



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK RETİNOPATİDE KONVANSİYONEL İNFLAMASYON
PARAMETRELERİ İLE İNFLAMATUVAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Metin GÜÇLÜ

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2004



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK RETİNOPATİDE KONVANSİYONEL İNFLAMASYON
PARAMETRELERİ İLE İNFLAMATUVAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Metin GÜÇLÜ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ercan TUNCEL

Bursa - 2004

İÇİNDEKİLER

| | | |
|--------------------------|-------|-----------------|
| Türkçe Özet | | ii – iii |
| İngilizce Özet | | iv – v |
| Giriş | | 1 – 16 |
| Gereç ve Yöntem | | 17 – 21 |
| Bulgular | | 22 – 31 |
| Tartışma ve Sonuç | | 32 – 45 |
| Kaynaklar | | 46 – 55 |
| Teşekkür | | 56 |
| Özgeçmiş | | 57 |

ÖZET

Diyabetik hastalarda akut faz yanıtı proteinleriyle birlikte interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin artmış olduğu ve bunların diyabetik mikroanjiopatinin patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda retinopati gelişimi ile ilişkili risk faktörlerini tespit etmeyi ve farklı retinopati evrelerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum C-reaktif protein (CRP), yüksek duyarlılıklı CRP (*high sensitivity CRP* hs-CRP) ve TNF- α düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza tip 2 diabetes mellitus (DM) tanısıyla takip edilen 64 hasta (29 erkek, 35 kadın) ile 25 sağlıklı bireyden oluşan (16 kadın,9 erkek) kontrol gurubu olmak üzere toplam 89 olgu alındı. CRP ve sitokin düzeylerini etkileyebilecek hastalığı olanlar veya ilaç kullanımı öyküsü olanlar çalışmaya alınmadılar. Diyabetik hastalar retinopatinin evresine göre üç guruba ayrıldılar: Retinopatisi olmayanlar gurup 1 (NDR n=26), non-proliferatif retinopatisi olanlar gurup 2 (NPDR n=19) ve proliferatif retinopatisi olanlar gurup 3 (PDR n=19).

Çalışmamıza alınan diyabetik hastalarda retinopati gelişimi ile hastalık süresi arasında yakın bir ilişki saptadık. Diyabetik retinopatisi (DR) olan hastalar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark olmamasına rağmen, hastalık süreleri açısından anlamlı farklılık vardı. Gurup 1 hastalarının hastalık süreleri $6,9 \pm 6,5$ yıl, gurup 2 hastalarının $10,3 \pm 5,4$ yıl ve gurup 3 hastalarının ise $12,7 \pm 5,1$ yıl idi ($p>0,001$). Ayrıca guruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından da istatistiksel olarak farklılık saptadık ($p<0,05$). Proliferatif retinopatisi olan hastalar arasında erkek hastalar çoğunlukta iken, retinopatisi olmayan hasta gurubunda ise metabolik kontrolü kötü olan obez bayanlar çoğunlukta idi. Ayrıca proliferatif retinopatisi olan hasta gurubunda albuminüri ve insülin tedavisi alma oranı diğer guruplara göre daha yüksekti. ESH, CRP, hs-CRP ve TNF- α düzeyleri açısından, farklı retinopati evrelerinde diyabetik hastalar ile kontrol gurubu arasında belirgin bir farklılık

yoktu. Hastalar BKİ ve almakta oldukları tedaviye göre guruplara ayrıldığında da inflamasyon göstergeleri ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını saptadık. Ancak CRP ve hs-CRP ile tokluk kan glukozu (TKG) arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon vardı ($p<0,001$ ve $rho=0,621$). Ayrıca hs-CRP ile CRP ve ESH arasında da pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0,005$).

Hastalık süresi ve metabolik kontrol retinopati gelişimi açısından en önemli risk faktörleridir. Bu bulgulara ek olarak inflamasyon göstergeleri ile TKG'u arasında pozitif korelasyon olması, postprandiyal hipergliseminin önemini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik retinopati, inflamasyon, CRP, TNF- α ,TKG

COMPARISON OF CONVENTIONAL INFLAMMATORY PARAMETERS WITH LEVELS OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN DIABETIC RETINOPATHY

SUMMARY

Serum levels of acute-phase proteins and inflammatory cytokines such as interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) are increased in diabetic subjects and considered to play an important role in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. In our study we aimed to evaluate the risk factors which are related to progression of diabetic retinopathy and to compare erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum C-reactive protein (CRP), highly sensitive CRP (hs-CRP) and TNF- α levels between the different stages of diabetic retinopathy.

