hale gelmesine neden olur. Reaktif mikroglialar hücrelerden proinflamatuar sitokinler ve kemokinler salınır ve bu da kronik inflamasyona ve kan retina bariyerinin bozulmasının yanısıra kronik inflamasyonun oluşmasına neden olur (171).

Çok sayıda çalışma erken nöronal apoptoz sonucunda oluşan retinal nörodejenerasyon ile ilişkili görsel sinyalde değişiklikler olduğunu tespit etmiştir. Optik sinirin retinal ganglion hücrelerinde, diğer retina hücrelerinden daha yüksek bir oranda apoptoz ve dejenerasyon meydana gelir (172). Kontrast duyarlılığının bozulması ve renkli görme dahil olmak üzere görme kalitesindeki azalma bu değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (173).

Bu hücrelerdeki değişikliklere ek olarak, son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetik hastalarda oluşan oksidatif stresin, endotel hücrelerinin yanı sıra fotoreseptörler tarafından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Fotoreseptör kaynaklı oksidatif stres, diyabetik retinada vasküler disfonksiyona neden olan ve DR nin patolojisinde önemli bir yeri olan inflamatuar süreç ile ilişkilendirilmiştir. Proinflamatuar proteinlerin üretilmesi, lökositlerde ve endotelde TNF-a üretimini

uyaran inflamatuar sitokinlerin salınması ve endotel hücrelerinin lökosit aracılı endotel hücre ölümü bu inflamasyonun başlıca aktörleridir (174).

Mikrotrombozis: Retinal kapillerin tıkanıklığına ve vasküler sızıntıya neden olan retinopatinin patolojisinde rol alan etkenlerden birisi de mikrotrombozdur. Klinik olarak DRP tespit edilmeden önce görülen erken değişikliklerden birisi de, vasküler permeabilite artışına bağlı retinal damarlarda olan lökosit adezyonudur. Mikrotromboz sonucunda oluşan retinal endotel bütünlüğünün bozulması retina da iskemiye ve IGF-1, PDGF, FGF, VEGF sitokinleriyle, kemokinlerin salınmasına neden olmaktadır.

Büyüme Faktörleri: Büyüme Faktörleri, anjiogenezde önemli rol oynayan ve perfüzyon sorunu olan dokulara yeni damar oluşumuna katkı sağlayan komşu vasküler yapılardan salgılanan ajanlardır. Bu yeni damar oluşumunda IGF-1 ve VEGF' nin birlikte etkileşimiyle, yeni vasküler yapıların sağlandığına dair kanıtların olduğu birçok çalışma mevcuttur (175). VEGF ve IGF-1' in yanı sıra eritropoetin nin de retinal anjiogenezise katkıda bulunduğu gösterilmiştir. PDR'si olan 73 diyabetik hasta ile diyabetik olmayan 71 hastanın karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmada, diyabetik hastaların vitröz sıvısında VEGF ve eritropoein düzeylerinin diyabetik olmayanlardan çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (176).

Pıhtılaşma sistemindeki değişiklikler: Diyabetiklerin pıhtılaşma sürecinde bazı değişiklikler görülür. Von Willebrand (VWF), fibrinojen ve tromboksan A2 (TXA2) seviyelerinde artış görülürken, doku plazminojen aktivatör (TPA) aktivitesi azalır. TXA2 ve VWF artışının artmasına, trombositlerin adezyonuna ve eritrositlerin agregasyonuna neden olmaktadır. Sorbitolün dönüşümü sırasında NADPH'nin tüketimi ve kardiyovasküler disfonksiyona bağlı olarak endotel hasarı sonucu prostaglandin I2 sentezi azalır. Buna karşılık TXA2'nin artışı nedeniyle damarlarda vazospazm meydana gelir ve kan yoğunluğunun artışıyla birlikte iskeminin ağırlaşmasına neden olur (177,178).

VEGF: Anjiogenezis, proanjiojenik faktörler ve antianjiogenik faktörler arasında bir denge olduğu ve birçok faktörün etkilediği kompleks bir süreçtir. Bu süreç, dokulara oksijen ve besin maddelerinin taşınmasında oldukça önemlidir.

Anahtar rolü olan VEGF ve VEGF reseptör sistemi, angiogenezinin temel düzenleyicileridir. VEGF-A ise asıl rol alan başlıca faktördür (179). VEGF-A'nın başlıca kaynakları, retinal gangliyon hücreleri, müller hücreleri ve retinal pigment epitel hücreleridir. Yüksek afiniteli VEGF reseptörleri retinal endotel ve perisit hücreler üzerinde tanımlanmıştır. Gözdeki vasküler sistem, anjiyogenezin temel mekanizmalarıyla kontrol edilir ve bu süreç, yeni kapiller damarların oluşumunu başlatmak için bir dizi morfogenetik olayla tetiklenebilir (180). Bu dokulardaki VEGF-A düzeyleri ile anjiogenezis arasında oldukça anlamlı bir ilişki mevcuttur (181). Bunun dışında, VEGF-A'nın vasküler geçirgenliği arttırması, diyabetik retinopatide maküla ödeminin gelişmesine neden olur. VEGF'nin neden olduğu kapiller permeabilite artışı, lökosit nedenli endotel hasarı, fenestra oluşumu, sıkı bağlantıların ayrışması ve transselüler geçirgenlik aracılığıyla gerçekleşir. VEGF düzeyi ve etkileme süresinin kan-retina bariyerinin bozulması için, neovaskülarizasyondan daha az seviyede gerekli olduğu gösterilmiştir (182,183).

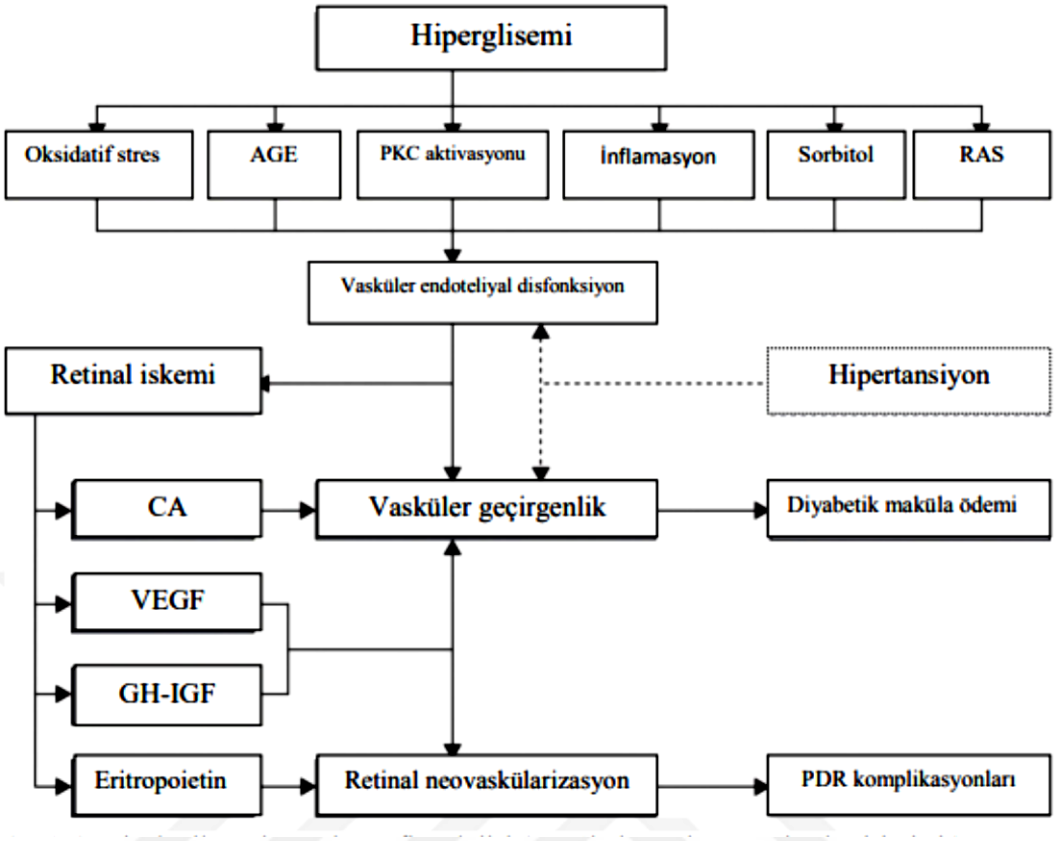
Retinal iskemi sonucunda oluşan doku hipoksi, HIF-1 üretimini indükler ve artan VEGF'nin oküler dokuda neovaskülarizasyonun kilit bir düzenleyicisi olmasını sağlar (184,185). Hipoksiyle oluşan HIF-1 artışı ve VEGF'nin indüksiyonu; anjiyogenik indükleyiciler, anjiogenez süreci ve anjiogenetik inhibitör faktörler tarafından kontrol edilirler (186). Funatsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diyabetik retinopatinin şiddeti ile intravitreal VEGF ve endostatin düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (187).

Genetik faktörler: Retinopatinin ciddiyetini etkileyen faktörlerden birisi de genetik durumdur. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması'nda 372 hasta (467'sinin birinci derece akrabası diyabetik) incelenmiş ve bu hastalardaki retinopatisi olan akrabalarda, retinopatisi olmayana akrabalara göre ciddi retinopati sıklığının üç kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (188). Genetik faktörlerin retinopati gelişimini nasıl etkileyebileceği ait bilgiler net anlaşılmamakla beraber, araştırmalar bazı etnik gruplarda retinopati prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. T2DM'li 105 hastayı içeren bir çalışmada hastaların dört yıllık takipleri sonunda siyahi bireylerin %50'sinde, beyaz bireylerin ise yaklaşık %19'unda diyabetik retinopati saptanmıştır. Ayrıca bu farklılığın HbA1c değerleri, sistolik kan

basıncı veya cinsiyet gibi diğer faktörlerden bağımsız olduğu belirlenmiştir (189). Veterans Affairs Diabetes Trial'e göre, Hispanik ve Afrika kökenli Amerikalıların şiddetli ve orta retinopati prevalansı, hispanik olmayan beyazlardan daha yüksektir. Bu oranlar sırasıyla %36, %29 ve %22 olarak belirlenmiştir (190).

Diyabetik retinopatide tarama: Tip 1 diyabetli bireylerde, retinopati taraması, tanının konulmasından itibaren 5 yıl sonra başlayarak yılda bir kez gerçekleştirilmelidir. Hastalığı erken yaşta gelişen bireylerde ise, tarama puberte döneminden veya 15 yaşından sonra yılda bir kez gerçekleştirilmelidir (191). Tip 2 diyabet tanısı alan bireyler için retinopati taraması ilk tanı anında başlamalıdır. Retinopatisi olmayan hastalarda yılda bir kez, erken evre retinopatisi olanlarda da yılda bir kez kontrol önerilmektedir. İleri evre retinopatisi olan hastalarda ise kontrol sıklığı 3-6 ayda bir kez olarak yapılmalıdır. İlk tanı anındaki muayane bulgularının normal olması halinde, bir yıl sonra yeniden değerlendirilmesi, bir yıl sonraki bulguların normal olmasıyla takip sıklığının iki yılda bir kez olarak planlanması gerekir.

Diyabetik hastalar arasında hamile olan veya hamilelik planlayanlar için detaylı bir göz dibi muayenesi önemlidir. Gebeler her trimesterde retinopati açısından incelenmeli ve retinopati derecesine bağlı olarak doğum sonrası en az bir yıl boyunca izlenmelidir (192).



Şekil 2: Diyabetik retinopati patofizyolojisi (193)

2.1.8.4. Diyabetik Retinopatinin Klinik Bulguları ve Sınıflaması

Diyabetik retinopatinin erken döneminde kliniğe yansıyan birçok patolojik değişiklik tespit edilir. Bunlar arasında başlıcaları; mikroanevrizmalar, sert eksudalar, nokta veya leke şeklinde retinal kanamalar, pamuk yünü lekeleri ve retina içi mikrovasküler anomaliler (IRMA) yer almaktadır. Mikroanevrizmalar ve nokta şeklinde olan retinal kanamalar, vasküler yapı bütünlüğünü koruyan ve destekleyen perisit hücreleriyle, endotel hücrelerin hasarı nedeniyle ortaya çıkan kapiller balonlaşma tarzında gelişir ve bunlar fundusta küçük lezyonlar olarak tespit edilir. Mikroanevrizma ve kanamadan oluşan vasküler sıvı sızıntısı, yeniden emildiğinde retinada lipoproteinden oluşan sert eksudalar olarak tanımlanan lokalize ödemle sonuçlanır. Öte yandan leke kanamaları, tıkalı kılcal damarların oklüzyonundan kaynaklanır. Genellikle aksoplazmik akışın bozulması ve nöronların lokalize olarak enfarktüsüne neden olan pamuk yünü lekeleriyle birlikte tespit edilebilir. İskemi alanların olduğu dokuda büyük kalibreli kıvrımlı damarlar olarak görünen IRMA'lar, vasküler yeniden şekillenme girişiminin olduğunu gösterirler (194). Kapiller non

perfüzyon, retinal iskemi diyabetik retinopatinin şiddeti arttıkça, proanjiogenik sitokinlerin salınımı sonucunda ortaya çıkar. Proanjiyogenik sitokinlerin uyarılması intraretinal ve intravitreal patolojik yeni damar oluşumuna neden olur. Neovaskülarizasyon sıklıkla retinanın yüzeyinde, perfüze olan ile olmayan retina tabakası arasında meydana gelen, iç limitan membrandan vitreus tabakasına doğru nüfuz eden ve vasküler sızıntı nedeniyle vitreus kanamasına yol açan karmaşık bir süreçtir. Tekrarlayan vitreus kanamaları sonrasında gliozis ve fibrovasküler skar oluşumu meydana gelir. Oluşan bu fibröz doku, traksiyonel retina dekolmanı ve ani görme kaybına neden olan başlıca etkendir (195,196).

Günümüzde diyabetik retinopatiyi sınıflandırmak için kabul edilen yöntem, "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS) grubu tarafından geliştirilen modifiye Airlie House sınıflaması ve fundus görünüm evrelemesidir. DRP'nin evrelendirilmesinde ETDRS altın standart olarak kabul edilmektedir. ETDRS'ye göre diyabetik retinopati, nonproliferatif DRP ve proliferatif DRP olarak iki gruba ayrılır. Nonproliferatif DRP ise kendi içinde hafif, orta, şiddetli olarak üç gruba ayrılır. Proliferatif DRP ise erken ve yüksek riskli olarak iki alt grubu içerir (197,198). DRP'li hastalarda görme kaybının en yaygın nedeni kan retina bariyerinin yapısal ve fonksiyonel hasarıyla ortaya çıkan nöral retina dokusunda vasküler sızıntılar sonucunda oluşan diyabetik maküler ödemdir (199,200).

Klinik olarak diyabetik retinopati tanısında, dilate edilmiş pupillaların indirekt oftalmoskop ile değerlendirilmesi gereklidir. Yapılan fundus değerlendirmesinde retinopatinin varlığı halinde proliferatif ve non-proliferatif olarak bölümlere ayrılır. Oftalmoskopi, Optik Koherens Tomografi (OKT), Fundus Floresein Anjiografisi (FFA), Retina Kalınlık Analizörü (RTA) ile Fundus Fotoğraflaması tanı ve takipte kullanılan başlıca yöntemlerdir.

Klinikte sıklıkla kullanılan ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2020'de yayımladığı kılavuzda geçen; Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makuler Ödem Hastalığı Şiddet Ölçekleri Çalışması'na göre fundusa ait bulgular eşliğinde diyabetik retinopati 5 alt başlıkta sınıflandırılmıştır.

1. Retinopati olmayan fundus

2. Hafif nonproliferatif diyabetik retinopati: Sadece mikroanevrizmalar seyrek halde görülür.

3. Orta derecede nonproliferatif diyabetik retinopati: Mikroanevrizmaların sıklığı ve yaygınlığı artmıştır. Mikroanevrizmalara ek olarak, yaygın retinal hemorajiler, iki kadrandan az venöz boncuklanma, yumuşak eksuda, hafif intraretinal mikrovasküler anomaliler(İRMA) görülür. Şiddetli nonproliferatif retinopati bulguları gözlenmez.

4. Ağır derece nonproliferatif diyabetik retinopati: Aşağıdaki bulguların herhangi birinin olması tanı koydurur.

-4 kadranın her birinde 20'den fazla intraretinal kanamalar;

-2 veya daha çok kadranda venöz boncuklanma;

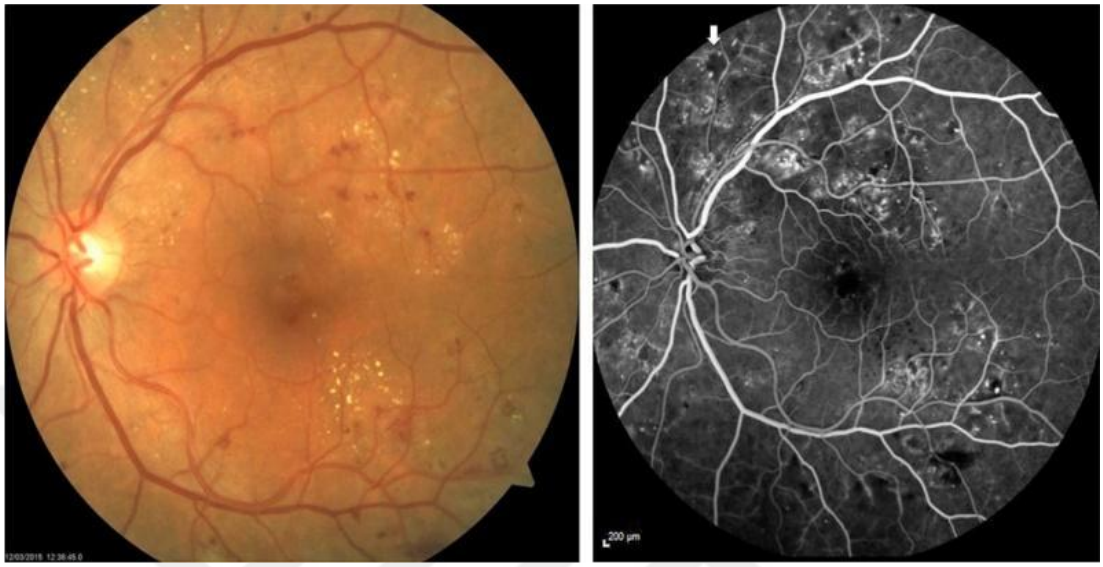
-1 veya daha çok kadranda belirgin intraretinal mikrovasküler anormallikler olması ve proliferatif retinopati belirtisine rastlanılmamasıdır.

5. Proliferatif diyabetik retinopati: Neovaskülarizasyon, vitreus kanaması ya da preretinal kanamalardan herhangi birinin olmasıdır. Klinik olarak önemli makula ödemi ise makula merkezinden 500 μm alan içinde retina kalınlaşması ve/veya sert eksuda bulunması şeklinde tanımlanmıştır (201,202).

A-) Nonproliferatif Diyabetik Retinopati: NPDRP hastaların genellikle asemptomatik olduğu ve retinopatinin proliferatif evresinin henüz başlamadığı dönemdir. Maküla ödeminin olmaması halinde bu evrede hastaların görme keskinliği genellikle korunmuştur. Bu dönem değişik derecelerde hafif, orta, şiddetli olmak üzere 4 evreyi içermektedir (203).

NPDR'de öncelikle posterior retina ve makulada, yumuşak eksudalar (atılmış pamuk görüntüsü), sert eksudalar, internal hemoraji, mikroanevrizmalar, retinal venlerde yer yer olan segmental genişleme ve kapiller oklüzyon gibi bulgular görülmektedir. Sıklıkla bu dönemdeki görme kaybı maküler ödem nedeniyle oluşur. Hafif, orta, ağır olarak yapılan sınıflandırmadaki amaç; proliferatif retinopatiye

ilerleme riskini belirlemektir. Hafif ve orta NPDR'nin 1 yıl içinde PDR'ye progresyon riski %5 ile %15 arasında iken, ileri ağır NPDR'nin ise 1 yıl içinde %52 ile %75 arasında progresyon riski mevcuttur (204).

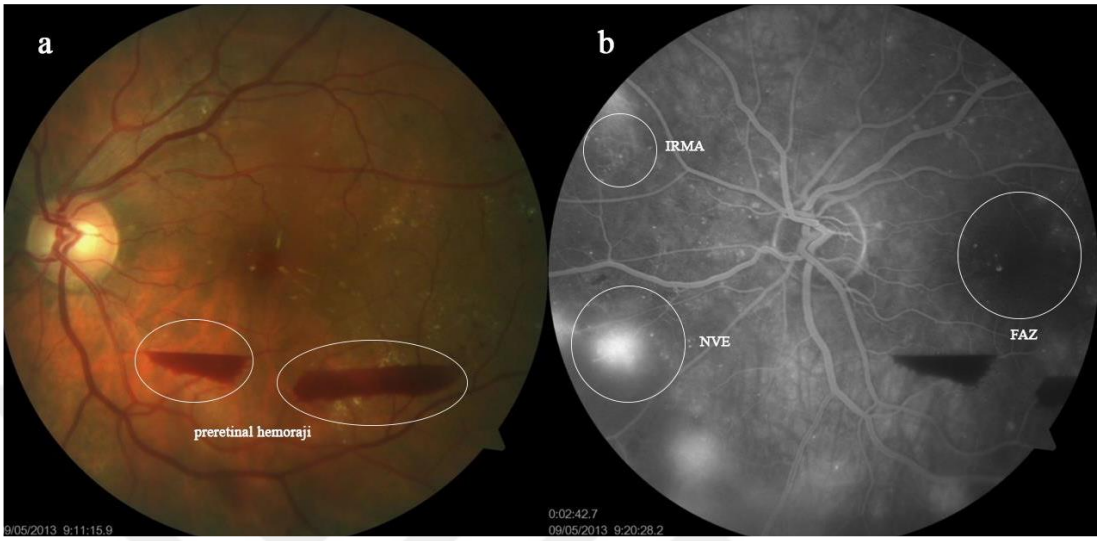


Resim 1: Diyabetik retinada NPDR lezyonları; Sol gözün renkli fundus fotoğrafında, diyabetik retinada NPDR lezyonlarına işaret eden bulgular gözlemleniyor (solda). Bu bulgular arasında retina kanamaları, mikroanevrizmalar ve sert eksüdasyonlar yer alıyor. Sağ taraftaki görüntüdeki FFA'da ise mikroanevrizmalar daha belirgin olarak görülüyor (beyaz ok, sağda) (205).

B-) Proliferatif Diyabetik Retinopati: Proliferatif retinopatide NPDRP bulgularının yanı sıra retina ve optik disk üzerinde gelişen fibrovasküler proliferasyonlarla, iris ve iridokorneal bölgede oluşan yeni damar oluşumu gözlemlenir. Gelişen bu patolojilere bağlı olarak göz kaybedilebilir. Erken ve yüksek riskli olmak üzere kendi içinde 2 gruba ayrılır.

Proliferatif retinopatide meydana gelen neovaskülarizasyona bağlı olarak vitreus içi ve retina çevresinde kanama alanları sonucunda fibrozis ve traksiyonel retina dekolmanı meydana gelir. Akut görme kaybı, anormal damar oluşumu sürecinde vitreus içine akut kanama durumunda gerçekleşebilir. Tedavisiz ve müdahele edilmeyen yüksek riskli proliferatif retinopatili hastaların yaklaşık % 60’ nın, 5 yıl içinde görme yetisini kaybetme riski vardır (206). Hastaların çoğunlukla büyük bir bölümü ileri evrelere kadar asemptomatik seyreder ve tedavinin geç olmasına sebep olur. Bundan dolayı hastaların tip 1 diyabette tanı anından sonra 5.

yıldan itibaren, tip 2 diyabette ise tanı anından itibaren taranması oldukça önemlidir. Ayrıntılı ve düzenli yapılan göz muayenesi glisemik kontrol kadar önem arzetmektedir.



Resim 2: PDR'da fundus görünümü incelendiğinde, sol tarafta renkli fundus fotoğrafında ve sağ tarafta aynı hastanın FFA görüntüsünde retinal hemorajiler, yeni damar oluşumu ve retinal sızıntılar görülebilmektedir. FFA görüntüsünde IRMA (intraretinal mikrovasküler anomali), NVE (neovaskülarizasyon elsewhere) ve FAZ (foveal avasküler zon) gibi belirtiler bulunmaktadır (207).

2.1.8.5. Diyabetik Retinopatide Korunma ve Tedavi Yöntemleri

Obezite ve fiziksel inaktivite, diyabetik hastalarda diyabetin progresyonu ve komplikasyonlarıyla mücadelede değiştirilebilir risk faktörleri arasında bulunur. DM'nin en sık görülen komplikasyonu, önlenebilir körlüğün en sık nedeni ve aynı zamanda diyabetin en sık komplikasyonlarından birisi olan diyabetik retinopatinin erken evrelerinde yapılan yaşam tarzı değişiklikleri, retinopatinin progresyonunu durdurmada veya geciktirmede oldukça önemlidir. Yaşam biçimi değişikliğinin temelinde sıkı glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü yatmaktadır. Retinopati tanılı bu hastalarda açlık kan glikoz seviyesinin 110 mg/dL'nin altında, HbA1c'nin ise %6,5'in altında, arteriyel kan basınçlarının da 130/85 mmHg altında olması önerilmektedir (208). Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Denemesi'nin yaptığı bir çalışmasında sıkı glisemik regülasyona sahip hastalarla, kontrolsüz glukoz seviyelerine sahip hastaların olduğu tip 1 diyabetik hastalar, 9 yıl boyunca takip

edilmiş ve kan şekerinin kontrol altına alındığı grupta, makula ödemi insidansında yaklaşık %29, DMÖ için fokal lazer tedavi ihtiyacının ise yaklaşık %50 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (209).

Tip 2 diyabetli hastalarla yapılan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında; sıkı kan şekeri kontrolüne sahip diyabetik hastaların 10 yıllık takiplerinde lazer tedavisine %29 oranında daha az ihtiyaç duydukları tespit edilmiştir (210). Bununla birlikte, diyabetik makula ödemine sahip hastalar 8 yıl boyunca takip edilmiş, ortalama kan basınçlarında sistolik basıncın 10 mmHg, diastolik basıncın ise 5 mmHg düşüşüyle, lazer tedavi ihtiyacının %35 oranında azaldığı gösterilmiştir (211).

Diyabetik retinopatinin en etkili tedavisi, retinopati risk faktörlerini tespit etmek ve gelişmesini önlemektir. Her iki diyabet tipinde de (tip 1 ve tip 2) sıkı glisemik kontrol, retinopatinin gelişimini belirgin olarak azaltan en önemli etkendir. Ancak glisemik kontrolün sağlandıktan sonraki ilk 6-12 ay içinde paradoksal olarak diyabetik retinopatinin geçici olarak kötüleşebildiği unutulmamalıdır. Sıkı glisemik kontrol, kan basıncı regülasyonun yanı sıra lipit seviyesinin regülasyonu ve sigara kullanılmaması retinopatinin tedavisinde olumlu katkı sağlamaktadır. Lipid profilinin bozuk olduğu hastalarda retinopatinin daha kötü seyrettiği ve progresyonun artması nedeniyle önemli risk oluşturduğu gösterilmiştir. Retinopatili hastalarda fenofibratın PPAR-alfa agonisti olarak etki gösterdiği ve retinopati ilerlemesini yavaşlattığı belirlenmiştir. Bu nedenle, retinopati olan hastalarda statinlerle birlikte tedaviye fenofibratların eklenmesi önerilebilir (212). Bazı hastalarda gebelikte süresince retinopatinin kötüleşebileceği unutulmamalıdır.

Gözün immünolojik olarak iç ve dış kan-retina bariyeri tarafından korunuyor olması, uygulanan topikal tedavilerin etki etmelerini zorlaştırmakta ve bu nedenle tedavinin güç bir hal olmasına neden olmaktadır. Glisemik regülasyon, kan basıncı ve serum kolesterol seviyesinin kontrol altında olmasına ek olarak, diyabetik retinopati için çeşitli göz içi tedaviler uygulanmaktadır. Bu tedaviler arasında intravitreal kortikosteroidler, intravitreal anti-VEGF ajanları, lazer fotokoagülasyondan, cerrahi işlemlere kadar ve sistemik olarak geniş etkiye sahip birçok yöntem yer almaktadır. Bevacizumab, aflibercept, ranibizumab gibi anti-

VEGF ajanları makule ödeminde etkili olurken, DPR'si olan hastalarda panretinal lazer fotokoagülasyonun görme kaybı riskini azaltmada daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (213). Panretinal fotokoagülasyon genellikle yüksek riskli ve ağır dereceli diyabetik retinopatide primer tedavide kullanılır. Fotokagülasyonun vitreus içi kanamada etkisiz olması durumunda ise vitrektomi uygulanması gerekebilir. Proliferatif diyabetik retinopatide VEGF inhibitörlerinin yanısıra, intravitreal glukokortikoid ajanlarda medikal tedavide oldukça etkilidir.