Subjects who had history of acute disease and had used drugs which can affect the levels of the CRP and cytokine were excluded. A total of 79 cases including 64 patients (35 women, 29 men) with type 2 diabetes mellitus and 25 healthy individuals (16 women, 9 men) as control group were enrolled into the study. Patients with diabetes were classified into three groups according to the stage of diabetic retinopathy (DR): group 1 having no-DR (NDR n=26), group 2 nonproliferative DR (NPDR n=19) and group 3 proliferative retinopathy (PDR n=19).

We established a close relation between duration of diabetes and grade of the retinopathy in diabetic patients who had been taken part in our study. Although, there was no difference between the age groups, there was statistically significant difference between duration of disease in type 2 diabetic patients with retinopathy. The mean duration of the disease was $6,9 \pm 6,5$ year in group 1, $10,3 \pm 5,4$ year in group 2 and, $12,7 \pm 5,1$ year in group 3 ($p < 0,001$). The patients who had proliferative retinopathy were mostly men, and on the other hand no diabetic retinopathy group consisted of obese women that had worse metabolic control. In addition patients with proliferative retinopathy had a greater ratio of albuminuria and insulin treatment compared to the other groups. There was no difference between

diabetic and control groups when we compared the ESR, serum CRP, hs-CRP and TNF- α values in both groups. We found out that there was no statistically significant difference between patients when we grouped those according to the BMI and treatment modalities. But between these groups there was a statistically significant correlation between CRP and hs-CRP with 2-hour plasma glucose (2-h PG) ($p < 0,001$ and $\rho = 0,621$). Also we found out a positive correlation between serum hs-CRP with CRP and ESR.

The positive correlation between 2-h PG levels and the inflammation and microvascular complications, point out the need of control of 2-h PG to be priorly targeted.

Key words: Diabetic retinopathy, inflammation, CRP, TNF α , 2-h PG

GİRİŞ

Dünyamız global bir diyabet epidemisi ile karşı karşıya bulunmaktadır. Diyabetli hasta sayısının 2030 yılında 300 milyondan fazla olacağı ve özellikle tip 2 diyabetik hasta sayısının daha fazla artış göstereceği öngörülmektedir. Bu artıştan, obezite ve sedanter yaşam biçiminin hızla yaygınlaşması sorumlu tutulmaktadır. Diyabetik hasta sayısının artışı, diyabete bağlı olarak gelişen komplikasyonlardan daha fazla sayıda insanın etkilenmesini de beraberinde getirmektedir. Diyabetin seyrinde önemli rolü olan kronik komplikasyonların oluşabilmesi için daha uzun bir süre gerekmektedir. Beklenen yaşam sürelerinde uzama ve tedavide sağlanan gelişmeler sonucunda, diyabetik hastalarda kronik komplikasyonların ortaya çıkma sıklığı artmaktadır. Diyabet yaşına paralel olarak seyreden kronik komplikasyonlar, mortalite ve morbidite artışına yol açan en önemli faktörler olarak kabul edilmektedir. Bu komplikasyonlar genel olarak diyabetle ilişkili veya ilişkili olmayan şekilde ikiye ayrılmaktadır. Ateroskleroza yatkınlık ve bunun sonucu gelişen komplikasyonlar “*diyabetin makrovasküler komplikasyonları*” olarak adlandırılmaktadır. Retinopati, nefropati ve nöropati ise genellikle diyabete özgü komplikasyonlar olup, patolojik endotel değişiklikleri ile karakterizedir ve “*diyabetin mikrovasküler komplikasyonları*” olarak adlandırılmaktadır (1-2). Diyabetik retinopatinin, gerek tanısı, gerekse izlemi ve ortaya çıkardığı maliyetleri açısından, toplumsal taramalarda öncelikli olarak değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir(1-6).

Diyabette endotel fonksiyonları ve retinopati patogenezi

Vasküler endotelin; vasküler tonusun sağlanması, kanın sirkülasyonu ve akışkanlığının sürdürülmesi, koagülasyonun oluşumu ve inflamatuvar yanıtı da içeren, oldukça önemli fonksiyonları bulunan, aktif ve dinamik bir doku olduğu bilinmektedir (7). Endotel fonksiyonlarındaki değişimlerin sonucunda mikro veya makrovasküler komplikasyonların gelişimi başlamaktadır. Birçok risk faktörü bu fonksiyonlardan çoğunu etkilemekte ise

de, kronik hiperglisemi sonucu endotel fonksiyonlarının bozulması diyabetik mikro ve makro vasküler komplikasyon gelişiminde patolojik sürecin ilk basamağıdır(8). Sağlıklı endotelde vazodilatör ve vazokonstriktör maddelerin salgılanması bir denge halinde tutulmaktadır. Kronik hiperglisemi bu dengeyi vazokonstriksiyon ve koagülasyon yönünde bozmaktadır. İnvitro hiperglisemik ortamda, sağlıklı endotelde diyabet seyrinde ortaya çıkan patolojilere benzer değişiklikler görülebilmektedir. Diyabetlilerde ise normogliseminin sağlanması sonrasında diyabetik endotelin yapı ve fonksiyonlarında düzelme izlenebilmektedir. Bu bulgular sağlıklı bir endotel için glisemik kontrolün önemini göstermektedir (7-10). Hiperglisemik ortamda ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun birçok mekanizma ile oluştuğu kabul edilmektedir (5-10). Bu mekanizmalar kısaca şöyle özetlenebilir:

Kronik hipergliseminin endotel üzerine etkileri

A-Fonksiyonel Değişiklikler

İntrasellüler sinyal iletişimde değişiklikler

Aldoz redüktaz aktivitesinde artış

Nitrik oksit dengesinde değişiklik

Proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu ve ileri glikozilasyon son ürünleri artışı [*Advanced glycosylation end products (AGE's)*]

Vazokonstriktör ajanların artışı

Anjiotensin II (**AT II**)

Endotelin -1 (**ET-1**)

**Trombojenik ve inflamatuvar ajanlar

İntersellüler adezyon molekülü-1 (**ICAM-1**)

Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (**VCAM-1**)

Fibrinojen (**Fib**)

von Willebrand faktör (**vW f**)

İnterlökin-6 (**İL-6**)

Tümör Nekrozis Faktör- alfa (**TNF- α**)

Oksidatif stres artışı

Na-K ATP'az aktivitesinde azalma

Vasküler endotel büyüme faktörü (**VEGF**) artışı

Pigment epiteli derive edici faktör (**PEDF**) inhibisyonu

Büyüme hormonu sekresyonunda artış[(Growth hormon **GH**)]

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 [(Insulin Like Growth Factor **IGF-1**)]