2.2. FRAKTALKİN (CX3CL1)

Kemokinler, inflamatuar hücrelerin kemotaksisini sağlayan ve hücreler arasında sinyal yolağını etkileyen sitokin ailesi üyesi, küçük moleküllü proteinlerdir. Bu nedenle, kemokinlerin ve reseptörlerinin, aterosklerozdan maligniteye kadar olan geniş bir yelpazedeki inflamatuar hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Gerek kemokinlerin gerekse reseptörlerinin bu hastalıklarda rol almaları, tanı ve tedavisinde hedef alınarak yeni ajanların geliştirmesi için çalışmalar yapılmaktadır (214).

Hücre adezyonu, hücre proliferasyonu, T ve B hücre maturasyonu, anjiogenez ve proinflamatuar gen ekspresyonu gibi birçok biyolojik olayda önemli rol alan kemokinler, immün bozukluk, infeksiyon ve inflamatuar süreçlerle birlikte hücre dengesinin bozulduğu durumlarda ekspresyon ve reseptör değişikliği göstermektedir (215).

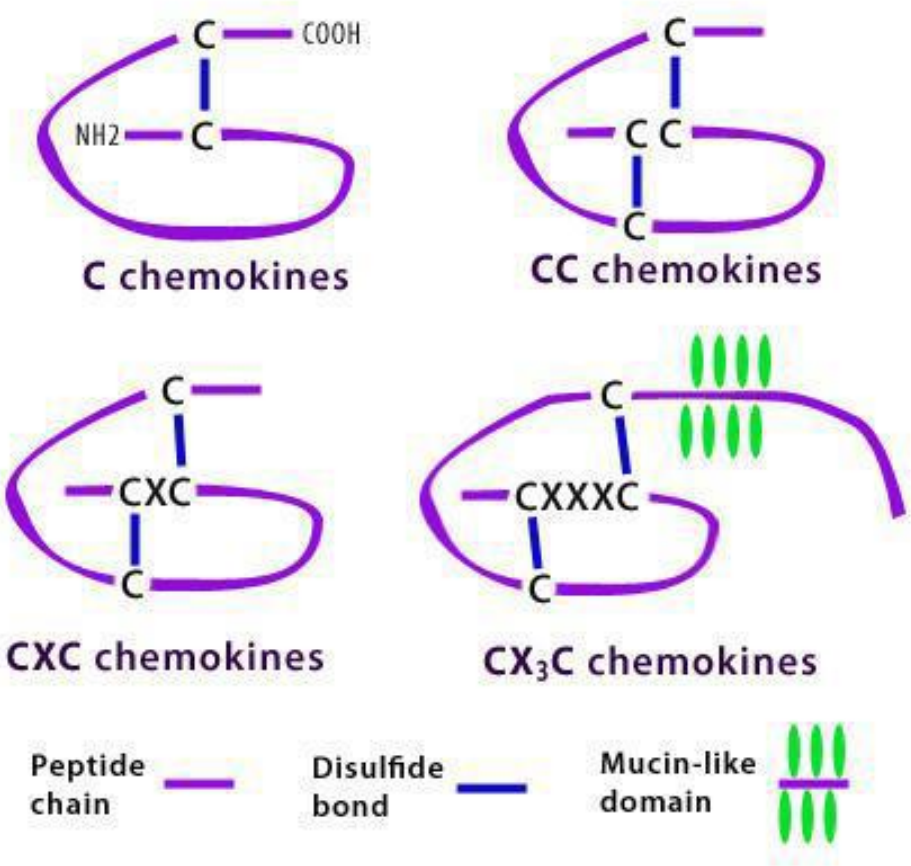
İnsanlarda bilinen birçok kemokin ve kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Küçük moleküllü, 8-10 kDa ağırlığında olan kemokin proteinleri, inflamasyonda rol alan hücreler üzerindeki kemotaktik etkisine göre tanımlanmışlardır. Amino ucuna yakın konumlandırılan sistein bölgesine bağlı olarak, kemokinler genellikle C, CC, CXC ve CX3C olmak üzere dört ana alt gruba ayrılır. Bu gruplar, hücre yüzeyinde bulunan G-protein ile ilişkili reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (216).

1- C kemokinler: N terminal ucunda tek sistein bulunan kemokinlerdir.

2- CC kemokinler: N-terminal ucunda iki sistein artığı içeren (Cysteine - Cysteine) veya beta (β) kemokinlerdir.

3- CXC kemokinler: N terminal ucunda iki sistein artığı arasında bir adet aminoasit bulunduran (Cysteine - X amino acid - Cysteine) veya alfa (α) kemokinlerdir.

4- CXXXC kemokinler: N terminal ucunda bulunan ilk iki sistein arasında üç adet aminoasit yer alan kemokinlerdir.



Şekil 3: N terminal uçlarındaki sistein rezidülerinin yerleşim yerlerine göre kemokin grupları

Tablo 7: Kemokin reseptörleri ve bulunduğu hücreler (217)

Reseptör	Aminoasit	Ligand	Hücresel Dağılım
XCR1 (GPR5)	333	Lymphotactin	T, B, NK
CXCR1(IL8RA)	350	IL8, GCP-2	N,M,T,NK,Bs,Ms,En
CXCR2(IL8RB)	355	IL8,GRO-α,GRO-β NAP-2,ENA-78,GCP-2	N,M,T,NK,Ms,As,Nn,En
CXCR3	368	IP-10,Mlg,I-TAC	Aktive T hücreleri
CXCR4 (LESTR,FUSİN)	352	SDF-1α,SDF-1ß	Miyeloid,T,B,Ep,En,DC
CXCR5(BLR1)	372	BCA-1	B
CX3CR1(V28)	355	Fractalkine	NK,M,T
CCR1	355	RANTES,MIP-1α, HCC-1,MCP-2,MCP-3	N,M,T,NK,B,Ms,As,Nn
CCR2A	374	MCP-1,MCP-3,MCP-4	M
CCR2B	380	MCP-1,MCP-2,MCP-3,MCP-4	M,T,B,Bs
CCR3	355	Eotaxin,Eotaxin-2,Eotaxin-3 RANTES,MCP-2,3,4,MIP-5	Eo,Bs,T
CCR4	380	TARC,MDC	T,P
CCR5(ChemR13)	352	RANTES,MIP-1α,MIP-1β,MCP-2	T,M,MQ,DC
CCR6 (STRL22,DRY-6, GPR-CY4,CKR-L3)	374	MIP-3α	T,B,DC
CCR7(BRL2,EBI1)	378	MIP-38,6C-kine	T,B,DC
CCR8 (TER1,CKR-L1)	355	I-309	M,Timus
CCR9 (GPR-9-6)	369	TECK	T,Timus
D6(CCR107)	384	MCP-1,MCP-3	plasenta,karaciğer
DARC(Duffy antijen)	338	IL-8,GRO-α,RANTES,MCP-1 MCP-3,MCP-4,Eotaxin	En,eritrositler,T

N,nötrofil; M,monosit/makrofaj; T,T-lenfosit; B,B-lenfosit; NK,natural killer hücreler; Eo,eozinofil; Bs,bazofil;MS,mast hücreleri;As,astrosit;Nn,nöron;P,trombositler; En,endotelyal hücre;Ep,epitelyal hücre; DC,dendritik hücre; MQ,makrofaj.

Kemokin reseptörleri, G protein üzerinden hücresel sinyal iletimi yapan ve hücre membranını 7 kez geçen helikal yapıya sahip moleküllerdir. Kemokinler ve kemokin reseptörlerinin adlandırılması, sisteinin yerleşim yerine göre yapılır. Adlandırmanın başında yer alan CX3C gibi isimlendirme, sisteinin yerleştiği yere göre subgrup kategorisini ifade eder. CX3C adlandırmasına, kemokinin ligand olması halinde L, kemokinin reseptör olması halinde ise R eklenir. Örneğin, CX3CL1 fraktalkin kemokinini ve CX3CR1 ise fraktalkin reseptörünü ifade eder.

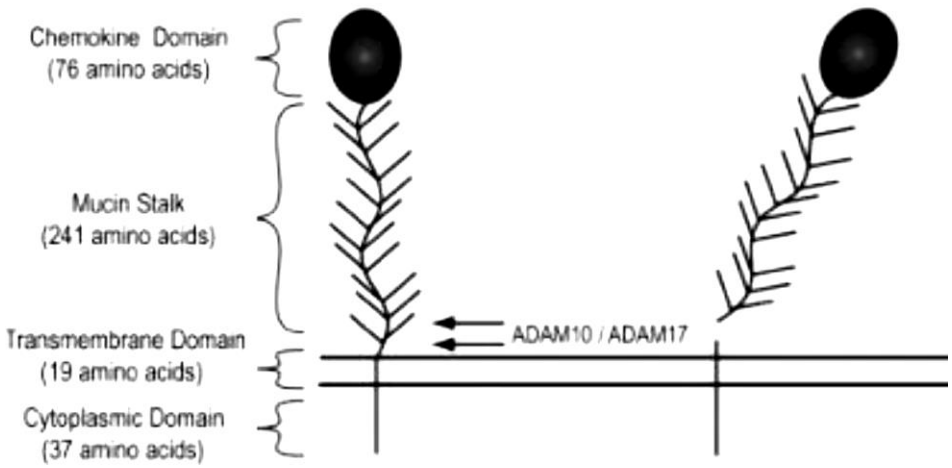
En çok lökosit yüzeylerinde yer alan kemokin reseptörlerinin nöronlarda, astrositlerde, mikroglialarda, endotel ve epitel hücreleri gibi birçok yerde bulunduğu tespit edilmiştir (218).

Fraktalkin (CX3CL1), CXC kemokin ailesinin prototip molekülüdür. Hücre dışında N-terminal bir alan, müsin benzeri bir sap, bir transmembran alfa-sarmal ve kısa bir sitoplazmik kuyruktan oluşan 373 aminoasitli transmembran moleküldür. 1997 yılında Bazan ve arkadaşları tarafından ilk kez tanımlanmıştır (219). İnsan 16 kromozom üzerinde kodlanır ve iki sistein artığı arasında üç amino asit kalıntısını içeren ve aynı zamanda tek CX3C alt ailesi üyesidir (220). Fraktalkini diğer kemokinlerden ayıran en önemli özellik, kemoatraktan ve adheziv bileşik yapısında

olmasıdır. Ayrıca hematopoietik kökenli olmaması diğer kemokinlerden farklı bir özelliğidir.

Fraktalkin müsin benzeri sap ile hücre yüzeyine tutunur ve iki forma sahiptir. Membrana bağlı formu ve çözülebilir formu farklı etkiler gösterir (221,222). Üstteki kemokin parça ile alttaki transmembran parça müsin sap ile birbirine bağlıdır. Transmembran molekül olarak sentezlenen fraktalkin, ancak çözünür bir izoform içine bir disintegrin ve metaloproteaz ADAM 10 ve ADAM17 ile ayrılabilirler (223). Bölünüp bölünmediğine bağlı olarak, fraktalkin lökosit alımının farklı adımlarına aracılık eder. Membrana bağlı fraktalkin, lökositlerin hedef hücrelere bağlanması ve hedef hücreleri aktivasyona teşvik ederken, fraktalkinin çözünebilen peptit içeren kısmı, natürel killer hücreleri, T hücreleri ve monositler için kemotaktiktir. Çözünür form fraktalkin, lökositler için kemoaktivite taşır (224).

Fraktalkinin membranöz formu, inflamasyon esnasında inflamatuar sitokinler TNF-α ve IL-1 tarafından uyarılarak hücre membranından proteolizise uğrar. İnflamatuvar olaylarda ADAM17 enzimi etkisiyle, hemostatik durumlarda ise ADAM10 enzimi etkisiyle fraktalkinin müsin sapı kesilerek transmembran formdan çözülebilir forma dönüştürülür (Şekil 4). Bu çözülebilir form özellikle monosit, natural killer hücreleri ve T hücreleri için kemotaktik etkiye sahiptir (225,226). Kemokin olmasının yanında adezyon özelliğine sahip olması, fraktalkinin diğer kemokinlerden farklı olmasına neden olur (227).



Şekil 4: Membrana bağlı fraktalkin yapısı ve kesici enzimler

Çözünebilir formunun fraktalkin reseptörü (CX3CR1), sitotoksik T lenfositler ve özellikle de NK hücrelerinde daha yüksek bir selektivite gösterirken, CD4+ T hücreleri ve monositlerde de bulunmaktadır (228). Nishimura ve ekibinin araştırmasında, inflamasyon sürecinde fraktalkinin membran formunun varlığının, makrofajların inflamatuar proteinlerinden (MIP)-1β veya IL-8'in uyarımıyla CX3CR1+ T ve NK hücrelerinin geçişinin arttığını göstermiştir. Bu şekilde, inflame endotel hücrelerinde ekspresyonu artan fraktalkin, sitotoksik etki hücrelerinin dokuya göçünü hızlandırır ve Th1 hücrelerinin IFN-γ aracılı polarizasyonuna yol açar (229, 230).

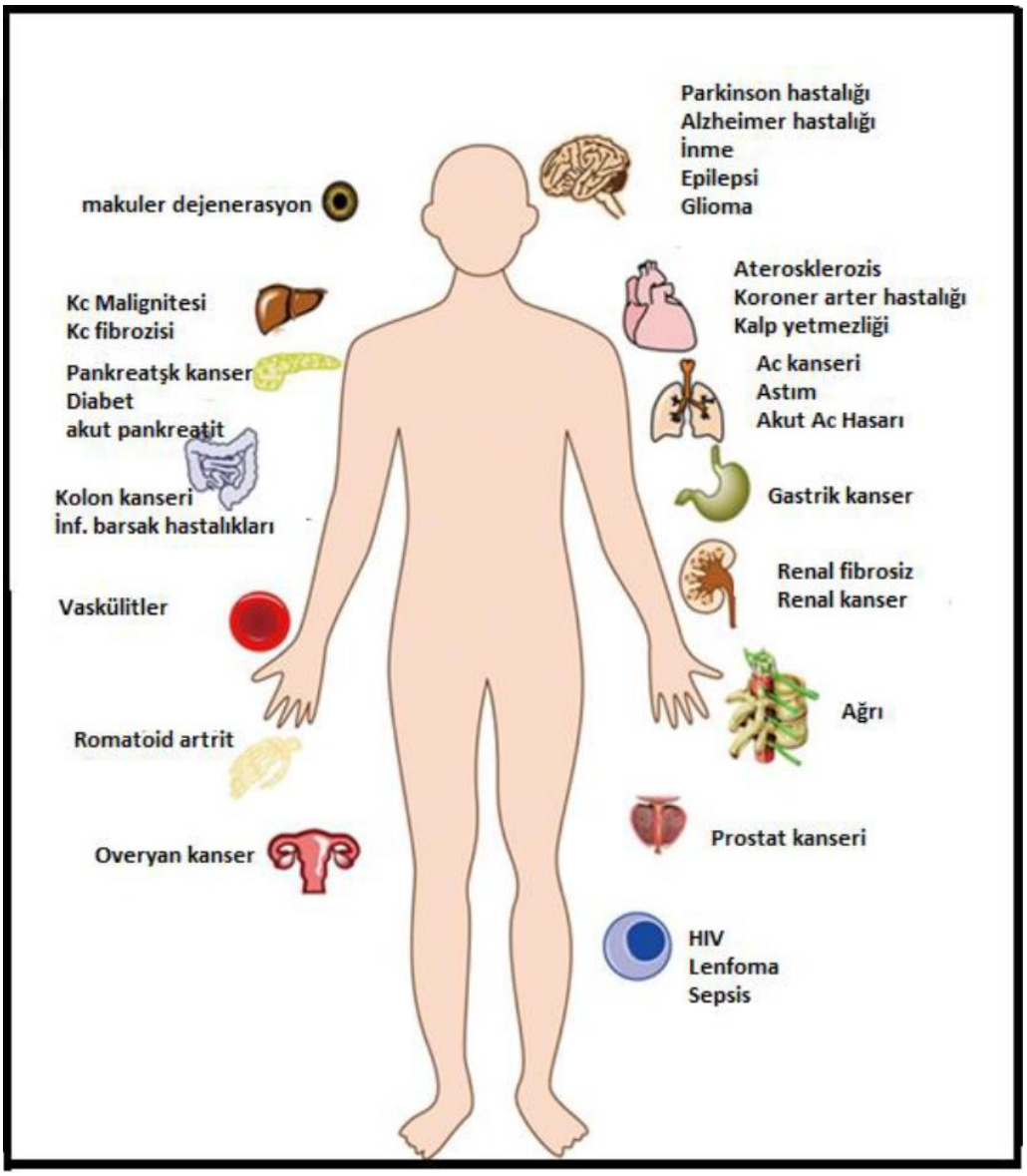
CX3CR1 olarak bilinen fraktalkin reseptörü, NK hücreleri, sitotoksik T lenfosit hücreler için fraktalkinin yüzey belirteci görevi yapmanın yanı sıra özel bir reseptör olarak yüksek seçicilik gösterir. Bu sitotoksik hücrelerin granzim ve perforin içeriği yüksektir. CX3CR1 ekspresyonun olmadığı T hücrelerinde sitotoksik granüller yer almamaktadır.

CX3CR1'nin, 3. Kromozom üzerinde genetik kodu mevcuttur. CX3CR1 geninde çeşitli dizi varyasyonları tespit edilmiştir, bunlar arasında en yaygın olanları T280M ve V249I polimorfizm tipleridir. T280M polimorfizminde, 839. nükleotiddeki sitozin yerine timin gelir ve bu değişiklik sonucunda threonin yerine metionin (M280) amino asidi oluşur. V249I polimorfizminde ise, 745. nükleotiddeki guanin yerine adenin gelir ve bu değişiklik valin yerine izolösin (I249) amino asidinin sentezlenmesine neden olur. Her iki polimorfizmin ateroskleroz, koroner arter hastalığı, HIV, yaşa bağlı maküler dejenerasyon ve Crohn hastalığı gibi durumlarla ilişkilendirildiği belirlenmiştir. Bu polimorfizmler, enfeksiyona karşı hassasiyetle de ilişkilendirilmiştir (231, 232). T280M homozigotlarda HIV'ın AİDS'e progresyonunun hızlandığı görülmüştür (233).

Fraktalkin ve CX3CR1 arasındaki otoregülatör etkileşimler birçok çalışmada incelenmiş olup, CX3CR1 ekspresyonundaki değişikliklerin inflamasyonun olduğu birçok patolojik durumda önemli olduğu düşünülmektedir. CX3CL1'in, PI3-kinaz/PDK1/Akt/NIK/IKK/nükleer faktör kappa beta (NF-jB) sinyal yolunu kullanarak kendi ekspresyonunu indüklediği öne sürülmüştür (234). Fraktalkin ve

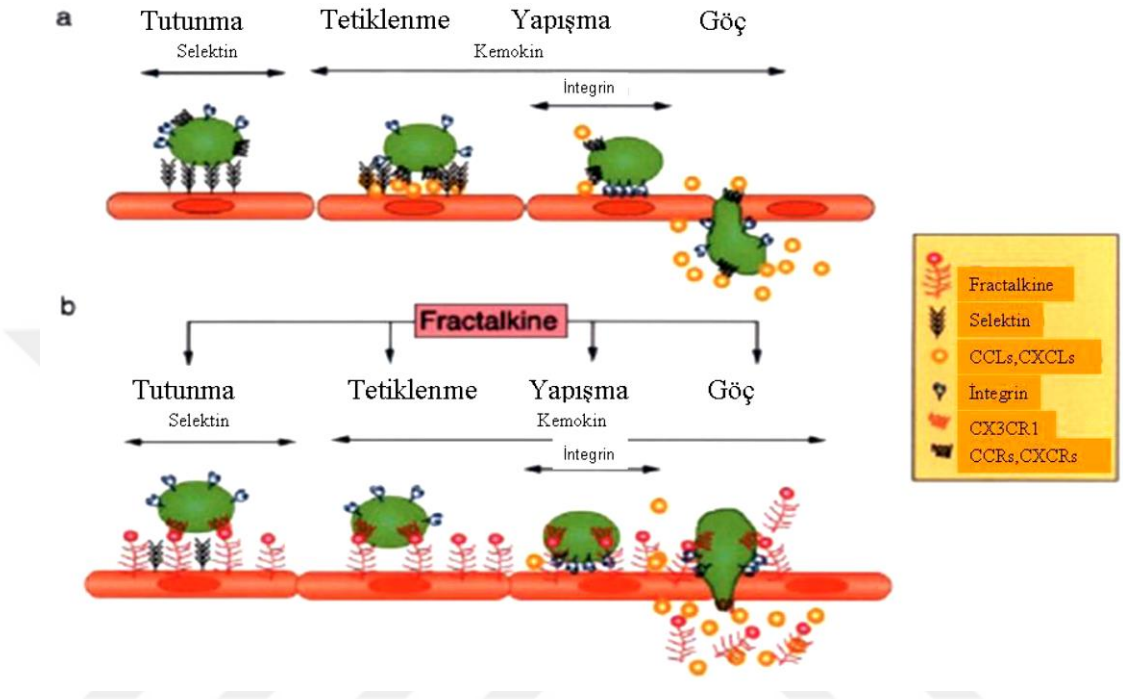
CX3CR1 ekspresyonunun, sıçan aort düz kaslarında TNF-a tarafından, NF-kB aktivasyonu aracı olarak kullanılarak indüklendiği tespit edilmiştir (235).

Fraktalkin birçok hastalıkta rol alan bir moleküldür. Diyabetik retinopati, makula dejenerasyonu, nörodejeneratif hastalıklar, romatoid artrit, sistemik skleroz, renal hastalıklar, alerjik astım, kardiovasküler hastalıklar, ateroskleroz, kardiyak allograft rejeksiyon, psöriazis, liken planus, HIV ile ilişkili durumlar, primer biliyer siroz, pulmoner arteriyel hipertansiyon, akciğer ve kolon kanserleri, akut hepatit gibi birçok enflamatuvar hastalığın gelişiminde rol almaktadır (236). (Şekil 5)



Şekil 5: Fraktalkin artışı ile ilişkili hastalıklar

Kemokinler ve adezyon molekülleri, vücutta normal ve hasara uğramış dokularda lökositlerin göçünü denetleyip düzenlerler. Lökositlerin göçünde 2 yol başlıca tanımlanmıştır (237). Bunlardan ilki, selektinler ve integrinler aracılığıyla gerçekleşen klasik yol; ikincisi ise fraktalkine bağlı yoldur (Şekil 6).



Şekil 6: Adezyon kaskatında klasik ve Fraktalkine bağlı yol

a) Klasik yol: Zayıf, geçici olarak selektine bağlı tutunma ile gerçekleşen bir yoldur. Kemokinlerin aracılığıyla lökosit yüzeyindeki integrinler aktive edilir ve buna tetiklenme denilir. Sonrasında, lökosit ile endotel hücre arasında sıkı yapışma ile karakterize adezyonunu, lökositlerin kemokin gradientine bağlı olarak endotel yüzeyinden göç etmesi takip eder.

b) Fraktalkine bağlı yol: Membrana bağlı olarak endotel hücre yüzeyinde fraktalkin ekspresyonu gerçekleşir ve lökositlerin selektin ve integrinlerden bağımsız şekilde yakalanması sağlanmış olur. Fraktalkin ve CX3CR1 etkileşimi, integrin aktivitesinde artışa neden olur ve bu da daha sağlam bir adezyonla sonuçlanır. Sonraki süreçte endotel yüzeyinden kemokinin yoğun olduğu bölgeye doğru lökosit göçü olur.

Başta hipoksi dâhil olmak üzere, hücre hemostaz dengesini bozan birçok uyarı, fraktalkin sekresyonunu tetikleyebilir (238, 239). Lokal anjiogenez, fraktalkin

ve CX3CR1'in aktivasyonunun sinyal yolu aracılığıyla, iki ardışık adımla indüklenir. Birinci adım, hipoksi sonucunda, faktör 1 alfa (HIF-1a) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)-A gen ekspresyonu uyarılır. İkinci adım ise anjiogenez, VEGF-A ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü tip 2'nin (VEGFR2) uyarılmasıyla tetiklenir (240). Hipoksi ve inflamasyon patolojilerinde veya her ikisinin olduğu durumlarda, TNFa, interferon gama (IFNc) ve interleukin-1 beta (IL-1b) dahil olmak üzere fraktalkin üretiminin arttırdığı lokal mediatörlerin düzeyleri artar. Bu durum fraktalkin ekspresyonunun artışı ile sonuçlanır (241). Bu sonuçlara rağmen, fraktalkinle ilgili yapılan gerek in vitro gerekse in vivo deneyler sonucunda tespit edilen bazı veriler biraz çelişkilidir. Bazı çalışmalar, hipoksinin endotel hücreleri tarafından fraktalkin üretimini belirgin şekilde inhibe ettiğini ortaya koymuştur (242, 243).

İnflamasyon etkisiyle Fraktalkin ekspresyonunun artması sonucunda, inflame dokuda CX3CR1 içeren sitotoksik hücrelerin enflamasyon bölgesine hızla taşınırlar. Fraktalkinin NK hücrelerini uyarması ile IFN-γ sentezinde artış görülür ve artmış IFN-γ etkisiyle inflame dokuda yoğun bir Th1 etkisi görülmeye başlanır. Bir yandan fraktalkin, IFN-γ etkisiyle bölgesel endotel hücrelerinde sentezi artarken aynı etki ile de sitotoksik hücrelerin aktive olmasıyla (NK, CD8+T gibi) endotel hücrelerde hasar meydana getirir. Bu durum, fraktalkinin inflamasyonda rol alan önemli işlevini temsil etmektedir.

2.2.1. Diyabetes Mellitus ve Fraktalkin

Adipoz doku disfonksiyonu ile Tip 2 DM'ın patogenezi arasında yakın bir ilişki vardır. Vücut yağı kitlesindeki artış, yağ dokusunun endokrin bir organ gibi işlev görmesiyle ilişkilidir ve bu durum yağ dokusunda bir dizi olumsuz biyokimyasal değişime neden olur. IL-6, TNF-α, rezistin, retinol binding protein 4, DPP4, adiposit fatty acid binding protein gibi adipositlerden üretilen birçok sitokin inflamasyon yolaklarında aktif bir rol oynar. Bu sitokinler, insülin bağımlı reseptörlerin miktarını veya aktivitesini azaltarak, pankreas islet hücrelerde insülin üretimini ve gen ekspresyonunu etkileyebilir. Bu etkileşim, glukoz metabolizmasının bozulması ve insülin direncine yol açar. Farklı kemokin seviyelerindeki artış, özellikle Tip 2 diyabetin ortaya çıkmasından yıllar önce ortaya çıkabilir. Bu

sitokinlerin, sağlıklı bireylerde ve obez veya aşırı kilolu kişilerde potansiyel risk faktörleri olduğu düşünülmektedir. Diyabetle ilgili yapılan son çalışmalar yeni keşfedilen fraktalkin kemokini üzerine yoğunlaşmıştır. Bu kemokinin diyabet ve diyabetik retinopatide rol aldığı tespit edilmiş olup aynı zamanda, pankreas beta hücre disfonksiyonu için erken bir biyomarker olması konusunda umut taşımaktadır. Ancak süregelen çalışmalar, genellikle hayvan deney modellerinde çalışılmış olması ve fraktalkinin patofizyolojik olaylara etkisinin karmaşıklığıyla farklı yolakları kullanması nedeniyle, diyabetin tanısal değerlendirilmesinde rolünün henüz tam açıklanamamış olduğunu göstermektedir.