B-Morfolojik değişiklikler

Retinal perisitlerin apoptotik ölümü

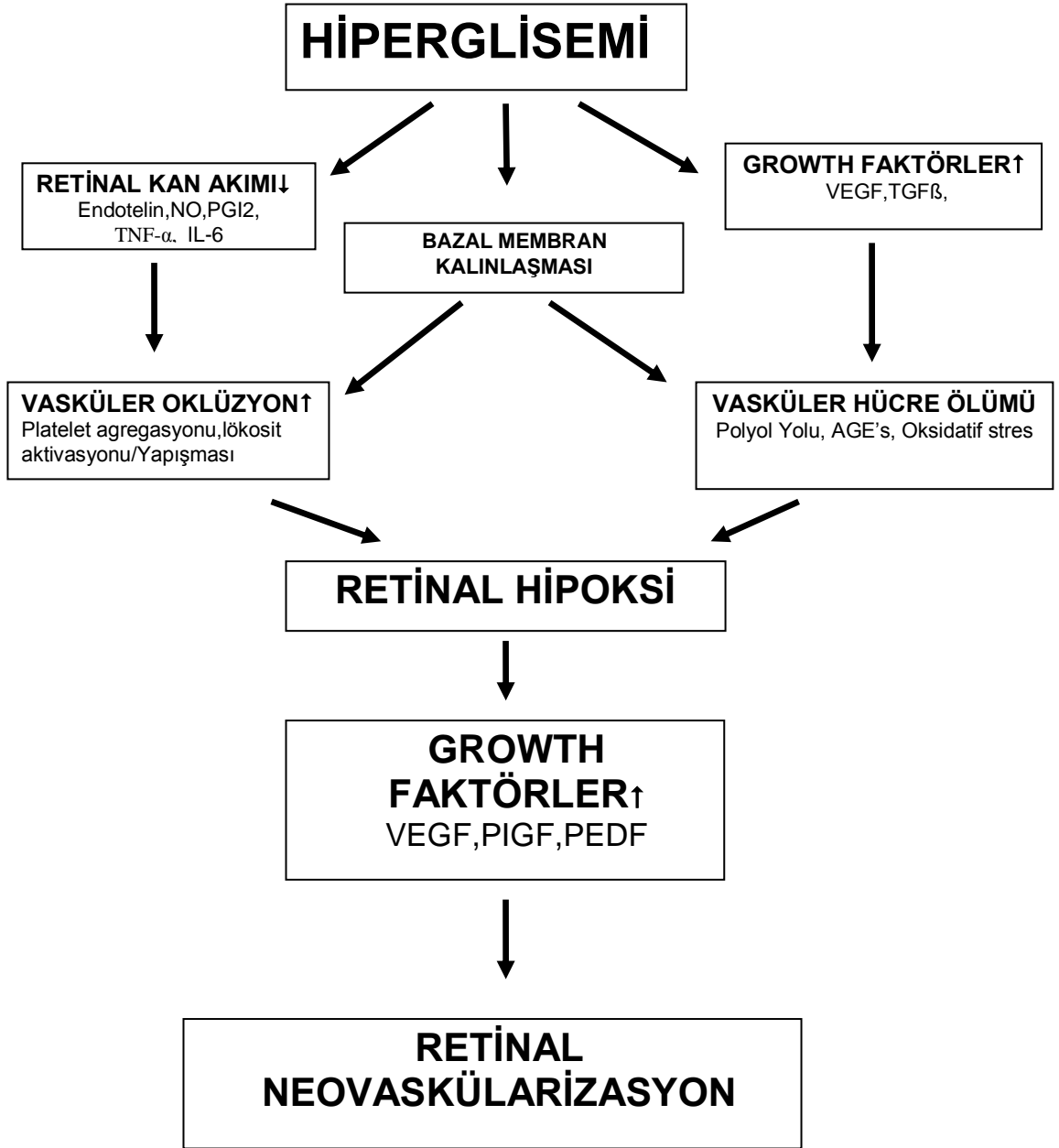
Asellüler kapillerler

Retinal mikroanevrizmalar

Retinal kapillerler çevresinde mezenşimal genişlemeler

****Trombojenik ve inflamatuvar ajanların endotel fonksiyonları ve anjiogenesis üzerindeki etkileri**

ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin diyabetik hastalarda arttığı ve bu artışın inflamasyonda rol alan hücrelerin hasarlı endotel bölgesine daha hızla migrasyonuna yol açtığı tespit edilmiştir (11,12). İnflamasyon ve prokoagülan durumu gösteren von-Willebrand faktörü, fibrinojen ve TNF- α düzeyi de diyabetiklerde sağlıklı kişilere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular diyabetik endotelyal disfonksiyona ve bu disfonksiyonun patogenezinde inflamasyonunun rolüne işaret etmektedir. Prokoagülasyon ve vazokonstrüksiyon nedeniyle fonksiyonu değişen endotelde, inflamatuvar sitokinlerin etkileri daha erken oluşmakta, bu durum damar duvarına inflamatuvar hücrelerin migrasyonu ile birlikte, serbest radikallerin konsantrasyonunun hızla artmasını sağlayarak koagülasyonu başlatabilmektedir (7,8,13,14). Damar duvarında inflamasyonun başlaması ve devamında ortaya çıkan diğer bir sonuç yeniden şekillenme (remodelling) ve yeni damar oluşumudur. Sağlıklı damarın hiperglisemi, diğer büyüme faktörleri, ileri glikozillenme ürünleri, oksidatif stres ve iskemiye maruz kalması anjiogenik büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (5,7,8,10,15). Şekil-1'de tüm süreç şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil-1 Retinopati patogenezinde rol oynayan faktörlerin şematik görünümü
(5) ↓= Azalma ↑= Artma

NO Nitrik Oksit , **TNF-α** Tümör Nekroz Faktör Alfa ,
IL-6 İnterlökin 6 , **VEGF** Vasküler Endotelial Growth Faktör
PEDF Pigment Epitel Derive Edici Faktör, **TGFβ** Transforming Growth Faktör
Beta
AGE's İleri Glikozillenme Son Ürünleri, **PGI2** Prostaglandin I2

Bazı mikrovasküler dokularda bu süreç patolojik neovaskülarizasyon ve kollateral oluşumu ile sonuçlanmakta ve bu değişiklikler diyabetik proliferatif retinopatinin patogenezinde önemli rol oynamaktadır (5-10,). Son yıllarda VEGF'ün diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (15). Diyabetik retinopati açısından diğer önemli faktör ise lokal olarak konsantrasyonları düzenlenen PEDF'dür (16). VEGF ile PEDF arasındaki dengenin bozulmasının retinopati gelişimini hızlandırdığı ve özellikle proliferatif retinopati oluşumuna zemin hazırladığı saptanmıştır (15,16).

Tip 1 diyabetlilerde puberte döneminde diyabetik retinopatinin ilerlemesi ve panhipopitüitarizm gelişen olgularda proliferatif retinopatide spontan gerileme gözlenmesi dikkatleri GH, IGF-1, diğer hipofiz hormonları ve büyüme faktörleri üzerine yoğunlaştırmıştır (5,6,15,17). Gerçekten de oktreotid ve diğer somatostatin analogları ile planlanan ve sürmekte olan çalışmaların ilk sonuçları, bu ajanlarla retinopatinin progresyonunun önlenebileceği yönündedir (15). Bu bulgulara ilaveten Feldmann ve arkadaşlarının diyabetik retinopati varlığında serum IGF-1 ve IGF-1 bağlayıcı protein artışını gösterdikleri çalışma, daha fazla kanıt gerektiğini göstermektedir (17).

Tümör Nekrozis Faktör Alfa ve solubl TNF- α reseptörleri (sTNF-R)

TNF- α endojen anjiojenik faktörlerden biridir. İlk olarak endotoksinle indüklenen ve tümör dokularını nekroze eden bir serum faktörü olarak tespit edilmiştir. Daha sonra malign hastalıklar süresince kilo kaybına yol açan kaşektin ile idantik yapıda olduğu gösterilmiş, günümüzde ise multifonksiyonel regülatuvar bir sitokin olduğu tespit edilmiştir. 26 kDa ağırlığında ve plazma membranına bağlı bir faktör olarak sentez edilmektedir. TNF- α dönüştürücü enzim tarafından serbestleştirildiği ve 17 kDa ağırlığında solubl forma dönüştüğü ortaya çıkarılmıştır. Molekül ağırlığı ve lokalizasyon farkına rağmen her iki tip sitokinin de aktif olduğu tespit edilmiştir (18-20).

TNF- α 'nın biyolojik aktivitesinin TNF-Reseptörleri ile düzenlendiği invitro olarak gösterilmiştir. TNF-R I ve TNF-R II olmak üzere iki tip reseptör tanımlanmıştır. TNF-R I 55 kDa, TNF-R II ise 75 kDa molekül ağırlığındadır. Bu reseptörler, proteolitik süreç boyunca TNF- α sentezleyen hücrelerden salgılanmaktadır. Sağlıklı bireylerde solubl forma dönüşmüş reseptörlerin plazma düzeyi ölçülebilmekte ve hastalık aktivitesi boyunca konsantrasyonları artış göstermektedir (21-24). Sepsis , malignite, otoimmün hastalıklar, ateşli durumlar, kronik lenfositik lösemi ve obezite gibi çeşitli patolojik durumlarda, sirkülasyondaki solubl reseptör düzeyi artmış olarak bulunmaktadır (25). Sağlıklı bireylerde bu reseptörlerin vitreus içinde düşük oranlarda bulunduğu, proliferatif retinopatide konsantrasyonlarında artış olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (26). Özellikle mikrovasküler komplikasyon varlığında ve sigara içenlerde bu düzeylerin daha da arttığı öne sürülmektedir. Ayrıca bu reseptörlerin düzeyindeki artışa paralel olarak kardiyovasküler hastalık riskinin ve kalp yetmezliği insidansının arttığı bildirilmiştir (27).