Tip 2 diyabetin, adipoz doku inflamasyonu ve obezite ile yakından ilişkisi vardır. Bu süreçte sitokinlerin lokal olarak üretimi ve yağ dokusundan monositlerin toplanmaya başlanması önemli rol oynar. Bu süreci sistemik inflamasyon ve insülin direnci takip eder (244). Bu bağlamda kemokinlerin obezite ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi etkilediği ve regülasyonda rol aldığı düşünülmektedir. Obezitede adipoz dokuya makrofaj birikimi, kemokin reseptörleri yoluyla MCP-1 ve CCR-5 aracılığında gerçekleşir (245, 246). Obeziteyle ilişkilendirilen adipoz doku inflamasyonu ve köpük hücre patolojisinin benzerliği göz önüne alındığında, adipoz dokuda makrofaj birikimi ile ilgili fraktalkin reseptörlerinin rolü araştırılmıştır. Fraktalkin ekspresyonunun adipoz dokuda olduğu görülmüş ve CX3CR1 reseptörünün ekspresyonunun adipoz doku makrofajlarında arttığı tespit edilmiştir. Bir araştırmada, CX3CR1 knock-out fareler üzerinde yapılan çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde epididimal yağ dokusunda fraktalkin ve CX3CR1 seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Ancak, knock-out ve kontrol fareler arasında insülin direnci, glukoz toleransı ve karaciğer yağlanması açısından herhangi bir farklılık belirlenmemiştir (247).

Lee ve Olefsky tarafından yayınlanan bir makalede, Tip 2 diyabet mellitusuyla ilişkilendirilen daha kapsamlı bir fraktalkin sinyal sistemi incelenmiştir (248). CX3CR1 eksik fare grubu da çalışmada değerlendirilmiştir. Bu farelerde fractalkine-CX3CR1 sisteminin obezite ile indüklenmiş inflamasyondaki etki ve rolleri çalışılmıştır. Bu araştırmada ilginç şekilde adipoz dokuda makrofaj birikiminin düzenlenmesinde CX3CR1 etkisinin bulunamadığı görülmüştür (249). Ö

Önceki çalışmaların aksine, CX3CR1 knock-out farelerin düzenli yemek yemelerine veya yüksek yağlı diyetle beslenmelerine rağmen glukoz intoleransı sergiledikleri gözlemlenmiştir. Bu farelerdeki glukoz homeostazındaki defektin in vivo ve in vitro insülin sekresyonundaki defekte bağlı olduğu düşünüldü. Pdx1, NeuroD Ins, GLUT 2 ve ürocortin-3 gibi moleküllerin azalmasına bağlı olarak insülin sekresyon defekti olduğu fikri savunuldu. Ayrıca bu çalışmalarda fraktalkin tedavisinin farklı sekretagoglara cevabı ile insülin sekresyonunu arttırdığı gösterildi. İnsülin sekresyonunun bu potansiyalizasyonun hücre içi kalsiyum artışı mekanizmasını kullandığı görüldü. Araştırmalar, CX3CR1 eksik farelerde gözlenen bozuk insülin salınımının, beta hücre fonksiyonlarını ve iletişimini düzenleyen ICER-1 adlı bir transkripsiyon faktörü tarafından kontrol edildiğini göstermektedir. Fraktalkin-CX3CR1 sinyal sisteminin glukoz metabolizmasındaki erken olayları nasıl etkilediği ise doğrudan çalışılmamış olup, CX3CR1 knock-out farelerin islet morfolojilerinde değişiklikler görülmüştür. Azalmış insülin salınımındaki bozukluk, beta hücrelerindeki alanlarda %50'lik bir artışla ilişkilidir ve bu hücrelerin sayısında bir artışla birlikte, boyutlarında bir azalma ile karakterizedir (250).

Özet olarak, fraktalkin, monositler, natural killer hücreler ve T lenfositler için hem adezyon görevinde hem de kemoatraktan olarak rol alan bir glikoprotein moleküldür. Membrana bağlı ve çözünebilir formda olan bir kemokindir. Fraktalkin, küçük ve salınan kemokinlerden farklı olarak, bir transmembran moleküldür. Diğer kemokinler gibi, lökositlerin endoteli tutunmasını sağlar. Ancak, fraktalkin, endotel adezyon moleküllerine (örneğin, integrinlere) bağımlı olmadan bu işlevi yerine getirir. Fraktalkin (CX3CL1) ve reseptörünün (CX3CR1) birçok inflamatuar hastalıkta önemli bir rol oynadığı düşünülmekle birlikte, lökosit kemotaksi ile ve adezyon mekanizmasındaki görevleri, erken adiposit disfonksiyonu ve tip 2 diyabet ile ilişkili patogenezi ile ilişkilidir. Bu nedenle, üzerinde durulması gereken önemli bir faktördür.

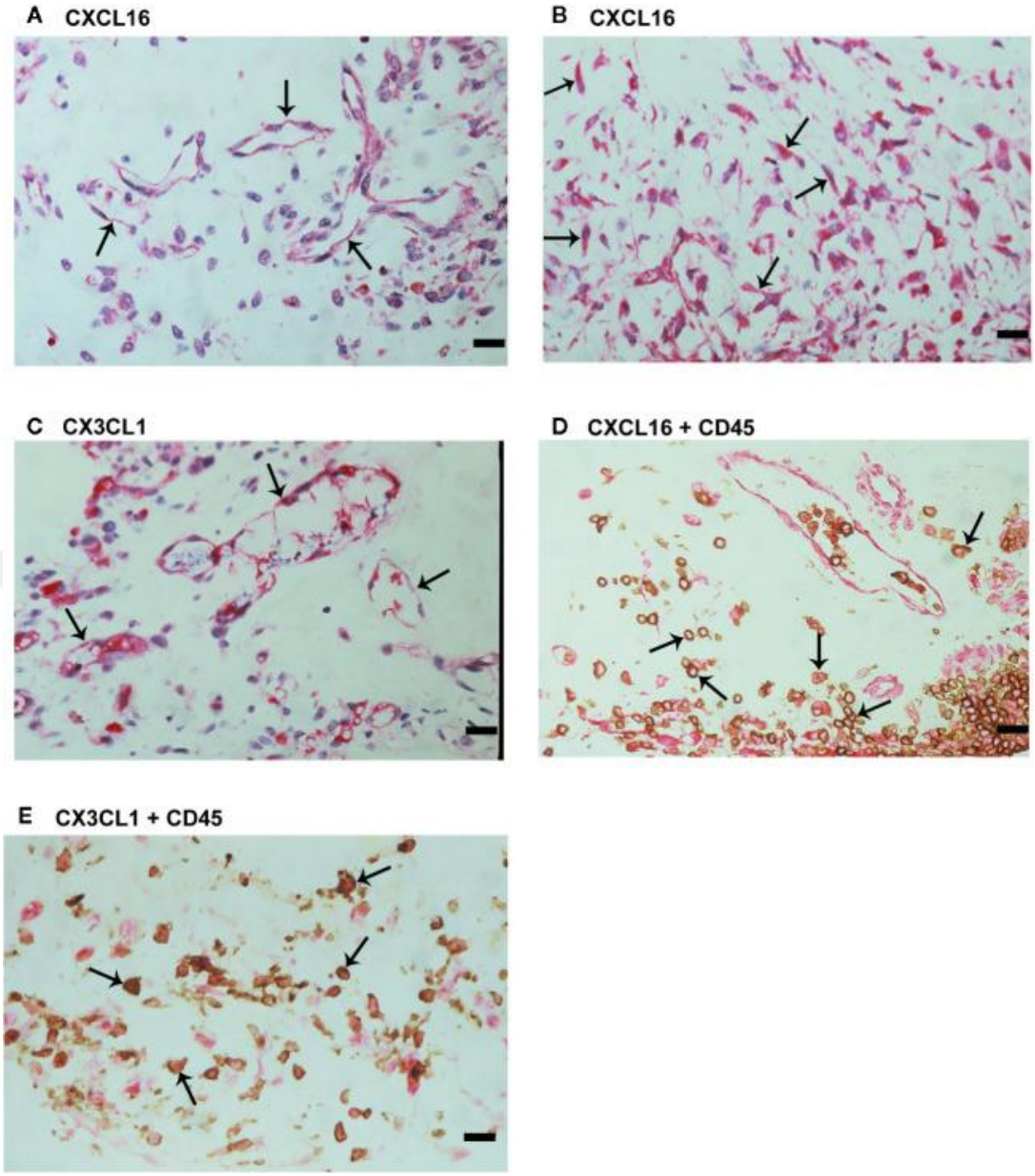
2.2.2. Diyabetik Retinopati ve Fraktalkin

Proliferatif diyabetik retinopatinin en önemli patolojik özellikleri, iskemiye bağlı retinal anjiogenez, inflamasyon ve fibrozis olup, PDR'nin başlangıcı ve progresyonunda oldukça etkili kritik mekanizmalardır. Proliferatif diyabetik retinopi,

epiretinal fibrovasküler membranlar, stromal bölmede lökosit artışı, a-düz kas aktini (α-SMA) eksprese eden miyofibroblastların yanı sıra, yeni kan damarlarının varlığı ile karakterizedir. Miyofibroblastlar, fibrozun ana hücresel aracılarıdır ve varlıkları, fibrozun ilerleyici olduğunu gösterir. Ayrıca, PDR'li hastaların oküler etkilenen dokularda enflamatuar, anjiyojenik ve fibrojenik faktörlerin aşırı ekspresyonu olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (251, 252, 253).

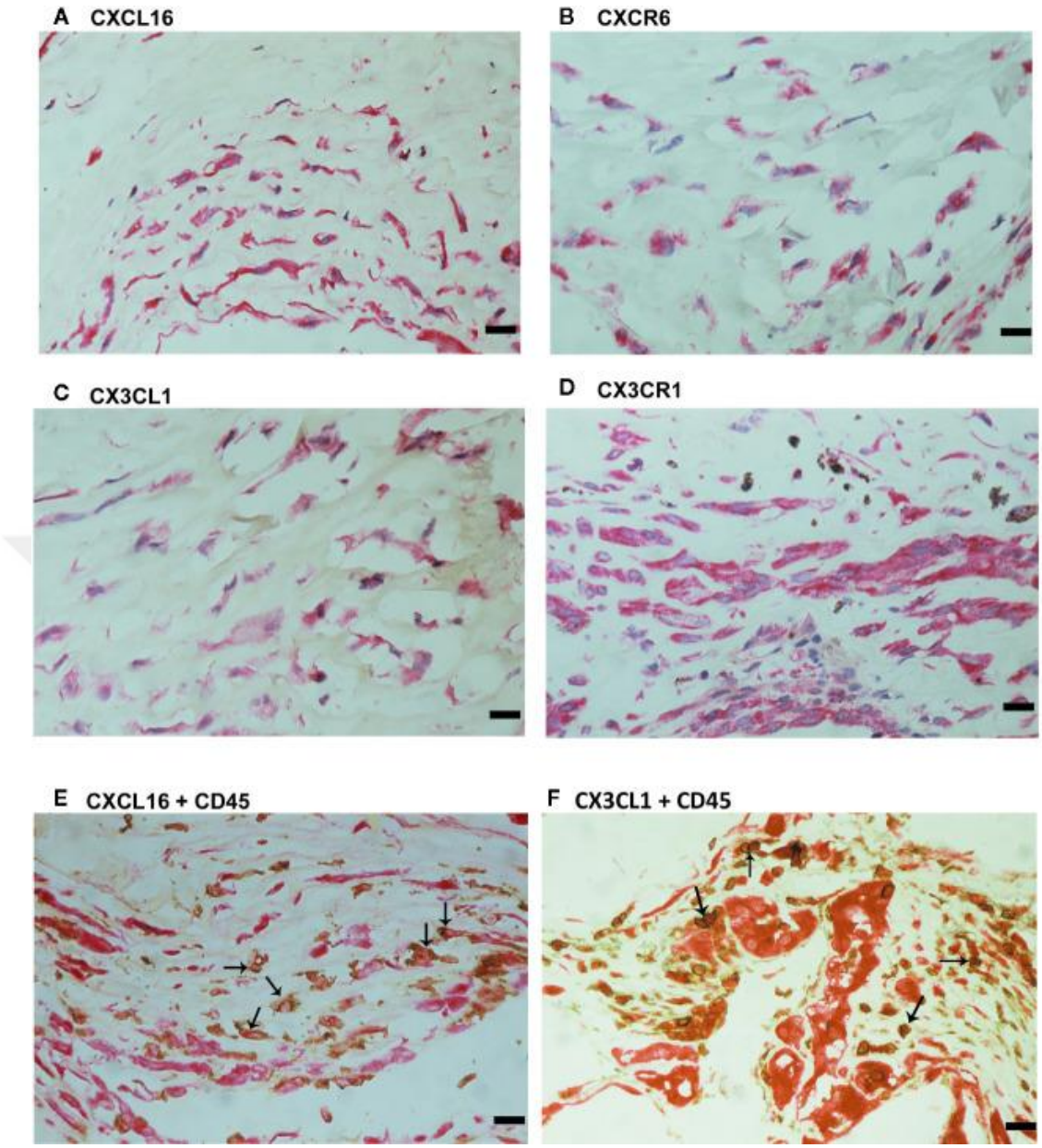
Hipoksi, anjiyojenik faktörlerin üretimini düzenleyerek PDR'de neovaskülarizasyon için kritik bir indükleyici gibi görünmektedir. Diyabetik retinopati alanındaki birçok araştırma, PDR'deki anjiogenezin proanjiyojenik faktör olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) aracılığıyla meydana geldiğini göstermiştir. Retinal hücrelerde VEGF'nin hipoksiye ile indüklendiği gösterilmiştir (254, 255, 256). Anjiyogeneze ek olarak, PDR'li hastalarda oküler alan ve retinada lökosit toplanması olur. Adezyon molekülü hücreler arası adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) ekspresyonunun artması, retinada lökosit stazının olması, retinal mikrovasküler endotelde lökositlerin artmış adezyonu, diyabetik endotel hücre hasarının gelişiminde, kan-retina bariyerinin parçalanmasında rol alan etkenlerdir. Kalıcı inflamasyon ve anjiyogenez arasındaki nedensel ilişki olduğunu destekleyen birçok çalışma yapılmıştır (257, 258). Bu tespitler eşliğinde enflamasyon ve anjiyogenez arasındaki bağlantının, PDR'nin başlaması ve ilerlemesinde kritik roller oynadığını göstermektedir. Hem anjiyojenik aktivitelerle hem de enflamatuar yanıtta rol alan moleküllerin başında kemokinler yer alır. Bu nedenle, enflamasyon ve patolojik neovaskülarizasyonda rolü olan moleküller, PDR tedavisi için potansiyel hedefler olarak kabul edilir.

Bir kemokin olan Fraktalkin (CX3CL1), çözünür forma dönüşmek için hücre yüzeyinden ayrılabilen transmembran molekül olarak sentezlenir. Fraktalkin, endotel hücrelerinin yüzeyinde transmembran molekül olarak eksprese edildiğinde, adezyon molekülü olarak işlev görür ve sırasıyla lökosit alt tiplerinde eksprese edilen aynı kökenli reseptörü olan CX3CR1 ile etkileşime girer.



Resim 3: PDR'de epiretinal fibrovasküler membran hücrelerinde CXCL16 ve CX3CL1 ekspresyonu. Vasküler endotel hücrelerinde (oklar), CXCL16 (A) ve CX3CL1 (C) immünohistokimyasal boyama ile gösterilmiştir.

Ahmed M. Abu El-Asrar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PDR'li hastalardan alınan epiretinal fibrovasküler membranlarda, transmembran kemokinlerin ekspresyon düzeyleri ile anjiyojenik aktiviteyle ADAM'lerin etkileşimi arasında anlamlı bir bağlantı ortaya konmuştur. Anjiyojenik aktivitesini yansıtan CD31'i eksprese eden kan damarlarının sayısı ile CXCL16, CX3CL1, CXCR6, CX3CR1, ADAM10 ve ADAM17'yi eksprese eden kan damarlarının sayısı arasında önemli pozitif korelasyonlar olduğu gösterilmiştir (Resim3,4) (259).



Resim 4: PDR'de epiretinal memranda eksprese edilen transmembran kemokinler ve reseptörleri gösterilmiş. Stromal lökositlerde CD45 (kahverengi) ve CXCL16 (kırmızı) (E) ve CX3CL1'nin (kırmızı) (F) immünohistokimyasal boyamayla artmış ekspresyonu gösterilmiştir (260).

Retina dokusu metabolik olarak oldukça aktif olup, koroidal (dış) ve retinal (iç) vasküler olmak üzere iki damar ağından beslenir. Koroid, dış retina içindeki ışığı algılayan fotoreseptörler ve hücrelerin dolaşımını sağlarken, ganglion hücresi ve iç nükleer katmanlarda bulunan çok sayıda nöronla, glia hücreleri retinal kan ağıyla beslenir (261,262). Optik diske giren retinal damarlar, arteriyoller ve yüzeysel vasküler pleksusu oluşturan retinal kapillerlere doğru küçük damarları meydana

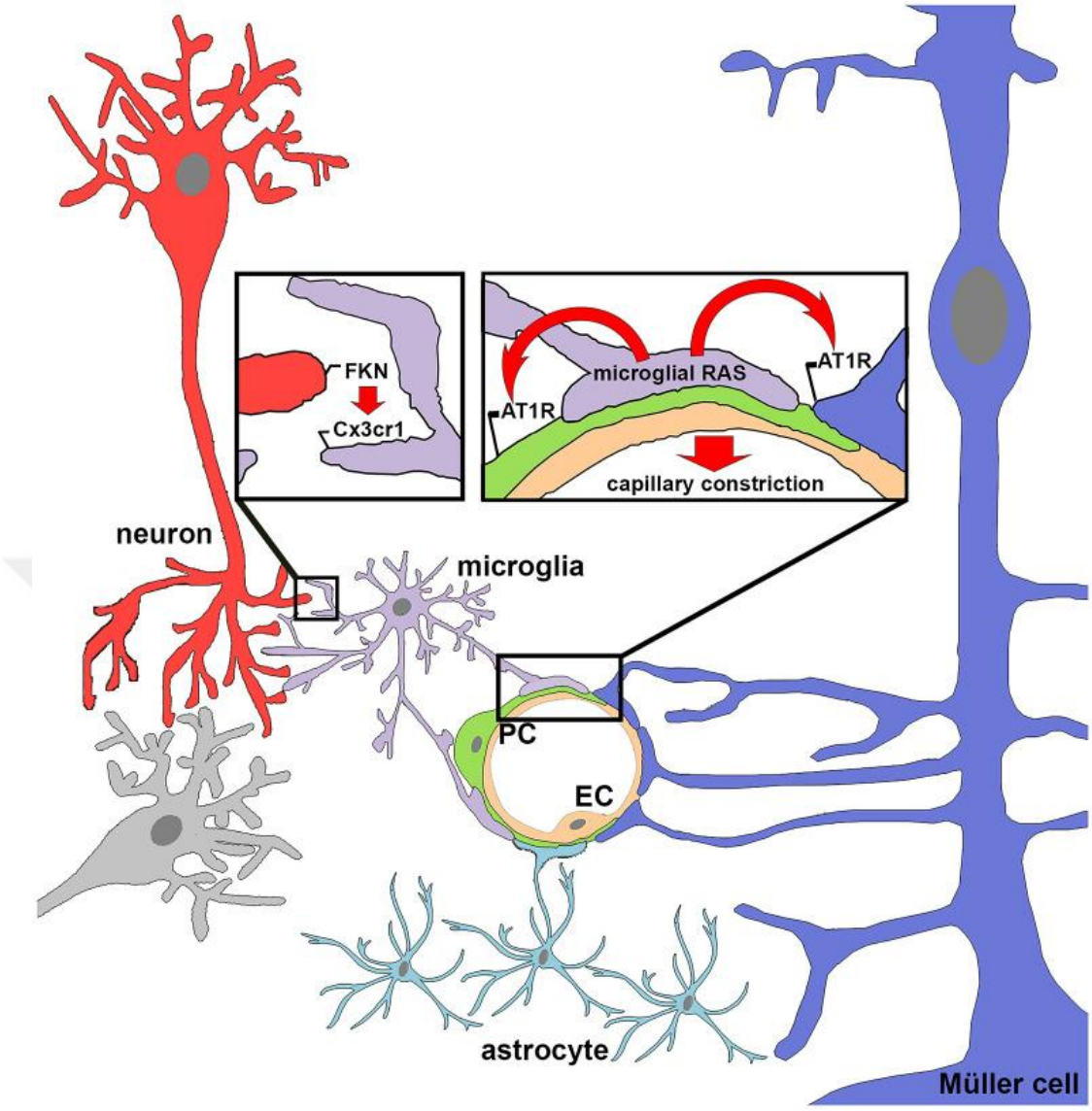
getirmek için dallanır. Bu kılcal damarlar ağları, iç retinadaki ara pleksus ile dış retinadaki derin pleksus ile anastomozlar oluşturur. Sirkülasyonu tamamlayan kan, optik sinir boyunca çıkan retina yüzeyindeki venüller yoluyla geri döner (263,264).

Retinadaki kan akışı, damar çapına bağlı olarak değişir. Bu değişim ve düzenleme ise çoğunlukla nöronal aktivitenin metabolik taleplerini karşılamak üzere kuruludur. Buna örnek olarak, titreyen ışık yoluyla nöronal aktivitenin arttırılması sonucunda, arteriyol genişlemesi ve iç retinal kan akışında artış meydana gelir. Buna hiperemik yanıt denilir (265,266). Buna karşılık, periferik kan damarlarından farklı olarak, retinal ve beyin damarlarında damar tonusunu ayarlamak için doğrudan nöronal giriş bulunmamaktadır. Bu düzenlemenin nöral aktivitedeki değişikliklere yanıt olarak Müller hücreleri ve astrosit gibi makroglial hücreler tarafından vasküler çapı etkileyerek yapıldığı düşünülmektedir (267,268). Bu tür bir bağlantıya sahip, nöronları, gliaları ve kan damarlarını kapsayan nörovasküler birim yapısının olduğu görülmüştür. Retina içindeki çalışmalar, damar çapı değişikliğine aracılık etmek için Müller hücrelerinde nöronal bağımlı kalsiyum artışı tanımlarken, daha yeni veriler, iç retinal vaskülatürün düzenlenmesinin daha karmaşık olduğunu düşündürmektedir (269). Bu, retina içinde çoklu düzenleyici yolların olduğunu göstermektedir.

Nörovasküler ünitede de rol alan mikroglia hücreleri, proinflamatuar ve nörotoksik sitokinlerin salınmasını sağlayarak diyabetik retinopatinin gelişmesine katkısı olur (270,271). Retina içinde damar sistemi ile yakın teması olan mikroglia hücrelerin damar gelişimini etkilediği bilinmesine rağmen, mikroglia'nın nöronal sinyallemeye enflamasyondan bağımsız yanıtı ve bunların vasküler tonusun düzenlenmesindeki rolü henüz doğrulanmamıştır.

Diyabetik retinopatinin patogenezinde retinal kan akışının düzenlenmesi önemli yer alsa da birçok vasküler disfonksiyonun da meydana geldiği bilinmektedir. DR'nin ilerlemesinin erken dönemlerinde, azalmış retinal kan akışı, mikroanevrizmalar ve vasküler nonperfüzyon alanları gibi vasküler patolojiler ortaya çıkar. Hem insan hem hayvan diyabet modellerinde, özellikle diyabetin erken döneminde azalmış retinal kan akışının olduğu görülmüştür (272,273). İç retinal vasküler regülasyondaki değişiklik, DR'de ciddi vasküler patoloji gelişiminin olası bir habercisi olduğu düşünülmektedir (274).

Mevcut veriler, mikroglia'nın retina vasküler yapılar ile yakından ilişkili olduğunu, bunun yanında perisit hücreleri ve perisit içermeyen kılcal alanlarla da etkileşim içinde olduğunu göstermiştir. Bu etkileşimin işlevsel önemini vurgulamak amacıyla yapılan hayvan deneylerinde mikrogliale özgü reseptör CX3CR1'in tek ligand fraktalkin yoluyla uyarılması, sadece fare ve sıçan retinasında değil, aynı zamanda beyinde de vazokonstriksiyona neden olduğunu göstermiştir. Beyindeki fraktalkin kaynaklı damar daralmasının rolü, daralma sergileyen alanlarda mikroglial/CX3CR1 tutulumunu doğrulamak için önemli ölçüde daha fazla çalışma ihtiyacı doğursa da, retina içinde bu etki farklı olup, yalnızca mikroglial süreçlerle ilişkili alanlarda fraktalkin-CX3CR1 sinyaline bağlı olarak geliştir. İnsandaki çalışmalar kısıtlı olup, genellikle hayvan deneylerinde fraktalkin-CX3CR1 yoluyla, mikroglia hücrelerin etkileşiminde diyabetik retinopati patogenezi aydınlatılmaya çalışılmıştır (275). Retina ve beyin içindeki vazomodülasyonda görevli mikroglia araştırmasında, dışardan fraktalkin ilavesinin kapiller daralmayı indüklediği tespit edildi. Retinadaki bu vazomodülasyonun mikroglial temas ve CX3CR1 sinyaline bağlı olduğunu gösterildi. Erken diyabet sırasında vasküler disfonksiyon bağlamında yapılan araştırmada 4 haftalık deneysel diyabetten sonra, yüzeysel pleksus içindeki retina kılcal damarlarının daralması ve artan mikroglial-kapiller ilişki ile aynı zamana denk gelen retinal kan akışının azaldığı görülmüş bu vazoregülasyonda RAS sisteminin etkili olabileceği de düşünülmüştür. Bununla birlikte, klasik mikroglial aktivasyon belirtisi veya daha genelleştirilmiş bir makroglial tepki yoktu. Önemli olarak, AT1R antagonisti kandesartan ile yapılan inkübasyonda, mikroglial aracılı vazokonstriksiyonun inhibe olduğu ve fraktalkin ile inkübasyon ise vazomodülasyonun konstriksiyon yönünde olduğu tespit edilmiştir. Bu, anjiyotensinojenin fraktalkin-CX3CR1 aracılı upregülasyonunu gösteren çalışmalar birçok verilerle desteklenmiştir (276, 277, 278). Ayrıca mikrogliaların nöronal sinapslarda modülasyonda etkili olması, mikroglial-nöronal temasın yapısını, değişen nöronal aktiviteye karşı tepkisini ve fraktalkin doz-yanıt profilini araştıran daha fazla çalışma, mikroglia'nın nörovasküler ünitedeki rolünü doğru bir şekilde karakterize etmek için gerekli olacağını göstermiştir (Şekil 7).



Şekil 7: Retinal kılcal daralmanın mikroglial düzenlemesi şematik biçimde özetlenmiştir

Bu çalışmadan elde edilen veriler, mikroglia'nın yapısal ve işlevsel olarak nörovasküler birime dahil olma yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Mikroglia kontak nöronal sinapslar ve retinal kılcal damarlar (perisitler dahil) ve fraktalkin-CX3CR1 sinyalinin aktivasyonu, AT1R'ye bağlı bir mekanizma yoluyla olan kılcal daralma ile sonuçlanır. Sonuçta, kılcal düzenleme doğrudan mikroglial mekanizma yoluyla meydana gelebilir veya perisitler ve Müller hücrelerinin katkılarını içerebilir. (EC, endotel hücresi; PC, perisit hücresi). (279).

Mikroglial vazoregulasyondaki mevcut veriler; diyabet seyri sırasında artan retinal fraktalkin ekspresyonu ile birlikte RAS disregülasyonunun rol aldığını ve

erken diyabette fraktalkin ekspresyonunun birlikte artışıyla bir hipotezle açıklanabileceği düşünülmüştür (280,281). Mikroglial vazoregülasyonun DR'deki bu potansiyeli önemli olmasına rağmen hastalığın sonraki dönemlerindeki enflamatuar rollerinden farklı olarak, daha fazla çalışma, fraktalkinin erken disfonksiyona katkısını ve hastalarda gözlenen azalmış hiperemik yanıt gibi patolojilere olan etkisini tam olarak anlamak için gereklidir (282).

Özet olarak, bu çalışma, nöronal sistem içindeki kılcal damarların, özellikle de retinanın modülasyonunda mikroglia'nın rolünü tanımlar. Fraktalkin-CX3CR1 sinyal ekseninin katılımını vurgulamakla birlikte, RAS'ı normal dokuda ve DR'nin erken evrelerinde mikroglial aracılı kılcal vazoregülasyona dahil edildiğini göstermektedir. RAS yolunun inhibisyonu, kapiller daralmayı değiştirirken, erken diyabette genel retinal kan akışını değiştirmediği gözlenmiştir. Mikroglial kaynaklı vazokonstriksiyonun hücresel mekanizmasını ve mikroglia ile nörovasküler ünitenin diğer bileşenleri arasındaki hücreler arası sinyalleşmeyi araştıran ve bununla ilgili yapılacak ileri çalışmalar, retinopatide retinal vasküler patoloji hakkında değerli bilgiler sağlayamaya neden olacaktır (283).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Çalışma ulusal tek merkezli, prospektif, vaka kontrol ve ilaç dışı bir klinik araştırmadır. Bu araştırma, 31.05.2023 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu toplantısında alınan 2023.05.77 sayılı izin ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ

Araştırma örneği, Haziran 2023 - Temmuz 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman EAH İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışmanın hasta grubunu; İç hastalıkları polikliniğine diyabet tanısı ile başvuran veya diyabet tanısı nedeniyle takip ve kontrollerinde retinopati açısından göz hastalıkları tarafından yapılan muayenede herhangi bir tip veya evresi saptanan diyabetik retinopati hastaları oluşturmuştur.

Çalışmanın kontrol grubunu ise; iç hastalıkları polikliniklerinde diyabet tanısı konulan veya diyabet tanısı nedeniyle takip ve kontrollerde göz hastalıkları tarafından yapılan değerlendirmede diyabetik retinopatisi saptanmayan, çalışmaya dahil edilme şartlarını karşılayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireyler oluşturmuştur.

3.2.1. Dahil edilme kriterleri

Hasta grubunda, 18 ile 85 yaş arasında olmak, diyabet tanısı almış olmak, diyabetik retinopati tanısı almış olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak;

Kontrol grubunda ise, 18 ile 85 yaş arasında olmak, diyabet tanısı almış olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak;

3.2.2. Dışlama kriterleri

Yaşı 18`den küçük olanlar, 85 yaşından büyük olan hastalar, gebeler, solid organ veya hematolojik malignite tanısı olanlar, ileri evre kalp yetersizliği olan

hastalar, kronik inflamatuar hastalıkları olanlar, ileri evre böbrek hastalığı olanlar (böbrek yetersizliği, hemodiyaliz, periton diyaliz hastaları), ileri evre karaciğer hastalığı olanlar, septik tabloya neden olabilecek aktif enfeksiyona sahip hastalar, onam vermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hasta ve kontrol grubunda yer alan katılımcılara çalışma içeriği hakkında bilgi verildi, bireylerden onam alındı. Her iki gruptaki katılımcılara fizik muayene yapıldıktan sonra muayene bulguları not edildi. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, diyabet süresi, sigara içme durumu, geçirmiş olduğu operasyonlar, komorbid hastalıklar, tıbbi hastalık öyküsü ve kullanılan ilaçlar not edildi. Hastalar diyabete bağlı diğer mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirilerek, saptanan bulgular kaydedildi.

Vücut ağırlığı değerlendirmesi, katılan bireylerin üzerinde hafif kıyafetler varken ve ayakkabısız olacak şekilde kalibre edilmiş, 0,5 kg'a kadar duyarlı elektronik tartı ile yapıldı ve kilogram türünden not edildi. Boy uzunluğu santimetre ile ölçüldü, ayaklar yan yana ve baş orta hatta iken yapılıp, metre cinsinden kaydedildi. Vücut kitle indeksi hesaplaması kilogram biriminden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı ve kg/m2 birimi ile kaydedildi.

Başvuru anında şikayetine yönelik istenmiş glukoz, HOMA-IR, C-peptid, HbA1c, üre, kreatinin, ALT, AST, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserit, total kolesterol, C-reaktif Protein (CRP), LDH, D- dimer, idrarda mikroalbumin, mikroalbumin/kreatinin oranı, hemoglobin, lökosit sayısı, platelet sayısı gibi laboratuvar tetkiklerinin sonuçları kayıt edildi.

DM tanısı ile takipli hastalar göz hastalıkları polikliniğinde muayene edildi. Dilatasyon için muayenenin 30 dakika öncesinde hastalara %0.5'lik propikamid damla uygulandı. Yeterli dilatasyon sağlandıktan sonra Volk 90 Dioptri lens ile fundus muayenesi aynı göz hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı. Hastalar muayene edildikten sonra saptanan bulgulara göre diyabetik retinopatisi olanlar ve diyabetik retinopatisi olmayanlar olarak ayrıldı. Diyabetik retinopatisi saptananlarda ise DRP sınıflaması yapıldı. Retinopati saptanan olgularda, hastalar non proliferatif

retinopatide, hafif NPDRP, orta NPDRP, ağır NPDRP ile Proliferatif retinopati olmak üzere gruplara ayrıldı.

3.3. SERUM ÖRNEKLERİNİN ÇALIŞILMASI

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm bireylerden en az 8 saat açlık sonrası sabah saat 8:00 – 9:00 arasında antekubital venden bir adet sarı kapaklı jelli tüpe kan numunesi alındı ve hemen 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar çalışma anına kadar -80ºC'de saklandı ve inceleme için sadece bir defa çözüldü. Bütün serum örnekleri, klinik bilgilerden habersiz şekilde ve aynı seansta analiz edildi.

Fraktalkin için, Human CX3CL1 (Chemokine C-X3-C-Motif Ligand 1) isimli (Elabscience Biotechnology Inc., USA) E-EL-H0044 katalog nolu ELISA kit kullanıldı. Kit çalışma prosedürlerine uygun şekilde Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler Laboratuvarında uzman biyolog ve amplifikasyon uzmanı tarafından, Reader Biotek ELx800 cihazında Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Veri sonuçları için KCjunior programı kullanıldı. Kitin okuma aralığı 0.1-10 ng/mL olup, kitin sensitivitesi 0.10 ng/mL'dir. Kitin önemli çapraz reaksiyon ve analog etkileşimi bulunmamaktadır. 140 test değerlendirildiğinde fraktalkin düzeyin 0,1 ile 1,6 ng/ml arasında saptanmıştır. Ortalama saptanabilen düzey ise 0.7±0.3 ng/ml'dir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 26.0 for Windows (IBM Corporation, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, numerik değişkenler ise ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu. Bir değişkenin nasıl dağılım gösterdiğinin tespiti için normallik dağılım testleri uygulandı. Gruplar arası kategorik verilerin kıyaslanmasında ki-kare testi yapıldı. İki grup numerik değişkenler açısından kıyaslandığında normal dağılım gösterdiğinde Student T test, anormal bir dağılım gösterdiğinde ise Mann-Whitney-U testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson, anormal dağılım gösteren değişkenler için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Verilerin tanı değerini, duyarlılığını ve özgüllüğünü

saptamak için AUROC (Area Under the Receiver Operating Curve) analizi uygulandı. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 140 gönüllü dahil edilmiş olup, katılımcılar 32 birey (%22,9) diyabet hastası olan, ancak diyabetik retinopatisi olmayan kontrol grubundan; 108 birey (%77,1) ise diyabetik retinopatiye sahip olan hasta grubundan oluşmaktadır. 108 kişilik hasta grubu, proliferatif ve nonproliferatif olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Nonproliferatif grup ise kendi içinde hafif, orta ve ağır derecelerde olmak üzere ayrılmıştır. Proliferatif hasta sayısı 32 (%29,6), nonproliferatif hasta sayısı 76 (70,4) olarak belirlenmiştir. Nonproliferatif grup içerisinde ise, hafif nonproliferatif hasta sayısı 23 (%30,3), orta nonproliferatif hasta sayısı 40 (%52,6) ve ağır nonproliferatif hasta sayısı 13 (17,1) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan bireylere ait sosyo-demografik veriler, antropometrik ölçümler ve tıbbi öykü parametrelerine ait veriler Tablo 8'de sunulmuştur.

Toplamda 140 kişinin 69'u (%49,3) erkek, 71'i (%50,7) kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması 56.8 ± 9 (21-83) yıl idi. Ortalama diyabet yaşı 11.4 ± 8 olarak belirlendi. VKİ ortalaması 29,2 ± 4,5 olup, hipertansiyonu olan birey sayısı 46 (%32.9), hipertansiyonu olmayan birey sayısı 94 (%67.91) idi. Sigara kullanan birey sayısı 20 (%14.3), kullanmayan ise 120 (%85.7) kişi idi. Bireylerden 13 kişinin (%9.3) PCOS öyküsü mevcuttu, 127 kişide (%90,7) ise PCOS yoktu. Katılımcılardan 69 kişi (%49,3) OAD alırken, 131 kişi insülin (%93,6), 58 kişi (%41.4) OAD ile birlikte insülin alırken, sadece 42 kişi (%30) antihipertansif ilaç alıyordu. Katılımcıların hiçbiri alkol kullanmıyordu (Tablo 8).

Tablo 8: Katılımcılara ait demografik veriler

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		23.0 - 83.0	58.0	56.8 ± 9.0
Diyabet Yaşı		1.0 - 40.0	10.0	11.4 ± 8.0
Cinsiyet	Kadın			71 50.7%
	Erkek			69 49.3%
Kilo		50.0 - 142.0	80.0	79.9 ± 12.6
Boy		1.5 - 1.9	1.7	1.7 ± 0.1
BMI		19.5 - 42.3	28.7	29.2 ± 4.5
Eğitim Durumu	Okur Yazar			65 46.4%
	İlk Okul			47 33.6%
	Orta Okul			13 9.3%
	Lise			14 10.0%
	Üniversite			1 0.7%
HT	(-)			94 67.1%
	(+)			46 32.9%
Sigara Kullanımı	(-)			120 85.7%
	(+)			20 14.3%
Günlük Sigara Sayısı (Adet)		3.0 - 40.0	20.0	17.3 ± 8.2
Sigara Kullanım Süresi (Yıl)		10.0 - 40.0	20.0	21.1 ± 8.6
Alkol Kullanımı	(-)			140 100.0%
	(+)			0 0.0%
Pcos Öyküsü	(-)			127 90.7%
	(+)			13 9.3%
Kullandığı İlaçlar	Oad			69 49.3%
	İnsilün			131 93.6%
	İnsülün+Oad			58 41.4%
	Antihipartif			42 30.0%
	Diğer			2 1.4%

Hastaların tıbbi öyküsünde geçirilmiş operasyonlara ait veriler Tablo 9'da sunulmuştur. Katılımcıların 17'si (%12,1) cerrahi operasyon geçirmiş olup, 8 kişide (%5.7) tespit edilen kolesistektomi öyküsü en yüksek orana sahipti. 123 Kişinin (%87,9) operasyon öyküsü yoktu.

Hastalara ait laboratuvar verileriyle fraktalkin verisi Tablo 9'da verilmiş olup, katılımcılarda fraktalkin seviyesi için medyan değer 0.6 (0.13-1.6); açlık glukoz için medyan değer 191 mg/dl (85-428); c peptid için 867 (120-2287); HbA1c için 8.8 (5.3-14.3); HOMA-IR için 4.5 (0.2-57.6); üre için 33 (14-79); kreatinin için 0.8 (0.2-2.2); ast için 15.5 (6-61), alt için 17 (6-52); LDH için 167.5 (74-433); crp için 3.6 (0.1-224); idrarda mikroalbumin için 35.9 (0.5-7467.2); mikroalbumin/kreatinin oranı için 32.8 (0.7-3675); Hb için 13.5 (8.7-17.6); WBC için 8.2 (2.8-19.3);

trombosit için 268.5 (153-574); LDL için 117.5 (37-222); TG için 179 (54-568) ve total kolesterol için 193.5 (96-528) olarak tespit edildi.

Tablo 9: Katılımcılara ait laboratuvar veriler ve grup kişi sayıları

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Geçirdiği Oprasyon	(-)			123	87.9%
	(+)			17	12.1%
	Apendektomi			2	1.4%
	Disk Hernisi			1	0.7%
	Femur Fx			1	0.7%
	Herni Operasyonu			1	0.7%
	Kalça Protez			1	0.7%
	Katarakt			1	0.7%
	Kemik Fraktür			1	0.7%
	Kolesistektomi			8	5.7%
	TAH+BSÖ			1	0.7%
Fraktalkine Seviyesi (ng/mL)		0.1 - 1.6	0.6	0.7 ± 0.3	
CRP (mg/L)		0.1 - 224.0	3.6	7.5 ± 20.1	
Glukoz (mg/dL)		85.0 - 428.0	191.0	205.5 ± 82.5	
C Peptıt (pmol/L)		120.0 - 2887.0	867.0	982.4 ± 509.1	
HbA1c		5.3 - 14.3	8.8	8.8 ± 1.9	
Homa-Ir		0.2 - 57.6	4.5	6.8 ± 8.8	
Üre (mg/dL)		14.0 - 79.0	33.0	35.8 ± 14.0	
Mikro Albumin(İdrar) (mg/L)		0.5 - 7467.2	35.9	289.6 ± 803.4	
Mikro Albumin/Kreatin (mg/g)		0.7 - 3675.0	32.8	340.3 ± 753.7	
Kreatinin (mg/dL)		0.2 - 2.2	0.8	0.9 ± 0.4	
AST (U/L)		6.0 - 61.0	15.5	16.8 ± 6.4	
ALT (U/L)		6.0 - 52.0	17.0	18.5 ± 9.1	
LDH (U/L)		74.0 - 433.0	167.5	174.9 ± 42.4	
D-Dimer (ug/mLFEU)		0.2 - 3.8	0.4	0.6 ± 0.6	
LDL (mg/dL)		37.0 - 222.0	117.5	120.6 ± 38.8	
HDL (mg/dL)		13.0 - 87.0	42.0	43.9 ± 10.7	
TG (mg/dL)		54.0 - 568.0	179.0	185.1 ± 89.4	
Total Kolesterol (mg/dL)		96.0 - 528.0	193.5	197.7 ± 55.2	
HB (g/dL)		8.7 - 17.6	13.5	13.7 ± 1.9	
WBC		2.8 - 19.3	8.2	8.4 ± 2.2	
PLT		153.0 - 574.0	268.5	277.4 ± 73.5	
Non Proliferatif	Hafif			23	30.3%
	Orta			40	52.6%
	Ağır			13	17.1%
Proliferatif				32	29.6%
Non Proliferatif				76	70.4%
Retinopati	(-)			32	22.9%
	(+)			108	77.1%

Hastalara ait sosyo-demografik veriler, antropometrik ölçümler, eğitim durumu, hipertansiyon ve sigara öyküsüne ait veriler, retinopatisi olmayan kontrol ve retinopatisi olan hasta grubunda karşılaştırıldı. Tablo 10'da bu verilere ait değerler sunulmuştur.

Vaka grubunun demografik değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzerlik gösterdiği görüldü. Kontrol grubunun yaş ortalaması 54.1 ± 9.1 yıl, hasta grubunun ise yaş ortalaması 57.6 ± 8.9 yıl olup, retinopati olan ve olmayan grupta hastaların yaşı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Aynı şekilde diyabet süresi ortalaması kontrol grubunda 6 ± 6.1 yıl, hasta grubunda ise 13 ± 7.8 yıl olarak saptanmış ve retinopati olan grupta hastaların diyabet yaşı retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Retinopati olan ve olmayan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Katılımcıların kilo verileri incelendiğinde ise retinopati olan ve olmayan grupta hastaların kilo, boy, BMI değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Aynı şekilde katılımcıların eğitim durumları kıyaslandığında ise vaka ve kontrol grubunda anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Retinopati olan ve olmayan grupta hastalarda hipertansiyon varlığı, sigara kullanımı yönünden farklılık görülmedi (Tablo 10).

Tablo 10: Kontrol ve vaka gruplarında demografik veri analizi

		Retinopati (-)		Retinopati (+)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş		54.1 ± 9.1	53.0	57.6 ± 8.9	59.0	0.071	m
Diyabet Yaşı		6.0 ± 6.1	3.5	13.0 ± 7.8	10.0	***0.000***	m
Cinsiyet	Kadın	13 40.6%		58 53.7%		0.194	X^2
	Erkek	19 59.4%		50 46.3%			
Kilo		83.5 ± 14.9	83.0	78.8 ± 11.7	78.0	0.084	m
Boy		1.7 ± 0.1	1.7	1.7 ± 0.1	1.7	0.316	m
BMI		30.2 ± 4.9	29.6	29.0 ± 4.4	28.6	0.180	t
Eğitim Durumu							
Okur Yazar		11 34.4%		54 50.0%			
İlk Okul		13 40.6%		34 31.5%			
Orta Okul		4 12.5%		9 8.3%		0.120	X^2
Lise		4 12.5%		10 9.3%			
Üniversite		0 0.0%		1 0.9%			
HT	(-)	26 81.3%		68 63.0%		0.053	X^2
	(+)	6 18.8%		40 37.0%			
Sigara Kullanımı	(-)	29 90.6%		91 84.3%		0.366	X^2
	(+)	3 9.4%		17 15.7%			

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test

PCOS öyküsü, kullanılan diyabet ilaçları ve geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsüne ait verilerin vaka ve kontrol grubunda kıyaslamasına ait değerler Tablo 10'da sunulmuştur. Buna göre; retinopati olan ve olmayan grupta hastalarda PCOS öyküsü anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Retinopati olan grupta 46 katılımcı OAD kullanırken, retinopatisi olmayan grupta bu sayı 23 idi. Retinopati olan grupta OAD kullanımı retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük saptandı. İnsülin+ OAD kullanan hasta sayısı retinopatisi olan grupta 51 iken, retinopatisi olmayan grupta 7 kişi tespit edilmiş. Retinopati olan grupta insülin + OAD kullanımı retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Retinopati olan ve olmayan grupta ise insülin

kullanımı ve antihipertansif ilaç kullanımı açısından diğer ilaç kullanım oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p > 0.05) (Tablo 11).

Retinopati olan ve olmayan grupta geçirdiği operasyon oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p > 0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Kontrol ve vaka grubunda ilaç kullanım analizi

		Retinopati (-)		Retinopati (+)		p	
		n	%	n	%		
Pcos Öyküsü	(-)	27	84.4%	100	92.6%	0.159	X^2
	(+)	5	15.6%	8	7.4%		
Kullandığı İlaçlar							
Oad		23	71.9%	46	42.6%	***0.004***	X^2
İnsilün		2	6.3%	7	6.5%	0.963	X^2
İnsülün+Oad		7	21.9%	51	47.2%	***0.011***	X^2
Antihipartif		6	18.8%	36	33.3%	0.114	X^2
Diğer		1	3.1%	1	0.9%	0.406	X^2
Geçirdiği Oprasyon	(-)	25	78.1%	98	90.7%	0.055	X^2
	(+)	7	21.9%	10	9.3%		

X^2 Ki-kare test

Katılımcıların vaka ve kontrol gruplarına göre fraktalkin seviyesi ve laboratuvar değerleri incelendi. Retinopati olmayan grupta ortalama fraktalkin seviyesi 0.5±0.3 iken, retinopati olan grupta ortalama fraktalkin seviyesi 0.7±0.3 olarak tespit edildi (Tablo 12). Retinopati olan grupta hastaların fraktalkin seviyesi değeri, retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p < 0.05) (Tablo 12).

Glukoz değeri açısından yapılan incelemede retinopatili vaka grubunda ortalama glukoz değeri 213.8±82.3, kontrol grubunda ise 177.7±78 olarak belirlendi ve retinopati olan grupta glukoz değerinin retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (p < 0.05) (Tablo 12). Retinopatili grupta HbA1c'nin ortalama değeri 9.0±1.9, retinopatisi olmayan grupta ise 7.9±1.7 tespit edilmiş olup, HbA1c retinopatili olan hasta grubunda, retinopatisi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.

Üre değeri incelendiğinde Tablo 12'de görüldüğü gibi, retinopatili grupta ortalama değer 37.5±14.4, retinopatisi olmayan grupta da 29.8±10.4 olarak bulunmuş ve retinopati olan grupta hastaların üre değeri, retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Kreatinin değeri vaka ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında kontrol grubunda ortalama 0.7±0.2, vaka grubunda ise ortalama 0.9±0.4 olarak bulunmuş ve retinopati olan grupta hastaların kreatinin değeri retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$) (Tablo 12).

Retinopati olan grupta idrarda mikroalbumin ortalama seviyesi 339.1±893.9, retinopati olmayan grupta 122.8±314.5 olarak bulunmuş ve retinopati olan grupta hastaların idrarda mikroalbumin değerinin retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$) (Tablo 12). Her iki grupta mikroalbumin/kreatinin oranı incelenmiş olup, retinopatili grupta bu oran 386.7±790.5, retinopati olmayan grupta 183.7±597.9 olarak bulunmuş olup retinopati olan grupta hastaların mikroalbumin/kreatin oranının değeri retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 12).

Diğer laboratuvar tetkikleri incelendiğinde Tablo 12'de sunulduğu gibi, retinopati olan grupta hastaların WBC (p 0.013) değerlerinin retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 12). Bununla birlikte, diğer tetkikler bakıldığında retinopati olan ve olmayan grupta CRP, C peptit, Homa-ir, AST, ALT, LDH, D-Dimer, LDL, HDL, TG, Total kolesterol, HB, PLT değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Kontrol grubu ile vaka grubunda fraktalkin ve laboratuvar veri analizi

	Retinopati (-)		Retinopati (+)		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Fraktalkine Seviyesi (ng/mL)	0.5 ± 0.3	0.4	0.7 ± 0.3	0.7	***0.000***	m
CRP (mg/L)	5.7 ± 6.9	2.8	8.1 ± 22.5	3.7	0.773	m
Glukoz (mg/dL)	177.7 ± 78.0	152.5	213.8 ± 82.3	212.5	***0.022***	m
C Peptıt (pmol/L)	1016.9 ± 601.0	838.5	972.1 ± 481.3	875.5	0.968	m
HbA1c	7.9 ± 1.7	7.6	9.0 ± 1.9	9.1	***0.004***	t
Homa-Ir	6.4 ± 9.7	4.7	6.9 ± 8.5	4.4	0.749	m
Üre (mg/dL)	29.8 ± 10.4	29.9	37.5 ± 14.4	34.0	***0.008***	m
Mikro Albumın(İdrar) (mg/L)	122.8 ± 314.5	11.0	339.1 ± 893.9	45.0	***0.010***	m
Mikro Albumin/Kreatin (mg/g)	183.7 ± 597.9	13.9	386.7 ± 790.5	35.3	***0.003***	m
Kreatının (mg/dL)	0.7 ± 0.2	0.7	0.9 ± 0.4	0.9	***0.000***	m
AST (U/L)	17.3 ± 5.3	16.5	16.6 ± 6.7	15.0	0.223	m
ALT (U/L)	20.3 ± 9.2	19.5	18.0 ± 9.1	15.5	0.123	m
LDH (U/L)	164.9 ± 25.8	167.0	177.9 ± 45.9	169.0	0.357	m
D-Dimer (ug/mLFEU)	0.6 ± 0.7	0.4	0.6 ± 0.6	0.4	0.133	m
LDL (mg/dL)	117.9 ± 37.4	117.0	121.4 ± 39.3	117.5	0.656	t
HDL (mg/dL)	45.3 ± 10.5	44.5	43.5 ± 10.8	42.0	0.356	m
TG (mg/dL)	189.9 ± 92.4	191.5	183.6 ± 88.9	175.5	0.580	m
Total Kolesterol (mg/dL)	202.4 ± 71.4	184.0	196.3 ± 49.7	194.5	0.962	m
HB (g/dL)	14.0 ± 1.6	13.8	13.7 ± 2.0	13.5	0.363	t
WBC	7.6 ± 2.2	7.3	8.7 ± 2.2	8.2	***0.013***	m
PLT	272.2 ± 53.7	274.5	279.0 ± 78.6	263.0	0.886	m

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

Tek değişkenli modelde retinopati olan ve olmayan grup hastalarını ayırmada diyabet yaşının, fraktalkin seviyesinin, glukoz, HbA1c, üre, kreatinin ve WBC ($p<0.05$) etkinliği gözlemlenmiştir. Çok değişkenli modelde ise retinopati olan ve olmayan grup hastalarını ayırmada diyabet yaşının, fraktalkin seviyesinin, HbA1c ve kreatininin anlamlı ve bağımsız ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Diyabet Yaşı	1.18	1.09 - 1.28	***0.000***	1.17	1.06 - 1.28	***0.001***
Fraktalkine Seviyesi	25.3	4.1 - 154.4	***0.000***	10.2	1.2 - 89.6	***0.036***
Glukoz	1.01	1.00 - 1.01	***0.032***			
HbA1c	1.42	1.11 - 1.81	***0.005***	1.42	1.08 - 1.87	***0.012***
Üre	1.05	1.01 - 1.10	***0.008***			
Kreatinin	22.75	3.41 - 152.0	***0.001***	20.78	1.97 - 219.1	***0.012***
WBC	1.32	1.06 - 1.65	***0.014***			

Lojistik Regresyon (Forward LR)

Hasta grubu toplam 108 katılımcıdan oluşmakta olup, kendi içinde Proliferatif ve nonproliferatif retinopati grubu olarak ikiye ayrıldı ve çalışmanın bütün değişkenleri açısından kıyaslaması yapıldı. Sosyo-demografik veriler, hipertansiyon varlığı ve sigara kullanım öyküsü açısından yapılan kıyaslama için veri değerleri ve ilişkisi Tablo 14'de sunulmuştur. Proliferatif ve nonproliferatif grubunda hastaların yaşı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Aynı şekilde proliferatif ve nonproliferatif hasta grubunda diyabet yaşı ve cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 14). Hastaların boy, kilo, VKİ değerleri incelendiğinde ise proliferatif ve nonproliferatif grubunda hastaların kilo, boy, BMI değerlerinin anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermediği tespit edildi (Tablo 14). Proliferatif ve nonproliferatif grubunda hastaların eğitim durumu, HT tanılı hasta oranı, sigara kullanım oranı, günlük içilen sigara sayısı ve sigara kullanım yılı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 14). Proliferatif ve nonproliferatif grubunda PCOS öyküsü, OAD, insülin, insülin + OAD, antihipertansif, diğer ilaç kullanım oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 14). Proliferatif ve nonproliferatif

grubunda geçirilmiş operasyon oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 14).

Tablo 14: Vaka grubunda demografik veri analizi

		Proliferatif			Non Proliferatif			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş		58.4 ± 8.6		61.5	57.3 ± 9.0		57.5	0.415	m
Diyabet Yaşı		14.9 ± 7.5		15.0	12.3 ± 7.9		10.0	0.113	t
Cinsiyet	Kadın	18	56.3%		40	52.6%		0.731	X^2
	Erkek	14	43.8%		36	47.4%			
Kilo		78.9 ± 10.6		80.0	78.7 ± 12.2		78.0	0.951	t
Boy		1.7 ± 0.1		1.7	1.7 ± 0.1		1.7	0.617	m
BMI		29.0 ± 4.4		28.8	28.9 ± 4.4		28.6	0.948	t
Eğitim Durumu	Okur Yazar	13	40.6%		41	53.9%		0.206	X^2
	İlk Okul	14	43.8%		20	26.3%			
	Orta Okul	3	9.4%		6	7.9%			
	Lise	2	6.3%		8	10.5%			
	Üniversite	0	0.0%		1	1.3%			
HT	(-)	21	65.6%		47	61.8%		0.710	X^2
	(+)	11	34.4%		29	38.2%			
Sigara Kullanımı	(-)	25	78.1%		66	86.8%		0.256	X^2
	(+)	7	21.9%		10	13.2%			
Günlük Sigara Sayısı		15.0 ± 6.5		20.0	16.4 ± 6.5		20.0	0.648	m
Sigara Kullanım Yılı		16.4 ± 6.3		20.0	21.5 ± 7.5		20.0	0.163	t
Pcos Öyküsü	(-)	28	87.5%		72	94.7%		0.190	X^2
	(+)	4	12.5%		4	5.3%			
Kullandığı İlaçlar									
Oad		11	34.4%		35	46.1%		0.262	X^2
İnsilün		4	12.5%		3	3.9%		0.099	X^2
İnsülün+Oad		14	43.8%		37	48.7%		0.639	X^2
Antihipartif		9	28.1%		27	35.5%		0.456	X^2
Diğer		1	3.1%		0	0.0%		0.296	X^2
Geçirdiği Oprasyon	(-)	29	90.6%		69	90.8%		0.979	X^2
	(+)	3	9.4%		7	9.2%			

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test

Hasta grubunun proliferatif ve nonproliferatif olarak ayrılan iki grup arasındaki fraktalkine seviyesi ve diğer laboratuvar parametreleri ile arasındaki korelasyon incelenmiş olup, Tablo 15'de tablo halinde veriler sunulmuştur. Proliferatif grupta Fraktalkin seviye ortalaması 0.7±0.4 ve nonproliferatif grupta ise ortalama Fraktalkin seviyesi 0.7±0.3 olarak tespit edilmiştir. Proliferatif ve nonproliferatif grupta Fraktalkin seviyesi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 15).

Diğer laboratuvar değerlerinden glukoz, C peptit, HbA1c, HOMA-IR, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, CRP, D-dimer değeri proliferatif ve nonproliferatif grupta anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Aynı zamanda idrarda mikroalbumin, mikroalbumin/kreatin oranı, LDL, HDL, TG, total kolesterol, HB, PLT, WBC değeri de proliferatif ve nonproliferatif grupta anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 15).

Tablo 15: Vaka grubunda laboratuvar veri analizi

	Proliferatif		Non Proliferatif		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Fraktalkine Seviyesi (ng/mL)	0.7 ± 0.4	0.5	0.7 ± 0.3	0.7	0.274 [m]
CRP (mg/L)	6.6 ± 8.4	4.5	8.7 ± 26.4	3.1	0.668 [t]
Glukoz (mg/dL)	220.1 ± 88.5	209.0	211.1 ± 80.0	215.5	0.696 [m]
C Peptıt (pmol/L)	887.2 ± 520.3	745.0	1007.9 ± 462.8	884.0	0.236 [t]
HbA1c	9.2 ± 2.0	9.6	8.9 ± 1.8	9.0	0.279 [m]
Homa-Ir	8.1 ± 11.2	3.7	6.4 ± 7.2	4.8	0.623 [m]
Üre (mg/dL)	39.6 ± 15.4	33.0	36.7 ± 14.0	35.0	0.497 [m]
Mikro Albumın(İdrar) (mg/L)	308.2 ± 517.1	53.3	352.1 ± 1014.3	42.2	0.501 [m]
Mikro Albumin/Kreatin (mg/g)	436.0 ± 748.6	65.6	366.0 ± 811.4	33.3	0.218 [m]
Kreatinin (mg/dL)	1.0 ± 0.4	0.8	0.9 ± 0.4	0.9	0.893 [m]
AST (U/L)	17.7 ± 9.2	16.5	16.1 ± 5.3	14.0	0.348 [m]
ALT (U/L)	18.5 ± 9.5	17.0	17.8 ± 9.0	15.0	0.625 [m]
LDH (U/L)	185.3 ± 46.5	175.5	174.8 ± 45.6	162.5	0.277 [t]
D-Dimer (ug/mLFEU)	0.5 ± 0.3	0.5	0.6 ± 0.6	0.4	0.400 [m]
LDL (mg/dL)	127.1 ± 38.7	125.0	118.9 ± 39.6	113.5	0.326 [t]
HDL (mg/dL)	44.1 ± 8.2	44.5	43.3 ± 11.8	42.0	0.731 [t]
TG (mg/dL)	187.8 ± 94.5	178.5	181.8 ± 87.0	173.5	0.751 [t]
Total Kolesterol (mg/dL)	205.5 ± 55.8	204.0	192.5 ± 46.7	190.0	0.214 [t]
HB (g/dL)	13.4 ± 2.3	13.3	13.8 ± 1.8	13.5	0.469 [m]
WBC	8.8 ± 2.3	8.2	8.6 ± 2.2	8.2	0.797 [t]
PLT	278.7 ± 77.4	267.5	279.1 ± 79.6	259.0	0.980 [t]

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

Sosyo-demografik veriler nonproliferatif retinopatinin hafif, orta ve ağır evrelerinde incelenmiş olup kıyaslamaya ait veri değerleri Tablo 16'da sunulmuştur.

Nonproliferatif hafif, orta ve ağır gruplarda hasta yaşı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermedi. Nonproliferatif hafif, orta ve ağır gruplarda hastaların diyabet yaşı, cinsiyet dağılımı, eğitim durumu, hastaların boy, kilo ve VKİ değeri anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermedi (Tablo 16). Nonproliferatif hafif, orta ve ağır grubunda hastaların HT değeri, sigara kullanımı, sigara kullanım yılı, günlük içilen sigara sayısı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermedi (Tablo 16).

Tablo 16: Nonproliferatif vaka grubunda demografik veri analizi

		Non Proliferatif			
		Hafif	Orta	Ağır	p
Yaş	Ort.±ss	54.4 ± 8.4	59.3 ± 9.0	56.1 ± 9.0	0.099 A
	Medyan	52.0	60.0	55.0	
Diyabet Yaşı	Ort.±ss	9.5 ± 8.0	13.2 ± 6.6	14.2 ± 10.4	0.072 K
	Medyan	9.0 [2]	10.0	10.0	
Cinsiyet	Kadın n-%	14 60.9%	23 57.5%	3 23.1%	0.062 X^2
	Erkek n-%	9 39.1%	17 42.5%	10 76.9%	
Kilo	Ort.±ss	80.1 ± 12.2	79.2 ± 10.3	74.8 ± 16.9	0.436 A
	Medyan	83.0	78.0	70.0	
Boy	Ort.±ss	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.0	1.6 ± 0.1	0.219 K
	Medyan	1.7	1.7	1.6	
BMI	Ort.±ss	28.6 ± 4.2	29.3 ± 3.9	28.4 ± 5.9	0.590 K
	Medyan	28.6	28.6	26.2	
Eğitim Durumu					
Okur Yazar		11 47.8%	23 57.5%	7 53.8%	
İlk Okul	n-%	6 26.1%	10 25.0%	4 30.8%	
Orta Okul	n-%	2 8.7%	3 7.5%	1 7.7%	0.760 X^2
Lise	n-%	4 17.4%	3 7.5%	1 7.7%	
Üniversite	n-%	0 0.0%	1 2.5%	0 0.0%	
HT	(-) n-%	18 78.3%	24 60.0%	5 38.5%	0.058 X^2
	(+) n-%	5 21.7%	16 40.0%	8 61.5%	
Sigara Kullanımı	(-) n-%	19 82.6%	37 92.5%	10 76.9%	p>0.05 X^2
	(+) n-%	4 17.4%	3 7.5%	3 23.1%	
Günlük Sigara Sayısı	Ort.±ss	15.8 ± 8.5	20.0 ± 0.0	13.7 ± 7.1	0.328 K
	Medyan	20.0	20.0	15.0	
Sigara Kullanım Yılı	Ort.±ss	21.3 ± 8.5	20.0 ± 10.0	23.3 ± 5.8	0.914 K
	Medyan	22.5	20.0	20.0	

[A] ANOVA / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [X^2] Ki-kare test

PCOS öyküsü ve ilaç kullanımına ait veri değerleri Tablo 17'de sunulmuş olup, nonproliferatif hafif, orta ve ağır grubunda hastalarda PCOS öyküsü, OAD, insülin, insülin+OAD ve antihipertansif ilaç kullanımıyla geçirilmiş operasyon oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 17).

Tablo 17: Nonproliferatif vaka grubunda ilaç kullanım veri analizi

			Non Proliferatif						p	
			Hafif		Orta		Ağır			
Pcos Öyküsü	(-)	n-%	23	100.0%	37	92.5%	12	92.3%	p>0.05	X^2
	(+)	n-%	0	0.0%	3	7.5%	1	7.7%		
Kullandığı İlaçlar										
Oad		n-%	12	52.2%	17	42.5%	6	46.2%	0.760	X^2
İnsilün		n-%	2	8.7%	1	2.5%	0	0.0%		X^2
İnsülün+Oad		n-%	9	39.1%	21	52.5%	7	53.8%	0.546	X^2
Antihipartif		n-%	5	21.7%	15	37.5%	7	53.8%	0.144	X^2
Diğer		n-%		0.0%		0.0%		0.0%		
Geçirdiği Oprasyon	(-)	n-%	20	87.0%	38	95.0%	11	84.6%	p>0.05	X^2
	(+)	n-%	3	13.0%	2	5.0%	2	15.4%		

X^2 Ki-kare test

Fraktalkin seviyesi ve diğer laboratuvar değerlerine ait veri analizi Tablo 18' de sunulmuş ve nonproliferatif retinopatinin ağır grubunda fraktalkin ortalama değeri 0.97±0.28, orta grubunda 0.67 ± 0.29, hafif grubunda ise 0.74 ± 0.25 olarak sonuçlandı. Nonproliferatif ağır grubunda fraktalkine seviyesi, nonproliferatif hafif ve orta grubundan anlamlı ($p < 0.05$) (p 0.004) olarak daha yüksekti. Nonproliferatif hafif ve orta grubunda fraktalkine seviyesi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 18). İdrarda mikroalbumin ağır retinopatili hasta grubunda ortalama seviyesi 1266.2±2173.6, orta grupta 214.0 ± 398.9, hafif grupta ise 75.6±200.1 olarak sonuçlandı ve nonproliferatif ağır ve orta grubunda mikroalbumin değerinin nonproliferatif hafif grubundan anlamlı ($p < 0.05$) (p 0.017) olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Nonproliferatif orta ve ağır grubunda ise mikroalbumin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 18).

Ağır retinopatili hastalarda mikroalbumin/kreatinin oranı değeri incelendiğinde ağır grupta ortalama değer 1014.7±1444.5, orta grupta 313.3±630.1, hafif grupta da 91.0 ± 263.7 olarak tespit edildi. Nonproliferatif ağır ve orta

grubunda mikroalbumin/kreatin değeri nonproliferatif hafif grubundan anlamlı ($p < 0.05$) (p 0.015) olarak daha yüksek olup nonproliferatif orta ve ağır grubunda ise mikroalbumin/kreatin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 18).

Ayrıca, diğer laboratuvar verileri incelendiğinde glukoz, C-peptit, HbA1c, HOMA-IR, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, CRP, d-dimer, LDL, TG, HDL, total kolesterol, HGB, PLT ve WBC değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 18).

Tablo 18: Nonproliferatif vaka grubunda laboratuvar veri analizi

		Non Proliferatif			
		[1]Hafif	[2]Orta	[3]Ağır	p
Fraktalkine Seviyesi (ng/mL)	Ort.±ss	0.74 ± 0.25	0.67 ± 0.29	0.97 ± 0.28	***0.004*** K
	Medyan	0.68	0.63	0.83 [12]	
CRP (mg/L)	Ort.±ss	4.8 ± 9.2	12.0 ± 35.4	5.2 ± 6.6	0.092 K
	Medyan	2.2	4.4	2.5	
Glukoz(mg/dL)	Ort.±ss	209.1 ± 82.7	212.8 ± 82.6	209.3 ± 72.7	0.992 K
	Medyan	218.0	197.5	244.0	
C Peptit(pmol/	Ort.±ss	966.0 ± 483.4	1029.3 ± 462.7	1016.1 ± 457.7	0.905 K
	Medyan	934.0	883.0	876.0	
HbA1c	Ort.±ss	8.8 ± 2.2	8.9 ± 1.7	9.2 ± 1.4	0.788 A
	Medyan	9.2	8.8	9.2	
Homa-Ir	Ort.±ss	6.0 ± 5.9	7.1 ± 8.4	5.4 ± 4.9	0.881 K
	Medyan	5.0	4.7	4.1	
Üre (mg/dL)	Ort.±ss	35.9 ± 12.9	36.4 ± 14.7	38.9 ± 14.3	0.777 K
	Medyan	33.0	33.5	36.7	
Mikro Albumin(mg/L)	Ort.±ss	75.6 ± 200.1	214.0 ± 398.9	1266.2 ± 2173.6	***0.017*** K
	Medyan	12.9 [23]	49.7	116.7	
Mikro Albumin/ Kreatin (mg/g)	Ort.±ss	91.0 ± 263.7	313.3 ± 630.1	1014.7 ± 1444.5	***0.015*** K
	Medyan	20.8 [23]	49.3	45.7	
Kreatinin(mg/dL)	Ort.±ss	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.3	0.589 K
	Medyan	0.8	0.9	0.9	
AST (U/L)	Ort.±ss	15.9 ± 4.8	16.2 ± 5.6	16.2 ± 5.8	0.967 K
	Medyan	14.0	14.5	15.0	
ALT (U/L)	Ort.±ss	16.7 ± 7.1	18.0 ± 9.3	19.2 ± 11.2	0.951 K
	Medyan	15.0	15.0	15.0	
LDH (U/L)	Ort.±ss	171.7 ± 37.1	176.4 ± 54.6	175.2 ± 27.3	0.635 K
	Medyan	157.0	166.0	173.0	
D-Dimer (ug/mLFEU)	Ort.±ss	0.7 ± 0.8	0.6 ± 0.7	0.4 ± 0.1	0.661 K
	Medyan	0.5	0.4	0.4	
LDL (mg/dL)	Ort.±ss	115.5 ± 36.5	118.7 ± 43.5	125.9 ± 33.7	0.754 A
	Medyan	112.0	116.0	137.0	
HDL (mg/dL)	Ort.±ss	45.3 ± 11.3	40.5 ± 8.8	48.4 ± 18.1	0.328 K
	Medyan	"	40.0	43.0	
TG (mg/dL)	Ort.±ss	164.8 ± 67.7	193.5 ± 100.7	176.0 ± 69.7	0.442 A
	Medyan	151.0	180.0	191.0	

Total Kolesterol (mg/dL)	Ort.±ss	189.5 ± 46.4	187.8 ± 45.8	212.1 ± 48.9	0.251 [A]
	Medyan	183.0	190.0	217.0	
HB (g/dL)	Ort.±ss	14.0 ± 1.8	13.8 ± 1.8	13.2 ± 2.0	0.305 [K]
	Medyan	13.4	13.9	12.3	
WBC	Ort.±ss	8.5 ± 2.5	8.7 ± 2.1	8.7 ± 1.9	0.772 [K]
	Medyan	8.1	8.6	7.8	
PLT	Ort.±ss	285.9 ± 78.5	273.1 ± 83.6	285.4 ± 72.8	0.794 [A]
	Medyan	258.0	249.0	280.0	

[A] ANOVA / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [X²] Ki-kare test

[2] Non Proliferatif Orta grubu ile fark p<0.05

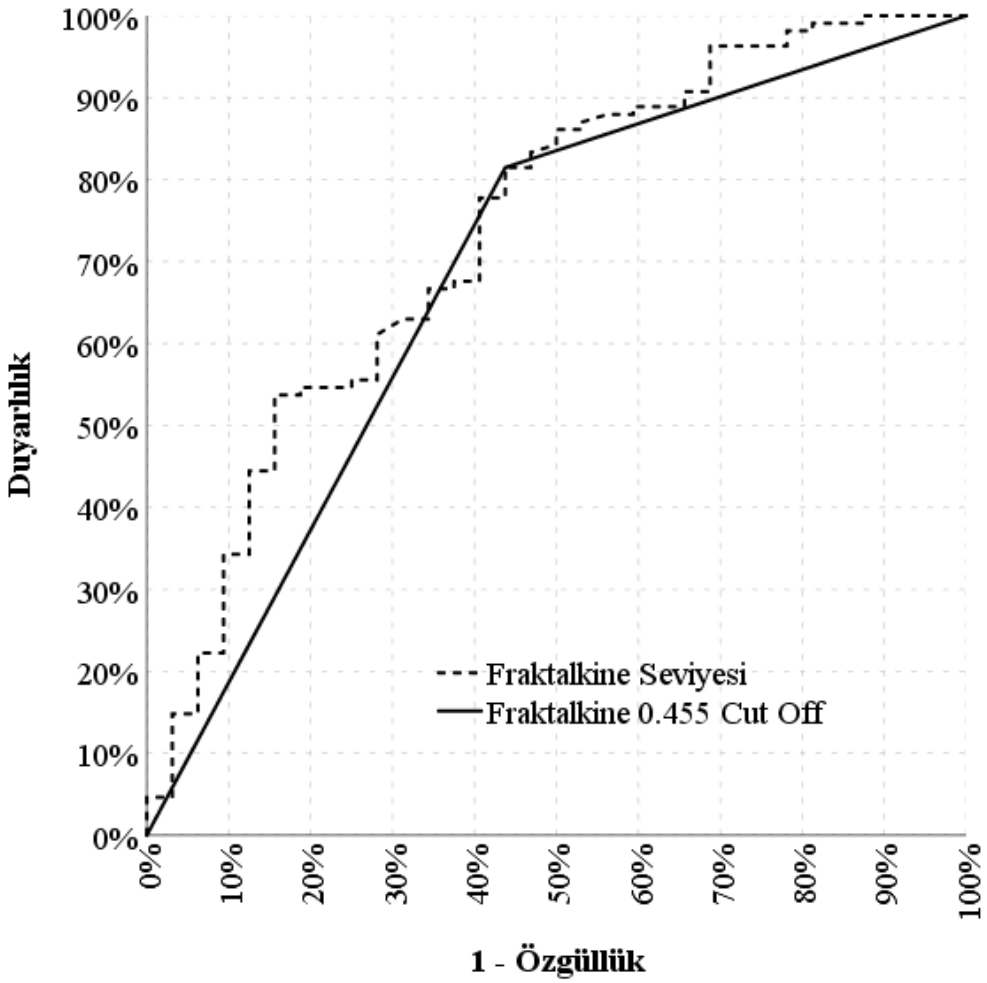
[3] Non Proliferatif Ağır grubu ile fark p<0.05

Retinopati olan ve retinopati olmayan grup hastaların ayrımında fraktalkin seviyesinin anlamlı [Eğri Altı Alan 0.736 (0.634-0.838)] etkinliği gözlemlendi. Retinopati olan ve retinopati olmayan grup hastaların ayrımında fraktalkin seviyesi 0.455 cut-off değerinin anlamlı [Eğri Altı Alan 0.689 (0.577-0.800)] etkinliği tespit edildi (Tablo 19).

Fraktalkin seviyesi 0.455 cut-off değerinde retinopati olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık %81,5, pozitif kestirim %86,3, özgüllük %56,3, negatif kestirim %47,4'tir (Tablo 19).

Tablo 19: Kontrol ve vaka grubunda ROC eğrisi veri analizi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
Fraktalkine Seviyesi		0.736		0.634 - 0.838	***0.000***
Fraktalkine 0.455 Cut Off		0.689		0.577 - 0.800	***0.001***
		Retinopati (-)	Retinopati (+)		%
Fraktalkine Seviyesi	< 0.455	18	20	Duyarlılık	81.5%
	≥ 0.455	14	88	Pozitif Kestirim Oranı	86.3%
				Özgüllük	56.3%
				Negatif Kestirim Oranı	47.4%
ROC Eğrisi					



Şekil 8: Vaka ve kontrol grubunda ROC analizi

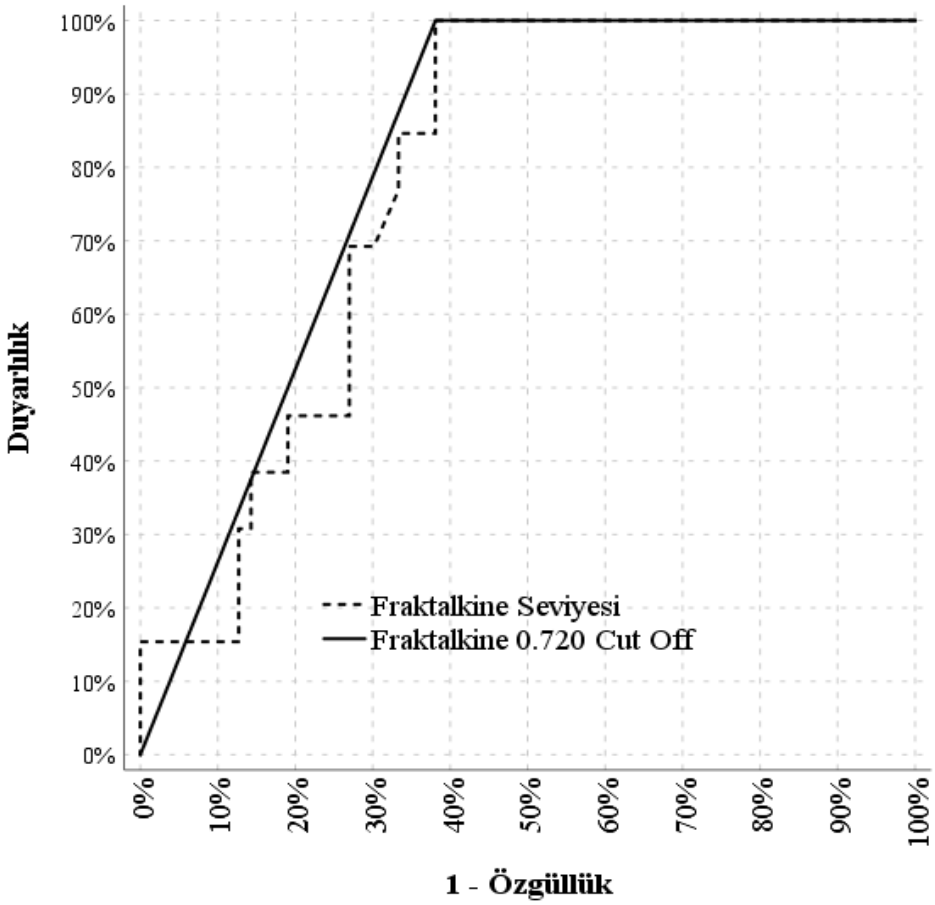
Nonproliferatif hafif ve orta-ağır grup hastaların ayrımında fraktalkin seviyesinin anlamlı [0.784 (0.679-0.888)] etkinliği gözlendi. Nonproliferatif hafif ve orta-ağır grup hastaların ayrımında fraktalkin seviyesi 0.720 cut-off değeri anlamlı [0.810 (0.713-0.906)] etkinliği gözlendi (Tablo 20).

Fraktalkin seviyesi 0.720 cut-off değerinde nonproliferatif hafif ve nonproliferatif orta-ağır grup hastaların ayrımında duyarlılık %100.0, pozitif kestirim %35.1, özgüllük %61.9, negatif kestirim %100.0'dir (Tablo 20).

Tablo 20: Vaka grubundan ROC eğrisi veri analizi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
Fraktalkine Seviyesi		0.784		0.679 - 0.888	***0.001***
Fraktalkine 0.720 Cut Off		0.810		0.713 - 0.906	***0.000***
		Nonproliferatif Hafif	Nonproliferatif Orta-Ağır		%
Fraktalkine Seviyesi	< 0.720	39	0	Duyarlılık	100.0%
	≥ 0.720	24	13	Pozitif Kestirim Oranı	35.1%
				Özgüllük	61.9%
				Negatif Kestirim Oranı	100.0%

ROC Eğrisi



Şekil 9: Vaka grubunda ROC analizi

Fraktalkin seviyesinin sosyo-demografik verilerle olan Spearman korelasyonu incelendi ve Tablo 21'de analizi yapıldı. Buna göre, fraktalkin seviyesi ile yaş, diyabet yaşı, kilo, boy, BMI, sigara sayısı, sigara kullanım yılı arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmedi (Tablo 21).

Tablo 21: Demografik verilerle Spearman korelasyon analizi

		Yaş	Diyabet Yaşı	Kilo	Boy	BMI	Sigara Sayısı	Sigara Yılı
Fraktalkine Seviyesi	r	-0.020	0.108	-0.077	0.006	-0.053	-0.226	0.248
	p	0.796	0.153	0.308	0.938	0.485	0.289	0.243

Spearman Korelasyon

Aynı şekilde, fraktalkin seviyesinin laboratuvar veri değerleri ile olan Spearman korelasyon analizi yapılmış olup, Tablo 22' de göre fraktalkin seviyesi ile glukoz, C peptit, HbA1c, homa-ir, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, CRP, d-dimer, mikro albümin, mikro albümin/kreatin, LDL, HDL, TG, total kolesterol, HB, PLT, WBC değeri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmedi (Tablo 22).

Tablo 22: Laboratuvar verileri ile Spearman korelason analizi

		Glukoz	C Peptit	HbA1c	Homa-Ir	Üre	Kreatinin	
Fraktalkine Seviyesi	r	-0.001	0.006	0.067	0.013	-0.100	0.058	
	p	0.991	0.935	0.377	0.860	0.186	0.445	
		AST	ALT	LDH	CRP	D-Dimer	Mikro Albumin (İdrar)	Mikro Albumin / Kreatin
Fraktalkine Seviyesi	r	-0.017	-0.013	-0.110	0.101	0.017	-0.183	-0.118
	p	0.820	0.864	0.145	0.183	0.821	***0.115***	0.122
		LDL	HDL	TG	Total Kolesterol	HB	PLT	WBC
Fraktalkine Seviyesi	r	0.026	0.034	-0.112	0.033	0.105	0.053	0.042
	p	0.727	0.656	0.140	0.666	0.167	0.489	0.578

Spearman Korelasyon

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabet, dünya genelinde her yıl artan bir prevalansa sahiptir ve yarım milyonu aşkın insanı etkileyen, morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur.

Diyabetes mellitusun akut ve kronik komplikasyonları vardır. Kronik komplikasyonlar akut komplikasyonların oluşumunda yer alan mekanizmada rol alır. Diyabetin kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler olarak ele alınır. Makrovasküler komplikasyonlar, aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıktır. Hipergliseminin etkisinden bağımsız olarak, tüm diyabetli hastalarda artmış ateroskleroz ve endotel hasarı ile makrovasküler komplikasyonlar ilişkilidir. DM tanısı konmadan önce, insülin direnci veya bozulmuş açlık glikozu döneminde makrovasküler komplikasyonların başladığı düşünülmektedir. Tip 2 DM hastalarında, makrovasküler komplikasyonlar diyabet kaynaklı ölümlerin %80'ini oluşturur ve bu ölümlerin %60'ını koroner kalp hastalığı oluşturur (284,285).

DM bireylerde, diyabet tanısıyla birlikte zamanla mikrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkar ve bu durum diyabet süresi ile doğru orantılıdır. Bu komplikasyonlar, kapiller damarlardaki bazal membranın kalınlaşması ve geçirgenliğinde artış, kan akışındaki azalma, kanın viskozitesindeki artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gibi değişiklikler nedeniyle meydana gelir. Bu etkilerin sonucunda kapiller yapıdan protein sızıntısı ve sonrasında hücresel düzeyde iskemik hasar gelişir. Uzun süreli hiperglisemi, bu lezyonların oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Diyabetik retinopati, mikrovasküler bir hastalık olarak sınıflandırılır. Deneysel olarak on yıllardır diyabetik nefropati ve nöropati birlikte ele alınmıştır. Ancak, modern teknolojilerin kullanımı, nöroglial fonksiyonu değerlendirmek için multifokal elektro-retinografi ve mikroperimetri gibi yöntemlerin geliştirilmesi, diyabetik retinopatinin nefropati ve nöropatiden ayırt edilmesini sağlamıştır. Bu teknolojiler, diyabetik retinopatinin karmaşık patolojisi ve dinamikleri üzerinde farklılıkları incelemek için kullanılır (286,287).

Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda ölümcül sebepler arasında önemli bir yer tutar ve en ciddi sonucu son dönem böbrek yetmezliği olarak ortaya çıkar. Özellikle gelişmiş ülkelerde ciddi böbrek yetmezliğinin yaygın nedenlerinden biri diyabetik nefropatidir (288). Nefropatinin erken belirtilerinden biri mikroalbüminüri olarak ortaya çıkar ve 3 ile 6 ay arasında yapılan ölçümlerde 24 saatlik idrardaki albümin seviyesinin 30-299 mg arasında çıkması sonucunda tanısı konulur (289). Diyabetik nefropatinin komplikasyonları genellikle hiperglisemi ile ilişkilendirilse de, bu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bu süreçte, büyüme faktörü, nitrik oksit, anjiyotensin-2 ve endotelin gibi çeşitli faktörlerin yanı sıra, renal mikrosirkülasyondaki değişiklikler ve glomerüllerdeki yapısal değişiklikler gibi etmenlerin rol oynadığı belirtilmektedir. Bunların yanı sıra, bazal membran kalınlaşması gibi faktörlerin de bu süreçte etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, hiperglisemi ile birlikte glomerüler kapiller plazma akım hızının ve sistolik basıncın artması, hiperfiltrasyonun artışına neden olmaktadır (290).

Diyabetin en yaygın kronik komplikasyonlarından birisi de diyabetik nöropatidir. Diyabetik nöropati; dokulara sinir iletiminde ve aktivitesinde bozulmaya neden olarak sinir sisteminin farklı bölgelerini etkiler. Otonom, motor ve duyusal fonksiyonlarda bozulmalar meydana gelir ve çeşitli klinik belirtilere yol açar. Diyabetik nöropatinin patofizyolojisi, bir dizi iç içe geçmiş nedensel mekanizma ve kesin tanısının zorluğu nedeniyle henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalarda morbiditenin önemli nedenlerinden biri olan diyabetik nöropati, diyabetli hastaların yaklaşık %50'sini etkiler. Diyabetik nöropatinin, fokal, distal simetrik, motor proksimal ve otonom nöropati olarak dört farklı şekli bulunmaktadır. Diyabetik nöropati genellikle eldiven veya çorap tarzında periferik polinöropati olarak ortaya çıkar ve iyileşmeyen deri ülserleri ile ekstremite ampütasyonlarının en yaygın nedenlerinden biridir. Nöropati, genetik özellikler, yaş, diyabetin süresi, sigara kullanımı, hipertansiyon, yüksek trigliserid seviyeleri, obezite ve alkol tüketimi gibi çeşitli risk faktörleri ile ilişkilidir (291,292).

Diyabetik retinopati, NPDRP, PDRP ve makula ödemi olmak üzere üç ana kategoriye ayrılır. NPDRP, lezyonun şiddetine bağlı olarak hafif, orta, ağır olmak üzere 3 alt gruba ayrılır. Hafif NPDRP durumunda, mikroanevrizmalar ve küçük

retinal kanamalar mevcutken, orta NPDRP'de bu bulgular daha da artmış şekilde olur. Ağır NPDRP'de ise mikroanevrizmalar, kanamalar, venöz değişiklikler ve intraretinal mikrovasküler anormallikler daha yaygın ve yoğun şekilde belirginleşir. PDRP durumunda, retina yüzeyinde veya optik disk üzerinde neovaskülarizasyon ve fibröz doku proliferasyonu meydana gelir. Oluşan anormal damarlar düzensiz şekilli ve yüksek geçirgenlik gösterirken, fibröz doku tarafından çevrelenirler. Makula ödemi, retinanın makula bölgesindeki ekstraselüler sıvı birikimi sonucunda görme keskinliğinde azalmaya neden olabilir. Bu durum, diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde gelişebilir (293,294).

Diyabetik retinopati (DR), bu kronik komplikasyonlardan en önemlilerinden biridir ve kontrolsüz tip 2 diyabetin mikrovasküler bir sonucu olarak öne çıkar. Bu nedenle, DR'nin erken teşhisi ve tedavisi kritik öneme sahiptir. Fundoskopik muayene ile tespit edilemeyen mikrovasküler değişiklikleri belirleyebilecek biyokimyasal belirteçler ile erken tanı için tarama yöntemleri geliştirilmektedir (295).

Hızla yaşlanan küresel nüfus, diyabet hastalarının yaşam süresinin uzaması ve yaşam tarzı değişikliklerinin diyabet riskini artırması, diyabetik retina hastalığına yönelik yükün artmasına ve tedavi talebinin artmasına neden olmaktadır.

Diyabetik retina hastalığı, yetişkin çalışan popülasyonda önlenebilir körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. Küresel hastalık yükü çalışması, diyabetik retinopatinin (DR) 50 yaş ve üzeri yetişkinlerde beşinci önde gelen sebep olarak körlük ve orta-şiddetli görme bozukluğunu belirlemiştir. Diyabetik göz hastalığına bağlı görme kaybının yaşa göre standardize edilmiş küresel prevalansı, 1990'dan 2020'ye kadar %14,9'dan %18,5'e yükselmiştir (296).

Retina, vücudun en yüksek oksijen gereksinimine sahip dokusudur ve hipoksiye oldukça duyarlıdır. Retinopatinin patogenezinde, başlangıçta nöral ve glial dokularda değişiklikler meydana gelir, ardından vasküler değişiklikler ortaya çıkar. Glikozilasyon ve hipoksi, retinal dokuda mikro çevrede patolojik sinyal değişikliklerine yol açar. Bu durum, lokal vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve belirli sitokinlerin salınımının artışına, oksidatif sistem aktivasyonuna

neden olur. Sonuç olarak, kapiller perisit kaybı, endotel hücrelerinin aşırı çoğalması ve sonrasında mikrovasküler akımda düşüş, mikrovasküler tıkanıklıklar, retinal iskemi ve vasküler geçirgenlik artışı meydana gelir. İleri aşamalarda, anormal vasküler sızıntının etkisiyle retinada anormal lipid birikimleri, sert eksudalar, patolojik neovaskülarizasyon, kanamalar, skarlaşma ve retinal ayrılma gibi durumlar ortaya çıkabilir (297,298).

Diyabetik retinopati (DR) patogenezinde rol oynayan subklinik inflamasyon, CRP (C-reaktif protein) ile ilişkilidir, ancak yapılan çalışmalarda bu ilişki konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yang ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olan bireylerde nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) olanlara göre daha yüksek CRP düzeyleri bulunmuştur (299). Bununla birlikte, Kang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, diyabetik retinopati komplikasyonu gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (300). Akut inflamatuar süreçlerle sıkı ilişkili olan CRP'nin kronik inflamatuar süreçlerle ilişkisi daha zayıftır. Literatürde farklı sonuçların olması diyabetik retinopatide CRP'nin öngördürücü rolünü sınırlamaktadır. Yaptığımız çalışmada vaka ve kontrol grubu arasında CRP düzeyleri benzer olduğu gibi, NPDR ve PDR grupları ile NPDR'nin alt grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Fraktalkin (FKN), kendine özgü fraktal geometrisinden dolayı adlandırılan CX3C kemokin ailesinin tek üyesidir. Enflamatuar sitokinler, özellikle primer endotel hücrelerinde membranla bağlı FKN'yi belirgin bir şekilde uyarabilir. Bu form, monositlerin ve T lenfositlerinin etkili bir şekilde adhezyonunu teşvik eder. Aynı zamanda çözünür FKN, proteoliz yoluyla salınabilir, monositler ve T hücreleri için de kemotaktik aktiviteye sahiptir. Fraktalkinin reseptörü olan CX3CR1, T lenfositleri, monositler, doğal öldürücü (NK) hücreler, mikroglia ve nöronlarda bulunan bir G-proteini tarafından ifade edilir (301). Fraktalkin-CX3CR1 ekseninin aktivasyonu, esas olarak pro- inflamatuar sitokin sentezi, hücre büyümesi, farklılaşma ve çoğalma üzerinde düzenleme yapar.

Fraktalkinin CX3CR1 reseptörü, yüksek selektivite gösterir ve sitotoksik hücrelerin granzim ve perforin gibi içerikleri taşımasını sağlar. Bu durum, CX3CR1'e sitotoksik hücrelerin özel özelliklerini taşıyan bir reseptör özelliği verir.

Fraktalkine, beyin, gastrointestinal traktus, deri, endotel, böbrek ve akciğer gibi çeşitli dokularda ifade edilir (302). CX3CR1 reseptörü ise lenfosit monositler, doğal öldürücü hücreler, dentritik hücreler ve mikroglia hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinden salınır (303,304).

Fraktalkin birçok sistemik ve otoimmun hastalığın patogenezinde rol alabilir: Romatoid artrit, sistemik skleroz, böbrek hastalıkları, alerjik astım, kardiyovasküler patolojiler, arteroskleroz, kalp allogreft reddi, psoriasis, liken planus, HIV ile ilişkili patolojiler, primer biliyer siroz, pulmoner arteriyel hipertansiyon, akciğer ve kolon kanserleri, akut hepatit gibi birçok enflamatuar hastalığın gelişiminde önemli rolleri vardır (305,306).

Fraktalkinin inflamatuar olaylardaki etkilerini araştıran çok az çalışma literatürde vardır. Ikejima ve ekibinin araştırmasında, unstabil angina pektoris hastalarında plak rüptürü sırasında fraktalkin ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (307). Raychaudhuri ve ekibinin psöriyazis hastalarından alınan doku biyopsilerinde gerçekleştirdiği çalışmada, inflamatuar dokuda normal dokuya kıyasla fraktalkin ve reseptör ekspresyonunda belirgin artışlar tespit edilmiştir(308). Tong ve ekibinin HIV ensefaliti olan çocukların postmortem beyin dokularında gerçekleştirdiği diğer bir çalışmada, fraktalkin ve reseptör ekspresyonunun olmayanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunduğu görülmüştür (309). Ohta ve ekibinin kolorektal kanser üzerine yaptığı çalışmada ise, fraktalkin yüksek ekspresyonunun iyi bir prognoz belirleyici olabileceği ortaya konmuştur (310). Bu araştırmalar, fraktalkinin farklı dokularda ifade edildiğini ve inflamatuar süreçlerde etkin bir şekilde rol oynayan bir kemokin olduğunu göstermektedir.

SLE hastalarında, serum fraktalkin düzeylerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Aynı şekilde nörolojik ve psikiyatrik belirtileri olan SLE hastalarında, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) fraktalkin seviyelerinin, bu belirtileri olmayan hastalara kıyasla artmış olduğu tespit edilmiştir (311). Skleroderma hastalarında da serum fraktalkin düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir (312). Bir deneysel Sjögren sendromu modeli çalışmasında, fraktalkinin, ekzokrin bezlere lenfositlerin göç etmesine neden olduğu gösterilmiştir

(313). Bu bulgular, fraktalkinin çeşitli otoimmün hastalıklarda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Shah ve ekibinin yaptığı araştırmada, insan adipositleri ve stromal fizyolojik CXCL1'in oluşturulduğu tespit edilmiştir. Bu sebepten ötürü, CXCL1 adipositokin olarak da bilinir. Bu iyi tasarlanmış çalışma, in vivo endotoksemi ve zayıf ile obez olan adipoz dokuları temelinde gerçekleştirilmiştir. Orta düzeyde bir dozdaki (3 nanogram/kg) endotoksin (lipopolisakkarit), fraktalkin düzeylerini hem adipoz dokuda hem de kanda anlamlı bir şekilde arttırmıştır. Obez bireylerde, subkutan adipoz dokudaki CX3CL1 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (314).

FRK/CX3CR1 Sisteminin ateroskleroz ve koroner damar hastalıklarındaki rolü üzerine yapılan çalışmalar, aterosklerotik lezyonların bulunduğu insan damarlarında yüksek oranda Fraktalkine gen ifadesinin arttığını ortaya koymaktadır. Özellikle aterosklerotik koroner arter hastalığına sahip olan bireylerde, intima tabakasının derinlerinde artmış Fraktalkine salınımının mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu durum, dolaşımdaki monositlerin, aterosklerotik lezyonları oluşturan köpük hücrelerinin öncüllerine dönüşmesinde kemokinlerin, özellikle de Fraktalkinin, kandan damar duvarına doğru monosit göçünü yönlendirmede önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

FRK/CX3CR1 sistemi, ateroskleroz ve koroner damar hastalıklarının patogenezinde etkili olan bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır (315).

Fraktalkin (CX3CL1) ve CX3CR1 sisteminin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar, bu sistemin klasik risk faktörleriyle ilişkilendirildiğini göstermektedir. Artmış fraktalkin plazma seviyeleri, diyabet, metabolik sendrom, obezite, sigara içme, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir. Fraktalkin ve integrin arasındaki etkileşim, CX3CR1 reseptörü aracılığıyla kompleks bir regülasyon ile tiroid hormonunun salınımında ve dokulardaki düzeylerine etkisi olabileceği gözlemlenmiştir.

Literatürde diyabetik retinopatide fraktalkine molekülünü araştıran 11 çalışma vardır. Bu çalışmaların 10'u kobaylarda ve 1'i deneysel olarak 15 diyabetik

retinopatili hastada yapılmıştır (316). Bildiğimiz kadarıyla yaptığımız bu çalışma literatürde kontrol grubu ve retinopati alt gruplarında Fractalkin'in incelendiği ilk çalışmadır.

Diyabetik retinopati gelişiminde katkısı olan demografik risk faktörleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ahmed ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışma, 977 hastayı 15 yıl boyunca izleyerek ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (317). Singapur'da yapılan 742 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir kohort çalışmasında, diyabetik retinopatiye sahip hastaların daha genç yaş grubunda olduğu belirlenmişken, Pekin'de yapılan 10 yıllık bir insidans çalışmasında hastanın yaşı ile retinopati arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (318, 319). Çalışmamıza 140 kişi dahil edilmiş olup, katılımcıların yaş ortalaması 56.8±9 yıldı. En düşük katılımcı 21, en yüksek katılımcı 83 yaşındaydı. Çalışmamızda, kontrol grubunun yaş ortalaması 54.1±9.1 yıl, hasta grubunun ise yaş ortalaması 57.6±8.9 yıl olup, retinopatili olan vaka grubu ve retinopatisi olmayan kontrol grubunda hastaların yaşı arasında farklılık yoktu. Benzer şekilde, NPDR ve PDR alt grupları ile NPDR'nin tüm grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Diyabetik retinopatide cinsiyet faktörü ile ilgili Amerika'da yapılan 40 yaş ve üzeri 6700 hastanın dahil edildiği büyük çaplı bir çalışmada, diyabetik retinopatiye sahip olan erkeklerin %38'i, kadınların ise %27,1'inin etkilendiği gösterilmiştir (320). Kajiwara ve arkadaşları tarafından yürütülen bir retrospektif çalışmada, diyabetik retinopatinin kadınlarda %21,0, erkeklerde ise %12,2 prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir (321). Ancak bazı çalışmalarda diyabetik retinopati ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (322,323). Yaptığımız çalışmada, katılımcıların 69'u (%49.3) erkek, 71'i (%50.7) kadındı. Kontrol grubunun 13'ü (%40.6) kadın, 19'u erkek (%59.4), vaka grubunun ise 58'i (%53.7) kadın, 50'si (%46.3) erkek idi. Kontrol ve vaka grubundaki kadın ve erkek oranları benzer olup, cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Vaka grubu içinde yapılan analizlerde, NPDR ve PDR grupları ile NPDR'nin tüm alt grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Cinsiyet faktörünün her iki grupta benzer

özellikte olması Fraktalkine molekülünün gruplar arasındaki düzeylerini tanımlamayı daha uygun hale getirmektedir.

Diyabet süresi, diyabetik retinopati için değiştirilemeyen bir risk faktörüdür. İngiltere'de yapılan bir kohort çalışmasında, başlangıçta retinopatisi olmayan hastaların 5 yıl sonra %36'sında non-proliferatif diyabetik retinopati gelişirken, %0,68'inde ise proliferatif diyabetik retinopati gelişmiştir. Hastaların 10 yıllık takipleri sonrasında sırasıyla %66 ve %1,5 oranında retinopati gelişimi izlenmiş, 17 yıllık takip sonunda ise %67'sinde proliferatif diyabetik retinopati geliştiği görülmüştür. Başka bir LALES çalışması, diyabet süresi ile retinopati gelişimi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiş ve her yıl için retinopati riskinde %8'lik bir artış olduğunu ortaya koymuştur (324,325). Türkiye'de yapılan bir çalışma da benzer bir bulguyu desteklemekte; 0-5 yıl süresince diyabeti olan hastalarda %4,8 oranında proliferatif diyabetik retinopati gelişirken, 16 yıldan fazla diyabet süresine sahip hastalarda bu oranın %40,8'e yükseldiğini göstermektedir (326). Çalışmamıza katılanlar en az 1 yıllık en çok 40 yıllık diyabet hastaları olup, katılımcıların ortalama diyabet yaşı 11.4± 8 olarak belirlendi. DRP'si olan gruptaki hastaların ortalama diyabet süresi 13±7.8 yıl iken, retinopatisi olmayan grupta bu süre 6±6.1 yıl olarak belirlenmiştir. Retinopati bulunan grupta, hastaların diyabet yaşının retinopati olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Vaka katılımcıların kendi içinde yapılan alt grup analizde, NPDR ve PDR grupları ile NPDR nin bütün grupları arasında diyabet süresi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu verimiz literatürle uyumlu olup, diyabet süresinin diyabetik retinopati gelişiminde bir risk faktörü olduğunu desteklemiştir.

Obezite, diyabetik hastalarda hipergliseminin tetiklediği mitokondriyal hasar, epigenetik değişiklikler ve endotel hasarı ile birlikte retinopati riskini artırabilir (327). Zhu ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışması, proliferatif olmayan diyabetik retinopati için obezitenin önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (328). Hoorn'un çalışmasında da VKİ ile retinopati gelişimi arasında benzer pozitif bir ilişki saptanmıştır (329). Öte yandan, Adam ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, VKİ'nin diyabetik retinopati gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu, ancak bel/kalça oranının diyabetik retinopati için bir risk faktörü olduğu

gösterilmiştir (330). Chen ve ark. yaptığı çalışmada düşük VKİ ve yüksek bel/kalça oranına sahip bireylerde diyabetik retinopati gelişiminin bel çevresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (331). Çalışmamızda katılımcıların boy ortalaması 170 ± 10 cm, kilo ortalaması 79.9 ± 12.6 kg olup VKİ ortalaması 29.2 ± 4.5 idi. Analizlerde kontrol grubu VKİ ortalaması 30.2 ± 4.9, vaka grubunun VKİ ortalaması 29.0 ± 4.4 olarak tespit edilmiş kontrol ve vaka gruplarının kilo, boy, VKİ oranları benzer değerlerde olup, bu değerler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hasta grubunun NPDR ve PDR grupları ile NPDR`nin alt grupları arasında da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Diyabetik retinopati gelişimi üzerine hipertansiyon etkilerini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Hipertansif diyabetik hastalarda, normal kan basıncına sahip olanlara göre 10 yıllık bir dönemde retinopati geliştirme riski iki katı daha yüksek bulunmuştur (332). UKPDS-69 çalışması, sıkı tansiyon kontrolünün retinopati gelişim riskini azalttığını göstermiştir (333). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACE inhibitörleri ve diüretik kullanımının fareler üzerinde yapılan çalışmalarda antioksidan özellikler gösterdiği bildirilmiş, bu tedavilerin oksidatif hasarı önlemede etkili olabileceği savunulmuştur (334,335). Çalışmamızda katılımcıların 46`sında (%32,9) HT tanısı mevcuttu, 94 (%67,91) hasta ise HT tanılı değildi. Çalışmamızda kontrol grubunda hipertansiyonu olan kişi sayısı 6 (% 18.8), vaka grubunda ise 40 (%37.0) hasta hipertansif idi. Vaka grubundaki hipertansif katılımcı sayısı fazla olmasına rağmen, kontrol ve vaka grubunda hipertansiyon yönünden analizlerde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (P değeri <0.05). Bu bilgi literatür verileri ile uyumludur (literatür ekle).

Glisemik kontrol, tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati (DRP) insidansı ve ilerlemesi üzerinde kritik bir faktördür. UKPDS33 çalışmasında, 10 yıl süresince takip edilen tip 2 diyabetli hastalarda HbA1C'deki %11'lik düşüşün, mikrovasküler komplikasyon riskinde %24'lük bir azalmaya yol açtığı ve lazer koagülasyon tedavisi gerektiren hastalarda %29'luk bir azalma görüldüğü belirlenmiştir (336). Benzer şekilde, DCCT çalışmasında yoğun glisemik kontrol sağlanan hastalarda 4 yıllık takip sonunda retinopati gelişme riskinde %76'lık bir

azalma ve mevcut retinopatili hastalarda %54'lük bir ilerleme azalması gözlemlenmiştir (337).

Varadhan ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışmasında, sıkı glisemik kontrol ile retinopati gelişiminin arttığı, ancak devam eden tedavi ile %80 oranında düzelme olduğu gözlemlenmiştir (338). Erken glisemik kontrolün sağlanamaması, glikozun hedef hücrelerdeki 'metabolik hafıza' oluşumuna neden olması sebebiyle hücrelerde oluşan inflamatuar etkinin devam etmesine neden olabilir. DCCT çalışması, hastaların 6,5 yıl boyunca konvansiyonel ve yoğunlaştırılmış glisemik tedavilerle izlendiğini ve yoğunlaştırılmış grupta diyabetin mikrokomplikasyonlarının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Ancak, EDIC çalışması ile devam eden 4 yıllık takiplerde, başlangıçta konvansiyonel tedavi alan hastalarda retinopati gelişme riskinin, yoğun tedavi gören gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (339). Yaptığımız çalışmada katılımcıların açlık glukoz değeri ortalaması 205.5±82.5 mg/dl, HbA1cnin ortalama değeri ise 8.8 ± 1.9 olarak tespit edilmiştir. Glukoz değeri açısından yapılan analize göre, vaka grubundaki katılımcıların ortalama glukoz değeri 213.8 ± 82.3 iken, kontrol grubundaki katılımcıların ortalama glukoz değeri 177.7 ± 78 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları, literatürle uyumlu şekilde vaka grubundaki katılımcıların glukoz seviyesinin, kontrol grubundakilerden belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Aynı şekilde HbA1c seviyeleri incelendiğinde vaka grubunun HbA1c'nin ortalama değeri 9.0±1.9, kontrol grubunun ise 7.9±1.7 olup, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak vaka grubu HbA1c seviyesinin, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak NPDR ve PDR grupları ile NPDR`nin alt grupları arasında glukoz ve HbA1c seviyesi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu veri analizleri literatür ile uyumlu olarak kötü glisemik kontrolün retinopati gelişiminde risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda retinopatinin şiddeti ile glisemik kontrol arasında ilişki saptanmamıştır.

C-peptit düzeyi ve DRP arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, DRP'si olan (%56) ve olmayan (-kontrol grubu) hastalardan oluşan iki ayrı grup oluşturulmuş ve DRP'li hastalarda C-peptit seviyelerinin anlamlı oranda daha düşük

olduğu gözlemlenmiştir (340). Ayrıca, Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada ise 4793 diyabet tanılı hastayla elde edilen bulgular, C-peptit düzeyi ile DRP prevalansı arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yüksek C-peptit düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği belirtilirken, aynı zamanda DRP ilerlemesine karşı koruyucu bir faktör olabileceği vurgulanmıştır (341). Çalışmamızda vaka grubunda ortalama c-peptid düzeyi 972.1 ±481.3; kontrol grubunda 1016.9 ± 601.0 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak vaka ile kontrol grupları arasında C-peptid değeri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. NPDR ve PDR grupları ile NPDR`nin bütün grupları arasında da C-peptid düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Nefropati ile retinopati arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş ve aynı zamanda birbirleri için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (342). 648 katılımcının yer aldığı bir araştırmada, nefropati sıklığının DR klinik şiddeti ile pozitif bir korelasyon gösterdiği ve özellikle ileri evre PDR'nin nefropati için bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (343).

Sain ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, diyabet süresi 5 yıldan uzun olan hastaların %25,6'sında DRP ve %20,5'inde mikroalbüminüri tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, 15 yılı aşan sürede diyabeti olan bireylerin %90'ında mikroalbüminüri ve %100'ünde DRP saptanmıştır (344). Manavi ve Butt'un çalışmalarında da retinopati ile nefropati arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur (345,346). Rasheed ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, ortalama diyabet süresi 14.1 yıl olan 500 hastada %48'inin DRP ve %71.8'inin diyabetik nefropati geliştirdiği saptanmıştır (347). Katılımcıların nefropati ile ilişkili analizler incelendiğinde ortalam değerler üre için 33 (14-79); kreatinin için 0.8 (0.2-2,2), idrarda mikroalbumin için 35.9 (0.5-7467.2) ve mikroalbumin/kreatinin oranı için 32.8 (0.7-3675) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda diyabetik nefropati ile ilişkili parametrelerden kreatinin düzeyleri, idrarda mikroalbumin ve mikroalbümin/kreatinin oranları değerleri açısından gruplar kıyaslandığında, kreatinin değeri kontrol grubunda ortalama 0.7±0.2, vaka grubunda ise ortalama 0.9±0.4 olarak bulunmuş ve retinopati olan vaka grubundaki hastaların

kreatinin değerinin, retinopatisi olmayan kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.

Vaka grubunda üre değeri ortalama 37.5 ± 14.4, kontrol grubunda 29.8±10.4 olup, vaka grubunun üre değeri kontrol grubundan istatiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. İdrarda mikroalbumin ortalama seviyesi analizinde ise, vaka grubunda ortalama 339.1±893.9, kontrol grubunda ise 122.8±314.5 olarak bulunmuş olup retinopati olan vaka grubundaki hastaların idrarda mikro albümin değerinin, retinopati olmayan kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Her iki grupta da mikroalbumin/kreatinin oranı incelenmiş, vaka grubunda bu oranın 386.7±790.5, kontrol grubunda ise 183.7±597.9 olduğu belirlenmiştir. Retinopatisi olan vaka grubunda, retinopatisi olmayan kontrol grubuna kıyasla bu oranın istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Vaka grubunda NPDR ve PDR grupları arasında üre, kreatinin, idrarda mikroalbümin, mikro albümin/kreatin oranı değerleri açısından anlamlı farklılık görülmedi. Alt grup analizlerinde NPDRnin hafif, orta ve ağır gruplarında üre ve kreatinin değeri açısından anlamlı farklılık bulunmamış olup, idrarda mikroalbuminin hafif NPDR grubunda ortalama seviyesi 75.6±200.1, orta grupta 214.0±398.9, ağır retinopatili grupta ortalama seviyesi 1266.2± 2173.6 olarak tespit edilmiş olup, NPDR'nin ağır ve orta grubunda idrarda mikroalbumin değeri, hafif grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. NPDR'nin orta ve ağır grubunda ise idrarda mikroalbümin değeri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Aynı şekilde mikroalbümin/kreatinin oranı değeri incelendiğinde hafif grupta da 91.0±263.7, orta grupta 313.3±630.1, ağır grupta ise ortalama değer 1014.7± 1444.5 olarak tespit edildi. Bu veriler ile NPDR'nin ağır ve orta grubunda mikroalbümin/kreatinin değerinin, hafif gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu, orta ve ağır grubunda ise anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Bu verilerimize göre NPDRde hafif derece aşıldıktan sonra mikroalbuminüri seviyesi daha keskin bir şekilde artmaktadır. Hafif derecede NPDR hastalarda etkili glisemik kontrol ve effektif terapötik yaklaşım ile mikroalbuminüri kontrol altına alınabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde, fraktalkinin diyabetik retinopati ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların oldukça sınırlı olduğu ve mevcut çalışmaların genellikle deneysel hayvan modelleri veya in vitro ortamlarında gerçekleştirildiği görülmektedir. Diyabetik retinopatili hastalarda fraktalkin seviyeleri ile ilgili bir çalışma vitreus örnekleri üzerinde yapılmış olup, serumda yapılan literatür çalışmalarının sınırlı olduğu belirtilmektedir.

Jian-Jang You ve ekibinin yaptığı çalışmada, fraktalkinin (FKN) oküler anjiogenezdeki rolü incelenmiştir. Çalışma, retina kaynaklı sığır kapiller endotel hücreleri üzerinde FKN'nin in vitro etkilerini değerlendirmiş ve ayrıca hayvan modelinde FKN'nin anjiyogenez üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Bulgular, FKN'nin in vitro ve in vivo ortamlarda anjiyojenik bir mediatör olduğunu, retinopatinin anjiyogenezinde önemli bir rol oynadığını ve diyabetik retinopatili hastalarda FKN seviyelerinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (348).

Samuel A. Mills ve arkadaşlarının çalışmasında, fraktalkinin diyabetik retinopatinin gelişimine mikroglial etkileşim yoluyla katkı sağladığı belirtilmiştir. Çalışma, fraktalkin tarafından indüklenen ve retina içinde meydana gelen mikrogliyal vazoregülasyonun diyabetik retinopatinin erken evrelerinde bozulduğunu ve bu durumun retinopati gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu çalışmada, Fraktalkin'in sadece anjiyogenezis ve inflamasyon etkileriyle sınırlı kalmayıp aynı zamanda mikroglial etkileşim yoluyla diyabetik retinopatinin gelişimine katkı sağladığı belirtilmektedir (349).

Finny Monickaraj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diyabetik retinopatili hastaların serum örneklerinde CXCL1 düzeyi anlamlı düzeyde artmış olduğu tespit edilmiş. CXCL1'in nötrofil alımı yoluyla diyabetik retinopatide kan-retina bariyerini değiştirme etkisinde dolayı ilerleyen çalışmalarda terapötik bir hedef olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (350).

Yaptığımız çalışmada, retinopatisi olmayan grupta ortalama fraktalkin seviyesi 0.5 ± 0.3, retinopati olan grupta ise ortalama fraktalkin seviyesi 0.7 ± 0.3 olarak tespit edildi. Retinopati olan grupta hastaların fraktalkin seviyesi değeri retinopati olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Diyabetik retinopatili grup

kendi içinde proliferatif ile nonproliferatif olarak ayrılıp fraktalkin seviyesi açısından incelendiğinde, proliferatif grupta fraktalkin seviyesi 0.7 ± 0.4 ve nonproliferatif grubta ise fraktalkin seviyesi 0.7 ± 0.3 olarak tespit edilmiştir. Proliferatif ve nonproliferatif grupta fraktalkin seviyesi anlamlı farklılık göstermedi. Buna karşın, nonproliferatif retinopatinin ağır grubunda fraktalkin ortalama değeri 0.97±0.28, orta grubunda 0.67±0.29, hafif grubunda ise 0.74±0.25 olarak bulunmuş olup, nonproliferatif ağır grubunda fraktalkine seviyesi nonproliferatif hafif ve orta grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Nonproliferatif hafif ve orta grubunda ise fraktalkine seviyesi anlamlı farklılık göstermedi. Bu verilerimiz ile fraktalkin'in diyabetik retinopatili hastayı, retinopatisi olmayan hastadan ayırt edebildiği; ağır nonproliferatif retinopatiyi ağır olmayan nonproliferatif retinopati den ayırabildiğini tespit ettik. Literatür taramamızda serum fraktalkin ile diyabetik retinopatinin dereceleri arasındaki ilişkiyi ele alan çalışma olmadığı görüldü. Elde ettiğimiz bu veriler, literatürde kısıtlı sayıda olan rat deney modelleri ve in vitro çalışmalarda fraktalkin ve fraktalkin-CXCR1 reseptör sinyal yolağına dair çalışmalardan yola çıkılarak, fraktalkinin diyabetik retinopatide başta enflamasyon olmak üzere anjiogenez ve birçok olayda önemli rol aldığını, vitreus sıvıda seviyesinin yüksek tespit edildiği fikrini desteklemektedir.

Andrew S. Mendiola ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir hayvan deneyi modeli çalışmasında, diyabetik retinopatili fare modellerinde fraktalkin sinyalinin sistemik inflamasyon sırasında perivasküler alanda fibrinojen sızıntısını ve mikroglial kümeleşmeyi azalttığı gösterilmiştir (351). Ahmed M. Abu El-Asrar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fraktalkin (CX3CL1) ve diğer kemokinlerin (CXCL16) ve ADAM10 ve ADAM17 metalloproteinazları tarafından işlenmesi ve düzenlenmesinin, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) patofizyolojisi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Otuz iki PDR ve 24 diyabetik olmayan hastadan alınan vitreus örnekleri, 18 PDR hastasının epiretinal membranları, sıçan retina örnekleri, insan retinal Müller glial hücreleri ve insan retinal mikrovasküler endotel hücreleri (HRMEC'ler) kullanılarak çeşitli analiz yöntemleriyle incelendi. PDR hastalarının vitreus örneklerinde CXCL16, CX3CL1, ADAM10, ADAM17 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri anlamlı bir şekilde arttı. PDR vitreus örneklerinde CXCL16 düzeyleri, CX3CL1 düzeylerinden 417 kat daha yüksekti.

Aynı şekilde VEGF düzeyleri ile CXCL16, CX3CL1, ADAM10 ve ADAM17 düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulundu (352). Fraktalkin reseptörü olan CX3CR1'nin polimorfizm nedeniyle hangi hastalarda ne ölçüde sahip olduğuna dair verimiz yoktu. Bu açıdan bakıldığında PDRP ile NPDRP arasında serum fraktalkin seviyesininde anlamlı fark olmamasına neden olabileceğini düşünmekle birlikte, fraktalkini solubl forma dönüştüren ADAM 10 ve ADAM 17 metalloproteinaz enzim basamaklarının da her iki vaka grubunda farklı olabileceğinden dolayı buna katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Bu bulgulara göre, inflamatuvar ve anjiyojenik bir medyatör olan fraktalkinin hücre proliferasyonunu, lökosit kemotaksisi hücrelerarası geçirgenliği düzenlemesi ile diyabetik retinopatinin nonproliferatif grubunda şiddetin ilerleyişi ile ilişkilendirilebilir. Daha önceki çalışmalar, fraktalkinin retinal neovaskülarizasyonda etkili olduğunu göstermişti, yaptığımız bu çalışmada fraktalkinin diyabetik retinopati varlığı ve şiddeti ile ilişkisini ortaya koymaktadır.

Ayrıca diyabetik retinopatiyi öngörmek için yapılan lojistik regresyon analizine göre tek değişkenli modelde retinopati olan ve olmayan grup hastaları ayırmada fraktalkin seviyesinin yanısıra, diyabet yaşı, glukoz, HbA1c, üre, kreatinin, WBC, nötrofil / lenfosit değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir. Çok değişkenli modelde ise retinopati olan ve olmayan grup hastaları ayırmada fraktalkin seviyesini, diyabet yaşı, HbA1c ve kreatinin değerinin anlamlı-bağımsız etkinliği gözlenmiştir.

Bu çalışmada fraktalkin molekülünün diyabetik retinopatiyi öngörmedeki tespiti için yapılan ROC eğrisi analizinde cut-off değeri 0.455 pg/ml olarak belirlenmiştir. Bu değere göre fraktalkinin diyabetik retinopati tanısını %81,5 sensitivite ve %56,3 spesifite ile koydurduğu tespit edildi. Bu seviyeler 0,689 AUC (Alan Altındaki Karakteristik) değeri ile anlamlı bir etkinlik sergiledi. Aynı şekilde nonproliferatif retinopatinin dağılımının belirlenmesinde kullanılan analizde, hafif, orta ve ağır retinopati arasında fraktalkin için cut-off seviyesi 0,720 pg/ml olarak belirlendi. Bu eşik değeriyle %100 sensitivite ve %61,9 spesifite ile tanı koydurduğu belirlendi. AUC değeri 0,810 olarak bulundu. Bu analizler dikkate alındığında serum fraktalkin düzeyinin diyabetik retinopatinin tanısını öngörmede sensitif/spesifik olduğu ve klinikte daha kullanılabilir olduğu sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda diyabetik retinopatinin patogenezinde önemli rol oynayan bir kemokin olan fraktalkin düzeyinin erken tanı ve tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmesini çalışmayı hedefledik. Çalışmamızda, fraktalkin düzeylerini değerlendirdiğimizde, retinopati olan grupta, retinopati olmayan gruba göre daha yüksek fraktalkin düzeylerine sahip olduğunu gözlemledik. Ancak, NPDR ve PDR arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu, fraktalkinin DR proliferasyonundan bağımsız olarak, DR tanısında potansiyel bir yardımcı biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu literatür göz önüne alındığında, diyabetik retinopati ile fraktalkin arasındaki ilişkiyi gösteren kısıtlı sayıda çalışmaların yanı sıra, bu ilişkiyi moleküler düzeyde açıklayıcı mekanizmaları ortaya koyan araştırmalara olan ihtiyaç açıktır. Yukarıdaki literatür bilgisi ve çalışma bulgularımız bir araya getirildiğinde, fraktalkinin çeşitli dokularda ve farklı fizyolojik süreçlerde farklı davranışlar sergileyebilen multifonksiyonel bir özellik taşıdığı gözlenmiştir. Literatürde diyabetik retinopatinin dereceleri ile serum fraktalkin seviyesi arasındaki ilişki ile ilgili bir çalışma olmaması, yapılan çalışmaların hayvan modellerinde ve in vitro ortamda kısıtlı sayıda olması ve tez çalışmamızdaki verilerin anlamlı bulunması, yaptığımız çalışmanın önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamız, ilerde yapılacak başka çalışmalarla desteklenmesiyle birlikte, serum fraktalkinin diyabetik retinopatinin tanısında bir marker olarak kullanılması, retinopatinin önlenmesi ve tedavisinde yeni bir hedef molekül olarak değerlendirilmesine ışık tutacaktır.

6. KAYNAKLAR

1- Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf.

2- IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. Available from: www.diabetesatlas.org

3- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. Aralık 1984;91(12):1464-74.

4- Du Y, Miller CM, Kern TS. Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. Free Radic Biol Med. Aralık 2003;35(11):1491-9.

5- Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. Vision Research. 2017; 139:7–14.

6- Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflamatuar diasease. Br J Ophtalmol. 2002; 86:363–5.

7- Krady JK, Basu A, Allen CM, Xu Y, Lanoue KF, Gardner TW, et al. Activation in a Rodent Model of Diabetic Retinopathy. Diabetes. 2005; 54:1559–65.

8- Goda S, Imai T, Yoshie O, Yoneda O, Inoue H, Nagano Y, et al. CX3C-chemokine, fractalkine-enhanced adhesion of THP-1 cells to endothelial cells through integrin-dependent and-independent mechanisms. The Journal of Immunology. 2000;164(8):4313-20.

9- TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022-S:15.

10- M.Karamanou, A.Protogerou, G.Tsoucalas,G. Androutsos,and E.Poulakou-Rebelakou,"Milestones in the history ofdiabetes mellitus: The main contributors.,"WorldJ Diabetes, vol.7, no.1, pp.1–7, Jan.2016.

11- TattersallRB. The History o fDiabetes Mellitus. 2017.

12- DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA SERUM MAGNEZYUM DÜZEYİ-UZMANLIK TEZİ-DR MEHMET BANKİR-ADANA 2015-S:3-4.

13- Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 9 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2019.

14- The İDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019 provides the latest figures, informations and projections on diabetes worldwide.

15- Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish Diyabetes epidemiology study (TURDEP). Diyabetes Care. 2002 Sep;25 (9):1551-6.

16- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelveyear trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28 (2): 169-180.

17- Satman İ, Yılmaz T, Çakır B, Sargın M: T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu: Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Diyabet Tanı ve Tedavi İzlem Rehberi, Ankara 2017.

18- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:14-16.

19- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:16-18.

20- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:16-20.

21- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:18-20.

22- Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi-2021-S:15-16.

23- Harrison Endokrinoloji; Diabetes Mellitus. Nobel Tıp. 2009. S:283-330.

24- Standards of Medical Care in Diabetes-2018.

25- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 Diabets through the life span: position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37;2034.

26- T. K. TEMD-2020 DM VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [Online]. Available: www.bayt.com.tr.

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

28- T. K. TEMD-2020 DM VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [Online]. Available: www.bayt.com.tr.

29- Davies JL, Kawaguchi Y, Benett ST, et al. A geneme-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. Nature 1994; 371:130.

30- İliçin G, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal S; Diabetes Mellitus. İç Hastalıkları 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp; 2012; S:2078-2144.

31- Adler AI, Neil HA, Manley SE, et al. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovasculer disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS47). Dm Heart J 1999; 138: 353–359.

32- Erol Ç, Kabalak T; Diabates Mellitus. Endokrinoloji: MNmedikal&Nobel Tıp; 1.Baskı.2008;143-171.

33- Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64 K autoantigen in insülin dependent diabetes as the GABA- synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. Nature 1990;347;151.

34- Wenzlau JM, Juhl K, YU L, et al.The cation efflux transporter ZnT8(Scl 30A8) is majör autoantigen in human type 1 diabetes. Proc Natl Acad SCİ U S A 2007;104;17040

35- Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, et al. Prime role for an insülin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. Nature 2005;435;220

36- 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.

37- Gale EAM. Materna age and diabetes in childhood. BMJ 2010; 340-436).

38- Goldman, Ausiello; Cecil Medicine;2011;23. Baskı;S:1730

39- Pietropaolo M, Hutton JC, Eishenbart GS. Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM: Diabetes Care 1997.

40- Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Tripathi BK et al. Pathophysiology of diabetes mellitus and its management. Med Sci Monit, 2006.

41- Erol Ç, Kabalak T; Diabates Mellitus. Endokrinoloji: MNmedikal&Nobel Tıp; 1. Baskı.2008;143-171.

42- Harrison's Principles of İnternal Medicine Türkçe. 2013. Nobel Tıp. Diabetes Mellitus.

43- Makimattila S, Fineman MS, Yki-Jarvinen H, Deficiency of total and nonglycosylated amylin in plasma characterizes subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2000.

44- Atkinson MA, Maclaren Nk, The Pathogenesis of İnsulin –dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1994.

45- Ohtsubo K, Takamaatssu S, Minowa MT, et al. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycocylation promotes insülin secretion in supressing diabetes.

46- Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE, Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. J Cliin Endocrinol Metab 2004.

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

48- Guariguata L, Linnenkamp, U, Beagley J, et al. Global Estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Res Clin Pract 2014.

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

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

51- Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, vd. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(2):106-14.

52- Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clin Diabetes. 2008;26(2):77-82.

53- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(2):137-49.

54- Baynes HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. J Diabetes Metab. 2015;6(5):1-9.

55- Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV, vd. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):150.

56- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:160.

57- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:161.

58- Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Tripathi BK et al. Pathophysiology of diabetes mellitus and its management. Med Sci Monit, 2006; 12(7): RA130-147. PMID: 16810145.

59- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:163.

60- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:167.

61- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:168.

62- Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Tripathi BK et al. Pathophysiology of diabetes mellitus and its management. Med Sci Monit, 2006; 12(7).

63- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:169.

64- Association AD. Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes care. 2014;37(Supplement 1).

65- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:171.

66- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:173.

67- Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, 19e: Mcgraw-hill; 2015.

68- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837-53. Erratum in: Lancet 1999;354: 602.

69- Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. Curr Pharm Des. 2005;11(18):2279-99.

70- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, vd. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Bmj. 2000;321(7258):405-12.

71- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:178.

72- Association AD. Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes care. 2014;37(Supplement 1): S14-S80.

73- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008;358(24):2545-59.

74- Association AD. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes care. 2014;37(Supplement 1): S14-S80.

75- Association AD. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes care. 2014;37(Supplement 1): S14-S80.

76- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006;113 (6):898-918.

77- Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA. International textbook of diabetes mellitus: J. Wiley; 1997.

78- Sander D, Sander K, Poppert H. Stroke in type 2 diabetes. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2008;8(5):222-9.

79- Association AD. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes care. 2003;26(12):3333-41.

80- Mohler ER. Therapy insight: peripheral arterial disease and diabetes—from pathogenesis to treatment guidelines. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. 2007;4(3):151-62.

81- Criqui MH. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. Vascular medicine. 2001;6(1):3.

82- Rahman S, Rahman T, Ismail AAS, Rashid ARA. Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2007;9(6):767-80.

83- Schaper N, Nabuurs-Franssen M, Huijberts M. Peripheral vascular disease and type 2 diabetes mellitus. Diabetes/metabolism research and reviews. 2000;16(S1).

84- Moulik P, Gill G. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. Diabetes care. 2003;26(11):3200

85- Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. Diabetes care. 2008;31(8):1679-85.

86- Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. Diabetes care. 2008;31(8):1679-85.

87- Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes care. 1999;22(3):382-7.

88- Clayton W, Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. Clinical diabetes. 2009;27(2):52-8.

89- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:191.

90- Komers R, Lindsley JN, Oyama TT, Schutzer WE, Reed JF, Mader SL, et al. Immunohistochemical and functional correlations of renal cyclooxygenase-2 in experimental diabetes. Journal of Clinical Investigation. 2001;107(7):889.

91- Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Ferris FL, 3rd, Wilson PW. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. American journal of epidemiology. 1988;128(2):402-9.

92- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:100.

93- Strippoli GF, Di Paolo S, Cincione R, Di Palma AM, Teutonico A, Grandaliano G, et al. Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy. J Nephrol 2003; 16:487-99.

94- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:193.

95- Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M, Yenigün M. Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni 2015;53(1):16-9.

96- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:192.

97- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:195.

98- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:197.

99- Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2013;42(4):747-87.

100- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine. 1995;333(2):89-94.

101- Said G. Diabetic Neuropathy: on updata. J Neurol 1996; 243: 431–440.

102- Tan E. Nöropatik ağrı tanı ve tedavi kılavuzu. 1.Baskı, İstanbul: Cortex iletişim hizmetleri, 2009:16-17.

103- Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. 2. Basım Yayın No: 816, Ankara, 2014; s14- 24.

104- Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2013;42(4):747-87.

105- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine. 1995;333(2):89-94.

106- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:198.

107- Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Tripathi BK et al. Pathophysiology of diabetes mellitus and its management. Med Sci Monit, 2006; 12(7): RA130-147. PMID: 16810145.

108- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:201.

109- Gökmen S. Diyabetik nöropatik ağrının depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelenmesi. 2016.

110- TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022-S:199.

111- Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy (Review). New England Journal of Medicine Volume 366, Issue 13, 29; 2012, Pages 1227-1239.

112- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet. 2010;376(9735):124–36.

113- Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. Diabetes Metab Rev. 1989;5(7):559-70.

114- Romero-Aroca P, Sagarra-Alamo R, Basora-Gallisa J, Basora-Gallisa T, Baget-Bernaldiz M, and Bautista-Perez A. Prospective comparison of two methods of screening for diabetic retinopathy by nonmydriatic fundus camera. Clin Ophthalmol. 2010; 4: 1481–1488.

115- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T et al.; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556-64.

116- NG Congdon, DS Friedman, T Lietman. Important causes of visual impairment in the world today. JAMA, 290,2003; pp. 2057-2060.

117- DS Fong, LP Aiello, FL Ferris 3rd, R Klein. Diabetic retinopathy. Diabetes Care, 27, 2004; pp. 2540-2553.

118- Guo Y, Li P, Gao L, Zhang J, Yang Z, Bledsoe G, Chang E, Chao L and Chao J. Kallistatin reduces vascular senescence and aging by regulating microRNA-34a-SIRT1 pathway. Aging Cell 16, 2017; 837–846.

119- N Cheung, TY Wong. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. Prog Retin Eye Res, 27, 2008; pp. 161-176.

120- Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, vd. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):552-63.

121- Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, vd. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. Jama. 2010;304(6):649-56.

122- Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, Dizdar OS, Gurkan E, vd. Turkish nationwide survEy of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMD study). Diabetes Res Clin Pract. 2018; 146:138-47.

123- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, vd. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556-64.

124- Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, Kumar B. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2015; 48:40-61.

125- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Archives of ophthalmology. 1989;107(2):244-9.

126- Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? Diabetologia. 2018;61(9):1902-12.

127- Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, vd. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. Ophthalmology. 2013;120(3):574-82.

128- Kohner EM, Patel V, Rassam SMB. Role of Blood Flow and Impaired Autoregulation in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Diabetes. 01 Haziran 1995;44(6):603-7.

129- Frank RN. Diabetic Retinopathy. N Engl J Med. Ocak 2004;350(1):48-58

130- Ruberte J, Ayuso E, Navarro M, Carretero A, Nacher V, Haurigot V, vd. Increased ocular levels of IGF-1 in transgenic mice lead to diabetes-like eye disease. J Clin Invest. 15 Nisan 2004;113(8):1149-57.

131- Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, vd. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. J Diabetes Complications. Eylül 2001;15(5):257-9.

132- Noda K, Nakao S, Ishida S, Ishibashi T. Leukocyte Adhesion Molecules in Diabetic Retinopathy. J Ophthalmol. 2012; 2012:1-6.

133- Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, vd. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. J Diabetes Complications. Eylül 2001;15(5):257-9.

134- Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes. Kasım 1997;46(11):1829-39.

135- Hammes HP. Pericytes and the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Horm Metab Res. Nisan 2005; 37:39-43.

136- Roy S, Ha J, Trudeau K, Beglova E. Vascular Basement Membrane Thickening in Diabetic Retinopathy. Curr Eye Res. Aralık 2010;35(12):1045-56.

137- Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes. Kasım 1997;46(11):1829-39.

138- Sibel İ. Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2014;15(2).

139- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005;54(6):1615-25.

140- Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. International journal of molecular sciences. 2018;19(6).

141- Eshaq RS, Aldalati AMZ, Alexander JS, Harris NR. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. Pathophysiology: the official journal of the International Society for Pathophysiology. 2017;24(4):229-41.

142- Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. Biomolecules. 2015;5(1):194-222.

143- Ying L, Shen Y, Zhang Y, Wang Y, Liu Y, Yin J, et al. Association of advanced glycation end products with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice. 2021;177:108880.

144- Yumnamcha, T., Guerra, M., Singh, L. P., & Ibrahim, A. S., 2020. Metabolic Dysregulation and Neurovascular Dysfunction in Diabetic Retinopathy.Antioxidants (Basel),9 (12).

145- Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. The New England journal of medicine. 1973;288(16):831-6.

146- Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. International review of neurobiology. 2002;50:325-92.

147- Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. The New England journal of medicine. 1973;288(16):831-6.

148- Szwergold BS, Kappler F, Brown TR. Identification of fructose 3-phosphate in the lens of diabetic rats. Science (New York, NY). 1990;247(4941):451-4

149- Gonzalez RG, Miglior S, Von Saltza I, Buckley L, Neuringer LJ, Cheng HM. 31P NMR studies of the diabetic lens. Magnetic resonance in medicine. 1988;6(4):435-44.

150- Lorenzi, 2007; Tarr ve ark., 2013)731358.

151- Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. Diabetologia. 2001;44(6):659-73.

152- Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL. Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1992;89(22):11059-63.

153- Amadio M, Bucolo C, Leggio GM, Drago F, Govoni S, Pascale A. The PKCbeta/HuR/VEGF pathway in diabetic retinopathy. Biochemical pharmacology. 2010;80(8):1230-7.

154- Wu MY, Yiang GT, Lai TT, Li CJ. The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Oxidative medicine and cellular longevity. 2018; 2018:3420187.

155- Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. BioMed research international. 2014; 2014:801269.

156- Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2006;290(1):E1-e8.

157- Schleicher ED, Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. Kidney international Supplement. 2000;77:S13-8.

158- Wu MY, Yiang GT, Lai TT, Li CJ. The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Oxidative medicine and cellular longevity. 2018;2018:3420187.

159- Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. International journal of molecular sciences. 2018;19(6).

160- Capitao M, Soares R. Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy. Journal of cellular biochemistry. 2016;117(11):2443-53.

161- Abcouwer SF. Muller Cell-Microglia Cross Talk Drives Neuroinflammation in Diabetic Retinopathy. Diabetes. 2017;66(2):261-3.

162- Sorrentino FS, Allkabes M, Salsini G, Bonifazzi C, Perri P. The importance of glial cells in the homeostasis of the retinal microenvironment and their pivotal role in the course of diabetic retinopathy. Life sciences. 2016;162:54-9.

163- Capitao M, Soares R. Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy. Journal of cellular biochemistry. 2016;117(11):2443-53.

164- Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. Ann N Y Acad Sci. 2014;1311(1):174-190.

165- Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(3):412–8.

166- Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. Pharmacol Rev. 2005;57(2):173–85.

167- Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? Diabetologia. 2018;61(9):1902-1912.

168- Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? Diabetologia. 2018;61(9):1902-1912.

169- Garcia-Ramírez M, Hernández C, Villarroel M, Canals F, Alonso MA, Fortuny R, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. Diabetologia. 2009;52(12):2633-41.

170- Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. J Clin Invest. 1998;102(4):783-91.

171- Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and Inflammatory Responses in Diabetic Retinopathy. Front Immunol. 2020;11.

172- Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. J Clin Invest. 1998;102(4):783-91.

173- Cho NC, Poulsen GL, Ver Hoeve JN, Nork TM. Selective loss of S-cones in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 2000;118(10):1393-400.

174- Tonade D, Liu H, Kern TS. Photoreceptor Cells Produce Inflammatory Mediators That Contribute to Endothelial Cell Death in Diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(10):4264-71.

175- Smith LE, Shen W, Peruzzi c,et al. Regulation of vaculer endothelial growth factordependent retinal neovascularization by insülin –like growth factor-1 receptor. Nat Med 1999; 5; 1390.

176- Hernandez C, Fonollosa A, Garcia-Ramirez m, et al. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. Diabetes Care 2006; 29; 2028.

177- Stehouwer CDA, Zellenrath P, Polak BCP, Baarsma GS, Nauta JJP, Donker AJM, vd. von Willebrand factor and early diabetic retinopathy: no evidence for a relationship in patients with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and normal urinary albumin excretion. Diabetologia. Haziran 1992;35(6):555-9.

178- Ostermann H, Tschöpe D, Greber W, Meyer-Rüsenberg HW, van de Loo J. Enhancement of spontaneous fibrinolytic activity in diabetic retinopathy. Thromb Haemost. 05 Ekim 1992;68(4):400-3.

179- Licholai S, Szczeklik W, Sanak M. miR-29c-3p is an Effective Biomarker of Abdominal Aortic Aneurysm in Patients Undergoing Elective Surgery. MicroRNA (Shariqah, United Arab Emirates). 2016;5(2):124-31.

180- Crawford TN, Alfaro I, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. Current diabetes reviews. 2009;5(1):8-13.

181- Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. The American journal of pathology. 1994;145(3):574-84.

182- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K, et al. Intravitreous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. Ophthalmology. 1996;103(11):1820-8.

183- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 1996;114(8):964-70.

184- Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. Science (New York, NY). 2001;292(5516):464-8.

185- Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, et al. Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. Science (New York, NY). 2001;292(5516):468-72.

186- Crawford TN, Alfaro I, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. Current diabetes reviews. 2009;5(1):8-13.

187- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Shimizu E, Yamashita T, Hori S. Stimulation and inhibition of angiogenesis in diabetic retinopathy. Japanese journal of ophthalmology. 2001;45(6):577-84.

188- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. Diabetes. 1997;46(11):1829-39.

189- Harris EL, Sherman SH, Georgopoulos A. Black-white differences in risk of developing retinopathy among individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 1999;22(5):779-83.

190- Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, Abraira C; Veterans Affairs Diabetes Trial Group. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. Diabetes Care. 2005;28(8):1954-8.

191- http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf.

192- Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. Ophthalmology 2014; 121:2443-51.

193- Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. 2013;2.

194- Zhao Y, Singh RP. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. Drugs Context. 2018;7.

195- Zhao Y, Singh RP. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. Drugs Context. 2018;7.

196- McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW, Education MH. Current medical diagnosis & treatment 2010. McGraw-Hill Medical New York; 2010.

197- Uğurlu N, TAŞLIPINAR AG, Yülek F, Özdemir D, Ersoy R, ÇAKIR B. Diyabetik Retinopatisi Olmayan Tip 1 Diyabet Olgularında Retinal Mikrovasküler Yapıların İncelenmesi. Ank Med J. 2018;18(4):628-36.

198- Cole ED, Novais EA, Louzada RN, Waheed NK. Contemporary retinal imaging techniques in diabetic retinopathy: a review. Clin Experiment Ophthalmol. 2016;44(4):289-99.

199- Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, vd. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2016;51:156-86.

200- Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. Cell Biosci. 2014;4(1):1-14.

201- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. Ophthalmology. 2020;127(1):66–145.

202- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110(9):1677–82.

203- S. Sivaprasadand E. Pearce, "Theunmetneedforbetterriskstratificationof non-proliferativediabeticretinopathy," Diabet. Med, vol.36, pp.424–433, 2019

204- Aiello LM. Perspective on diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2003; 136; 122

205- Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2016; 51:156-86

206- Aiello LM. Perspective on diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2003; 136; 122

207- John F. Salmon MD F, FRCOphth KANSKI'S Clinical Ophthalmology, A Systematic Aproach. Retinal Vascular Disease2020. p. 495-513.

208- "Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1995.

209- "Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial," 1998; "Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group," 1995.

210- "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group," 1998.

211- "Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group," 1998.

212- Wang W, Lo AC. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. Int J Mol Sci. 2018;19(6). pii: E1816.

213- S.P. Leley, T.A. Ciulla, and A.D. Bhatwadekar, "DiabeticRetinopathyinthe Aging Population: A Perspective of PathogenesisandTreatment,"2021:16 1367-1378.

214- Halme J, Hammond MG, Hulka JF et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet Gynecol 1984;64:151.

215- Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. Fertil Steril 2005; 83:758.

216- Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Endometriosis: a life cycle approach? Am J Obstet Gynecol 2013; 209:307.

217- Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases Blood 2000;95(10):3032-43.

218- Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2000;95(10):3032-43.

219- Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, vd. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. Nature. Şubat 1997;385(6617):640-4.

220- Stievano L, Piovan E, Amadori A. C and CX3C Chemokines: Cell Sources and Physiopathological Implications. Crit Rev Immunol. 2004;24(3):205-88.

221- Moatti D, Faure S, Fumeron F, Amara MEW, Seknadji P, McDermott DH, et al. Polymorphism in the fractalkine receptor CX3CR1 as a genetic risk factor for coronary artery disease. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2001;97(7):1925-8.

222- Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. Nature. 1997;385(6617):640-4.

223- Hundhausen C, Schulte A, Schulz B, Andrzejewski MG, Schwarz N, von Hundelshausen P, vd. Regulated Shedding of Transmembrane Chemokines by the Disintegrin and Metalloproteinase 10 Facilitates Detachment of Adherent Leukocytes. J Immunol. 15 Haziran 2007;178(12):8064-72.

224- Stievano L, Piovan E, Amadori A. C and CX3C Chemokines: Cell Sources and Physiopathological Implications. Crit Rev Immunol. 2004;24(3):205-88

225- Kužma M, Vaňuga P, Binkley N, Ságová I, Pávai D, Blažíček P, et al. High serum fractalkine is associated with lower trabecular bone score in premenopausal women with Graves' disease. 2018;50(08):609-14.

226- Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. Cell. 1997;91(4):521-30.

227- Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. Cell. 1997;91(4):521-30.

228- Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. Nature. 1997;385(6617):640-4

229- Garcia GE, Xia Y, Chen S, Wang Y, Ye RD, Harrison JK, et al. NF-κB-dependent fractalkine induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1β, TNF-α, and LPS. Journal of leukocyte biology. 2000;67(4):577-8.

230- Nishimura M, Umehara H, Nakayama T, Yoneda O, Hieshima K, Kakizaki M, et al. Dual functions of fractalkine/CX3C ligand 1 in trafficking of perforin+/granzyme B+ cytotoxic effector lymphocytes that are defined by CX3CR1 expression. The Journal of immunology. 2002;168(12):6173-80.

231- Brand S, Haufbauer K, Dambacher J et al. Increased expression of the chemokine fractalkine in Crohn's disease and association of the fractalkine receptor T280M polymorphism with a fibrostenosing disease Phenotype. Am J Gastroenterol 2006;101(1):99-106.

232- Sabate JM, Ameziane N, Lamoril J et al. The V249I polymorphism of the CX3CR1 gene is associated with fibrostenotic disease behavior in patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;20(8):748-55.

233- Faure S, Meyer L, Costagliola D et al. Progression to AIDS in HIV+ individuals with a structural variant of the chemokine receptor CX3CR1. Science 2000;287(5461):2274-7.

234- Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. Nature 1997; 385:640–4.

235- Greaves DR, Häkkinen T, Lucas AD, Liddiard K, Jones E, Quinn CM, et al. Linked chromosome 16q13 chemokines, macrophage-derived chemokine, fractalkine, and thymus-and activation-regulated chemokine, are expressed in human atherosclerotic lesions. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2001.

236- Goda S, Imai T, Yoshie O, Yoneda O, Inoue H, Nagano Y, et al. CX3C-chemokine, fractalkine-enhanced adhesion of THP-1 cells to endothelial cells through integrin-dependent and-independent mechanisms. The Journal of Immunology. 2000;164(8):4313-20.

237- Shah R, Hinkle CC, Ferguson JF, Mehta NN, Li M, Qu L, et al. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. 2011.

238- Imaizumi T, Yoshida H, Satoh K. Regulation of CX3CL1/Fractalkine Expression in Endothelial Cells. J Atheroscler Thromb. 2004;11(1):15-21.

239- Kim KW, Vallon-Eberhard A, Zigmond E, Farache J, Shezen E, Shakhar G, vd. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine. Blood. 24 Kasım 2011;118(22):e156-67.

240- Ryu J, Lee CW, Hong KH, Shin JA, Lim SH, Park CS, vd. Activation of fractalkine/CX3CR1 by vascular endothelial cells induces angiogenesis through VEGF-A/KDR and reverses hindlimb ischaemia. Cardiovasc Res. 19 Şubat 2008;78(2):333-40.

241- Hempel SL, Monick MM, Hunninghake GW. Effect of hypoxia on release of IL-1 and TNF by human alveolar macrophages. Am J Respir Cell Mol Biol. Şubat 1996;14(2):170-6.

242- van Meurs M, Wulfert FM, Jongman RM, Schipper M, Houwertjes MC, Vaneker M, vd. Hemorrhagic Shock-induced Endothelial Cell Activation in a Spontaneous Breathing and a Mechanical Ventilation Hemorrhagic Shock Model Is Induced by a Proinflammatory Response and Not by Hypoxia. Anesthesiology. 01 Eylül 2011;115(3):474-82.

243- Yamashita K, Imaizumi T, Hatakeyama M, Tamo W, Kimura D, Kumagai M, vd. Effect of Hypoxia on the Expression of Fractalkine in Human Endothelial Cells. Tohoku J Exp Med. 2003;200(4):187-94.

244- Cefalu WT. Fractalkine: a cellular link between adipose tissue inflammation and vascular pathologies. Diabetes 2011;60(5):1380–2.

245- Kitade H, Sawamoto K, Nagashimada M, Inoue H, Yamamoto Y, Sai Y, Takamura T, Yamamoto H, Miyamoto K, Ginsberg HN, et al. CCR5 plays a critical role in obesityinduced adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status. Diabetes 2012; 61:1680-90; http://dx.doi.org/10.2337/db11-1506; PMID:22474027.

246- Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, Kitazawa S, Miyachi H, Maeda S, Egashira K, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. J Clin Invest 2006; 116:1494- 505; http://dx.doi.org/10.1172/JCI26498; PMID:16691291.

247- Morris DL, Oatmen KE, Wang T, DelProposto JL, Lumeng CN. CX3CR1 deficiency does not influence trafficking of adipose tissue macrophages in mice with diet-induced obesity. Obesity (Silver Spring) 2012; 20:1189-99; http://dx.doi.org/10.1038/ oby.2012.7; PMID:22252034.

248- 447174-- Lee ve Olefsky tarafından daha geniş bir fractalkin sinyal sisteminin, tip 2 diabetes mellitusta değerlendirilmesiyle ilgili yazı yayınlanmıştır(240) referans no ekle,cell dergisi 2013 tarıhlı.

249- Lee YS, Morinaga H, Kim JJ, Lagakos W, Taylor S, Keshwani M, Perkins G, Dong H, Kayali AG, Sweet IR, et al. The fractalkine/CX3CR1 system regulates β cell function and insulin secretion. Cell 2013; 153:413-25; PMID:23582329.

250- Bernal-Mizrachi E, Fatrai S, Johnson JD, Ohsugi M, Otani K, Han Z, Polonsky KS, Permutt MA. Defective insulin secretion and increased susceptibility to experimental diabetes are induced by reduced Akt activity in pancreatic islet beta cells. J Clin Invest 2004; 114:928-36; http://dx.doi.org/10.1172/JCI200420016; PMID:15467831.

251- Abu El-Asrar AM, De Hertogh G, Van den Eynde K, Alam K, Van Raemdonck K, Opdenakker G, et al. Myofibroblasts in proliferative diabetic retinopathy can originate from infiltrating fibrocytes and through endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT). Exp Eye Res (2015) 132:179–89. doi: 10.1016/j.exer.2015.01.023.

252- Abu El-Asrar AM, Struyf S, Mohammad G, Gouwy M, Ruytinx P, Siddiquei MM, et al. Osteoprotegerin is a new regulator of inflammation and angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci (2017) 58:3189–201. doi: 10.1167/iovs.16-20993.

253- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol (2008) 214:199–210. doi: 10.1002/path.2277.

254- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell (1996) 86:353–64. doi: 10.1016/S0092-8674 (00)80108-7.

255- Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor A in intraocular vascular disease. Ophthalmology (2013) 120:106–14. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.038.

256- Spranger J, Pfeiffer AF. New concepts in pathogenesis and treatment of diabetic retinopathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes (2001) 109(Suppl 2): S438–50. doi: 10.1055/s-2001-18601.

257- Kim YW, West XZ, Byzova TV. Inflammation and oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. J Mol Med (Berl) (2013) 91:323–8. doi: 10.1007/s00109-013-1007-3.

258- Ono M. Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy. Cancer Sci (2008) 99:1501–6. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00853.x.

259- Ahmed M. Abu El-Asrar 1,2*, Mohd Imtiaz Nawaz1, Ajmal Ahmad1, Alexandra De Zutter 3, Mohammad Mairaj Siddiquei1, Marfa Blanter3, Eef Allegaert4, Priscilla W. Gikandi1,Gert De Hertogh4, Jo Van Damme3, Ghislain Opdenakker5 and Sofie Struyf . Evaluation of Proteoforms of the Transmembrane Chemokines CXCL16 and CX3CL1, Their Receptors, and Their Processing Metalloproteinases ADAM10 and ADAM17 in Proliferative Diabetic Retinopathy (2021). doi: 10.3389/fimmu.2020.601639.12-13.

260- Ahmed M. Abu El-Asrar 1,2*, Mohd Imtiaz Nawaz1, Ajmal Ahmad1, Alexandra De Zutter 3, Mohammad Mairaj Siddiquei1, Marfa Blanter3, Eef Allegaert4, Priscilla W. Gikandi1,Gert De Hertogh4, Jo Van Damme3, Ghislain Opdenakker5 and Sofie Struyf . Evaluation of Proteoforms of the Transmembrane Chemokines CXCL16 and CX3CL1, Their Receptors, and Their Processing Metalloproteinases ADAM10 and ADAM17 in Proliferative Diabetic Retinopathy (2021). doi: 10.3389/fimmu.2020.601639.25-30.

261- A. Ames III, Y. Y. Li, E. C. Heher, C. R. Kimble, Energy metabolism of rabbit retina as related to function: High cost of Na+ transport. J. Neurosci. 12, 840–853 (1992).

262- D. Y. Yu, S. J. Cringle, Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. Prog. Retin. Eye Res. 20, 175–208 (2001).

263- J. P. Campbell et al., Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. Sci. Rep. 7, 42201 (2017).

264- T. E. Kornfield, E. A. Newman, Regulation of blood flow in the retinal trilaminar vascular network. J. Neurosci. 34, 11504–11513 (2014).

265- C. N. Hall et al., Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. Nature 508, 55–60 (2014).

266- C. E. Riva, E. Logean, B. Falsini, Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. Prog. Retin. Eye Res. 24, 183–215 (2005).

267- M. R. Metea, E. A. Newman, Signalling within the neurovascular unit in the mammalian retina. Exp. Physiol. 92, 635–640 (2007).

268- T. Takano et al., Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. Nat. Neurosci. 9, 260–267 (2006).

269- E. A. Newman, Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. J. Cereb. Blood Flow Metab. 33, 1685–1695 (2013).

270- J. G. Grigsby et al., The role of microglia in diabetic retinopathy. J. Ophthalmol. 2014, 705783 (2014).

271- U. K. Hanisch, H. Kettenmann, Microglia: Active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. Nat. Neurosci. 10, 1387–1394 (2007).

272- N. Cheung, P. Mitchell, T. Y. Wong, Diabetic retinopathy. Lancet 376, 124–136 (2010).

273- F. Tayyari et al., Retinal blood flow and retinal blood oxygen saturation in mild to moderate diabetic retinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 56, 6796–6800 (2015).

274- C. Y. Cheung, M. K. Ikram, R. Klein, T. Y. Wong, The clinical implications of recent studies on the structure and function of the retinal microvasculature in diabetes. Diabetologia 58, 871–885 (2015).

275- A. I. Jobling et al., The role of themicroglial Cx3cr1 pathway in the postnatal maturation of retinal photoreceptors. J. Neurosci. 38, 4708–4723 (2018).

276- S. J. Liu et al., Gastrodin attenuates microglia activation through renin-angiotensin system and Sirtuin3 pathway. Neurochem. Int. 120, 49–63 (2018).

277- N. Torika, K. Asraf, E. Roasso, A. Danon, S. Fleisher-Berkovich, Angiotensin converting enzyme inhibitors ameliorate brain inflammation associated with microglial activation: Possible implications for Alzheimer's disease. J. Neuroimmune Pharmacol. 11, 774–785 (2016).

278- J. A. Phipps et al., The role of angiotensin II/AT1 receptor signaling in regulating retinal microglial activation. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 59, 487–498 (2018).

279- Samuel A. Millsa,1, Andrew I. Joblinga,1 , Michael A. Dixona,1, Bang V. Buib , Kirstan A. Vesseya, Joanna A. Phippsa,Ursula Greferatha , Gene Venablesa , Vickie H. Y. Wongb, Connie H. Y. Wongc , Zheng Heb, Flora Huib,d ,James C. Younga, Josh Tonca , Elena Ivanovae, Botir T. Sagdullaeve , and Erica L. Fletchera. Fractalkine-induced microglial vasoregulation occurs within the retina and is altered early in diabetic retinopathy (2021). http://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.2112561118/-/DCSupplemental.

280- P. T. Yeh, H. W. Huang, C. M. Yang, W. S. Yang, C. H. Yang, Astaxanthin inhibits expression of retinal oxidative stress and inflammatory mediators in streptozotocininduced diabetic rats. PLoS One 11, e0146438 (2016).

281- P. T. Yeh et al., Effect of fenofibrate on the expression of inflammatory mediators in a diabetic rat model. Curr. Eye Res. 44, 1121–1132 (2019).

282- X. X. Zeng, Y. K. Ng, E. A. Ling, Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. Vis. Neurosci. 17, 463–471 (2000).

283- Samuel A. Millsa,1, Andrew I. Joblinga,1 , Michael A. Dixona,1, Bang V. Buib , Kirstan A. Vesseya, Joanna A. Phippsa,Ursula Greferatha , Gene Venablesa , Vickie H. Y. Wongb, Connie H. Y. Wongc , Zheng Heb, Flora Huib,d ,James C. Younga, Josh Tonca , Elena Ivanovae, Botir T. Sagdullaeve , and Erica L. Fletchera. Fractalkine-induced microglial vasoregulation occurs within the retina and is altered early in diabetic retinopathy (2021).10-12.

284- Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. Curr Pharm Des. 2005;11(18):2279-99.

285- Chaturvedi N. The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. Diabetes Res Clin Pract. 2007;76(3):S3-12.

286- Cordeiro MF, Migdal C, Bloom P, Fitzke FW, Moss SE. Imaging apoptosis in the eye. Eye. 2011;25(5):545-53.

287- Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, vd. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(6):2715-9.

288- Ferrannini E, Mari A. β-Cell function in type 2 diabetes. Metabolism. 2014;63(10):1217-27.

289- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):88.

290- Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, 19e: Mcgraw-hill; 2015.

291- Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvasular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum? Indian J Endocrinol Metab. 2016;20(4):546.

292- Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. Middle East Afr J Ophthalmol. 2013;20(4):293.

293- Sibel İ. Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2014;15(2).

294- Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic Macular Edema. Developments in ophthalmology. 2017; 58:102-38.

295- Storti F, Pulley J, Kuner P, Abt M, Luhmann UFO. Circulating Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation in Diabetic Retinopathy. Transl Vis Sci Technol [Internet]. 2021 Oct 6 [cited 2023 Feb 21];10(12):8. Available from: https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2777958.

296- Steinmetz JD, Bourne RR, Briant PS, Flaxman SR, Taylor HR, Jonas JB, vd. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet Global Health. 2021;9(2):e144-60.

297- Crawford TN, Alfaro III DV, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. Curr Diabetes Rev. 2009;5(1):8-13.

298- Willard AL, Herman IM. Vascular complications and diabetes: current therapies and future challenges. J Ophthalmol. 2012;2012.

299- Yang N, Lu YF, Yang X, Jiang K, Sang AM, Wu HQ. Association between cystatin C and diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in China: a Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2021;14(9):1430–40.

300- Kang ES, Kim HJ, Ahn CW, Park CW, Cha BS, Lim SK, et al. Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2005 Aug;69(2):151–9.

301- Jian-Jang You,1,2 Chang-Hao Yang,2,3 Jen-Shang Huang,3 Muh-Shy Chen,3 and Chung-May Yang3. Fractalkine, a CX3C Chemokine, as a Mediator of Ocular Angiogenesis. Investigative Ophthalmology & Visual Science, November 2007, Vol. 48, No. 115290 Copyright © Association for Research in Vision and Ophthalmology.

302- Kim KW, Vallon-Eberhard A, Zigmond E, Farache J, Shezen E, Shakhar G, Ludwig A, Lira SA, Jung S. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine. Blood 2011;118:e156-67; http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-348946; PMID:21951685.

303- Jung S, Aliberti J, Graemmel P, Sunshine MJ, Kreutzberg GW, Sher A, Littman DR. Analysis of fractalkine receptor CX(3)CR1 function by targeted deletion and green fluorescent protein reporter gene insertion. Mol Cell Biol 2000; 20:4106-14; PMID:10805752; http://dx.doi.org/10.1128/ MCB.20.11.4106-4114.2000.

304- Foussat A, Coulomb-L'Hermine A, Gosling J, Krzysiek R, Durand-Gasselin I, Schall T, Balian A, Richard Y, Galanaud P, Emilie D. Fractalkine receptor expression by T lymphocyte subpopulations and in vivo production of fractalkine in human. Eur J Immunol 2000; 30:87-97;PMID:10602030.

305- Goda S, Imai T, Yoshie O et al. CX3C-chemokine, fractalkine-enhanced adhesion of THP-1 cells to endothelial cells through integrin-dependent and -independent mechanisms. J Immunol 2000;164(8):4313–20.

306- Imaizumi T, Yoshida H, Satoh K. Regulation of CX3CL1/fractalkine expression in endothelial cells. J Atheroscler Thromb 2004;11(1):15-21.

307- Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H, Kashiwagi M, Kuroi A, Tanimoto T, Kitabata H, Ishibashi K, Komukai K, Takeshita T. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angına pectoris. Circ J (2010) 74:337–345.

308- Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM. Cellular Localization Of Fractalkine At Sites Of İnflammation: Antigen-Presenting Cells İn Psoriasis Express High Levels Of Fractalkine British Journal Of Dermatology 2001; 144: 1105±1113. Psoriasis Research Institute, 600 Town & Country Village, Palo Alto, CA 94301, U.S.A.

309- Tong N, Perry SW, Zhang Q, James HJ, Guo H, Brooks A, Bal H, Kinnear SA, Fine S, Epstein LG, Dairaghi D, Schall TJ, Gendelman HE, Dewhurst S, Sharer LR, Gelbard HA. Neuronal fractalkine expression in HIV-1 encephalitis: Roles for macrophage recruitment and neuroprotection in the central nervous system The Journal of Immunology, 2000, 164: 1333–1339.

310- Ohta M, Tanaka F, Yamaguchi H, Sadanaga N, Inoue H, and Mori M (2005) The high expression of Fractalkine results in a better prognosis for colorectal cancer patients. Int J Oncol 26:41–47.

311- Yajima N, Kasama T, Isozaki T, Odai T, Matsunawa M, Negishi M et al. Elevated levels of soluble fractalkine in active systemik lupus eritematosus. Arthritis Rheum.2005;52:1670-5.

312- Hasegawa M, Sato S, Echigo T, Ysui M, Takehara K. Up regulated expressionof fractalkine/CX3CL1 and CX3CR1 in patients with systemic sclerosis. AnnRheum Dis. 2005;64:21-8.

313- Tsubota K, Nishiyama T, Mishima K, Inoue H, Doi T, Hattori Y et al. The role of fractalkine as accelarating factor on the autoimmune exocrinopathy in mice. Invest Ophtalmol Vis Sci. 2009 Oct;50(10):4753-60.

314- Shah R, Hinkle CC, Ferguson JF, Mehta NN, LiM, Qu L, et al. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. Diabetes 2011;60(5):1512–8.

315- Wong BW, Wong D, McManus BM. Characterization of fractalkine (CX3CL1) and CX3CR1 in human coronary arteries with native atherosclerosis, diabetes mellitus, and transplant vascular disease. Cardiovascular Pathology. 2002;11(6):332-8.

316- Yamakawa N, Komatsu H, Usui Y, Tsubota K, Wakabayashi Y, Goto H. Immune Mediators Profiles in the Aqueous Humor of Patients with Simple Diabetic Retinopathy. J Clin Med. 2023 Nov 5;12(21):6931. doi: 10.3390/jcm12216931. PMID: 37959396; PMCID: PMC10650684.

317- K.R. Ahmedetal., “Incidence of diabetic retinopathy in Bangladesh: A15-yearfollow-upstudy,” JDiabetes, vol.4, no.4, pp.386–391, Dec.2012.

318- J.Xu,L.Xu,Y.X.Wang,Q.S.You,andJ.B.Jonas,“Ten-Year Cumulative Incidence of Diabetic Retinopathy.The Beijing Eye Study,”PLoSOne,vol.9, no.10,p.111320,2014.

319- M.C.Lim etal.,“Diabetic Retinopathy in Diabetics Referred to a Tertiary Centre from a Nation wide Screening Programme,”vol.37no.9,2008.

320- X.Zhangetal.,“PrevalenceofDiabeticRetinopathyintheUnitedStates,2005 - 2008.”Vol.34no.6,2010.

321- A.Kajiwaraetal.,“Genderdifferencesintheincidenceandprogressionof diabeticretinopathyamongJapanesepatientswithtype2diabetesmellitus: Aclinic-basedretrospectivelongitudinalstudy,”DiabetesResClinPract,vol. 103,no.3,p.e7,2014.

322- R.Varma,G.L.Macias,M.Torres,R.Klein,F.Y.Peña,andS.P.Azen, “Biologic Risk Factors Associated with Diabetic Retinopathy.The Los AngelesLatinoEyeStudy,”Ophthalmology,vol.114,no.7,pp.1332–1340, Jul.2007.

323- I.M.Strattonetal.,’’Associationofglycaemiawithmacrovascularand microvascularcomplicationsoftype2diabetes.”2000Aug12;321(7258): 405–412.

324- R.Varma,G.L.Macias,M.Torres,R.Klein,F.Y.Peña,andS.P.Azen, “Biologic Risk Factors Associated with Diabetic Retinopathy.The Los AngelesLatinoEyeStudy,”Ophthalmology,vol.114,no.7,pp.1332–1340, Jul.2007.

325- C.D.Jones,R.H.Greenwood,A.Misra,andM.O.Bachmann,“Incidenceand progressionofdiabeticretinopathyduring17yearsofapopulation-based screeningprogram inEngland,”DiabetesCare,vol.35,no.3,pp.592–596, Mar.2012.

326- “Tip 2 diyabetlihastalarda retinopati,hipertansiyon ve hastalık süresi arasındakiilişki_6yıllıkdeneyim’’TurgutÖzalTıpMerkeziDergiis7(2):99- 104,2000.

327- R.A.Kowluru,“Retinopathyinadiet-inducedtype2diabeticratmodeland roleofepigeneticmodifications,”Diabetes,vol.69,no.4,pp.689–698,Apr. 2020.

328- W.Zhu,Y.Wu,Y.-F.Meng,Q.Xing,J.-J.Tao,andJ.Lu,“Associationof obesityandriskofdiabeticretinopathyindiabetespatientsAmeta-analysis ofprospectivecohortstudies,”2018.

329- H.A.vanLeidenetal.,“BloodPressure,Lipids,andObesityAreAssociated WithRetinopathyTheHoornStudy”,Accessed:Apr.17,2022.

330- R.Eyn Kidd Man etal.,“DifferentialAssociation ofGeneralized and AbdominalObesityWithDiabeticRetinopathyinAsianPatientsWithType2 Diabetes,”JAMAOphthalmol,vol.134,no.3,pp.251–257,2016.

331- J.Chenetal.,“AssociationofGeneralized and AbdominalObesitywith DiabeticRetinopathyinChineseType2DiabeticPatientsBackgroundand aims,”ActaDiabetol,vol.59,pp.359–367,2022.

332- H.A.vanLeidenetal.,“RiskFactorsforIncidentRetinopathyinaDiabetic andNondiabeticPopulationTheHoornStudy,”2003,vol.121(2)245-251.

333- Ukpds.Risks of Progression of Retinopathy and Vision Loss Related toTight Blood Pressure Controlin Type 2 Diabetes Mellitus.Vol.122, Arch Ophthalmol.2004.

334- J.J.Lahetetal.,“Invivoandinvitroantioxidantpropertiesoffurosemide,” LifeSci,vol.73,no.8,pp.1075–1082, Jul.2003.

335- J.Z.Kubiak,P.Bryniarski,K.Nazimek,andJ.Marcinkiewicz,“Captopril Combined with Furosemide orHydrochlorothiazide Affects Macrophage FunctionsinMouseContactHypersensitivityResponse,”2021sci.2022,23,74.

336- Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insülin compared with conventional treatment and risk of complicationsin patients with type2 diabetes (UKPDS33),vol.352p:837-851,1998.

337- The-effect-of-intensive-treatment-of-diabetes-on-the-development-1993.

338- VaradhanL, Humphreys T, Hariman C, Walker AB, Varughese GI. GLP-1 agonisttreatment: Implications for diabeticretinopathy screening. Diabetes ResClinPract.2011Dec;94(3).

339- “EffectofIntensiveTherapyontheMicrovascularComplicationsof Type1 Diabetes Mellitus, The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group” May15;287(19): 2563–2569.2002.

340- J. Z. Kuo et al., “Research: Association of fasting insulin and C peptide with diabetic retinopathy in Latinos with type 2 diabetes,” BMJ Open Diabetes Research & Care, vol. 2, no. 1, p. e000027, Oct. 2014, doi: 10.1136/BMJDRC-2014-000027.

341- Y. Wang et al., “Association of C-peptide with diabetic vascular complications in type 2 diabetes,” Diabetes Metab, vol. 46, no. 1, pp. 33–40, Feb. 2020, doi: 10.1016/J.DIABET.2019.04.004.

342- He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. Diabetologia. 2013 Mar;56(3):457–66.

343- Abu El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, Moharram OA, Kangave D. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. Int Ophthalmol. 2002; 24:1–11.

344- Y.Lietal.,“Thepredictivevalueofdiabeticretinopathyonsubsequent diabeticnephropathyinpatientswithtype2diabetes:asystematicreview andmeta-analysisofprospectivestudies.VOL.43,NO.1,231–240,2021.

345- A.Buttetal.,“Relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy;A longitudinalfollow-up studyfrom atertiarycareunitof Karachi,Pakistan,”Diabetes& MetabolicSyndrome:ClinicalResearch & Reviews,vol.14,no.6,pp.1659–1663,Nov.2020.

346- M. R. Manaviat, M. Afkhami, and M. R. Shoja, “Retinopathy and microalbuminuriaintypeIIdiabeticpatients,” vol4:9p:1-4,2004.

347- Rasheed, G.S. Pillai, H. Kumar, A. Thayyil Shajan, N. Radhakrishnan, and G. C. Ravindran, “Relationship between diabetic retinopathy and diabetic peripheral neuropathy-Neurodegenerative and microvascular changes,” vol.69:3370-5.2021.

348- Jian-Jang You,1,2 Chang-Hao Yang,2,3 Jen-Shang Huang,3 Muh-Shy Chen,3 and Chung-May Yang3. Fractalkine, a CX3C Chemokine, as a Mediator of Ocular Angiogenesis (2007). Investigative Ophthalmology & Visual Science, November 2007, Vol. 48, No. 11.

349- Samuel A. Millsa,1, Andrew I. Joblinga,1 , Michael A. Dixona,1, Bang V. Buib , Kirstan A. Vesseya, Joanna A. Phippsa, Ursula Greferatha , Gene Venablesa , Vickie H. Y. Wongb, Connie H. Y. Wongc , Zheng Heb, Flora Huib,d ,James C. Younga, Josh Tonca , Elena Ivanovae, Botir T. Sagdullaeve , and Erica L. Fletchera. Fractalkine-induced microglial vasoregulation occurs within the retina and is altered early in diabetic retinopathy (2021).

350- Finny Monickaraj 1 2, Gabriella Acosta 1, Andrea P Cabrera 1, Arup Das.Transcriptomic Profiling Reveals Chemokine CXCL1 as a Mediator for Neutrophil Recruitment Associated With Blood-Retinal Barrier Alteration in Diabetic Retinopathy (2023). https://doi.org/10.2337/db22-0619.

351- Andrew S. Mendiola1, Rolando Garza1, Sandra M. Cardona1, Shannon A. Mythen1, Sergio A. Lira 2, Katerina Akassoglou3,4 and Astrid E. Cardona1. Fractalkine Signaling Attenuates Perivascular Clustering of Microglia and Fibrinogen Leakage during Systemic Inflammation in Mouse Models of Diabetic Retinopathy(2016). doi: 10.3389/fncel.2016.00303.

352- Ahmed M. Abu El-Asrar 1,2*, Mohd Imtiaz Nawaz1, Ajmal Ahmad1, Alexandra De Zutter 3, Mohammad Mairaj Siddiquei1, Marfa Blanter3, Eef Allegaert4, Priscilla W. Gikandi1, Gert De Hertogh4, Jo Van Damme3, Ghislain Opdenakker5 and Sofie Struyf. Evaluation of Proteoforms of the Transmembrane Chemokines CXCL16 and CX3CL1, Their Receptors, and Their Processing Metalloproteinases ADAM10 and ADAM17 in Proliferative Diabetic Retinopathy(2021). doi: 10.3389/fimmu.2020.601639.