Obezite, adipoz doku, insülin rezistansı ve TNF- α

Tip 2 diabetes mellitus; glukoz ve serbest yağ asitlerinin (SYA) plazma düzeylerindeki artışın yanı sıra, hiperinsülinemi, santral obezite, dislipidemi, vasküler anormallikler, kronik sublinik inflamasyon, yetersiz fibrinoliz ve hipertansiyon ile ilişkili kompleks bir sendromdur. Tüm bu patolojilerin birlikte bulunduğu duruma Metabolik Sendrom veya İnsülin Rezistansı Sendromu adı verilmektedir. Metabolik sendromun, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini belirgin olarak artırdığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. (18).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile adipoz dokunun sadece basit bir yağ deposu olmadığı, multifonksiyonel kapasitesi olan büyük bir endokrin organ olduğu gösterilmiştir. SYA, TNF- α , leptin, İL-6, İnterlökin-1 β (**İL-1 β**) adiposit kompleman bağımlı protein (**Acrp30, adiponektin**), resistin,

metalloproteinazlar, PAI-1, VCAM-1, anjiotensinojen ve kompleman sisteminin birçok elamanın adipoz doku tarafından sentezlenebildiği ortaya çıkarılmıştır. Bu faktörlerin hep birlikte vücut enerji dengesi, endotel fonksiyonları, immün ve inflamatuvar yanıtın oluşturulması, koagülasyon sisteminin dengede tutulması ve adiposit farklılaşmasında önemli roller üstlendikleri düşünülmektedir (18).

TNF- α yağ dokusunda yüksek oranda eksprese olan parakrin/otokrin bir faktördür. Yağ dokusu TNF- α m-RNA seviyelerinin; vücut yağ miktarı, beden kitle indeksi ve hiperinsülineminin derecesi ile doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir (18,20,24). Son yıllarda TNF- α 'nın, obezite ilişkili insülin rezistansında önemli bir mediyatör olduğu ortaya konulmuştur (24,25,28). TNF- α 'nın, obez deney hayvanlarında ve diyabetik bireylerde, insülin reseptörlerindeki tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek insülin rezistansına yol açtığı ortaya çıkarılmıştır. Bu reseptörlerin tirozin kinaz tarafından fosforilasyonu insülinin bağlanmasında anahtar rol oynamaktadır. Birçok invitro çalışmada TNF- α 'nın GLUT-4 gen ekspresyonunu azaltarak, insülinle uyarılmış glukoz transportunu bozduğu gösterilmiştir (29). Obezitenin diyet veya ilaçla tedavisi sonrasında insülin duyarlılığının artması ve TNF- α düzeylerin azalması bu bulguları desteklemektedir (30). Diyabetik ve non diyabetik kas hücresi kültürlerinde glukoz alımı üzerine TNF- α 'nın etkisi karşılaştırılmış ve diyabetik hücre kültürlerinde bu emilimin TNF- α ile baskılanabildiği gösterilmiştir. Böylece glukoz metabolizmasında önemli yeri olan kas dokusunda ortaya çıkan insülin rezistansı, bu mekanizmalarla açıklanabilmektedir (31,32). Ayrıca TNF- α 'nın adipoz dokuda lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek dislipidemi ve insülin rezistansına katkıda bulunduğu, obez bireylerde plazma leptin konsantrasyonlarını regüle ettiği ve adiponektin sekresyonun düzenlenmesi ile yakın ilişkisinin olduğu düşünülmektedir (20,33,34). Adiponektin ekspresyonundaki azalmanın TNF- α düzeyleri ile ters orantılı olduğu ve bu durumun obezite gelişimi ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (34).

TNF- α , otoimmünite, inflammasyon ve hiperkoagülabilite

Nonobez diyabetik farelerde, TNF- α mRNA eksprese eden hücrelerin, hastalığın başlangıcında Langerhans adacıkları yakınlarında yoğun olarak bulunması, yeni doğmuş nonobez farelere TNF- α injeksiyonunun diyabet gelişimini hızlandırması ve tip 1 diyabetik hastalardan alınan lökositlerin invitro ortamda TNF- α üretiminde artış göstermesi, tip 1 diabetes mellitus gelişiminde de TNF- α 'nın rolü olabileceği konusunda dikkatleri çekmiştir (23,35-37). Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda TNF- α 'nın endotel hücre morfolojisi ve davranışı üzerinde değişikliklere yol açtığı, sitokin sentezini arttırdığı, monosit ve fibroblastların kemotaksisine aracılık ettiği, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezini arttırdığı, ICAM-1 ekspresyonunda artışa neden olduğu öne sürülmektedir (23,30).

Obez bireylerde hem dolaşımda bulunan, hem de adipoz dokularda eksprese edilen PAI-1 düzeylerinin arttığı ve bunun TNF- α artışı ile paralel olduğu saptanmıştır. TNF- α ekspresyonunun pentoksifilin ile azaltılması ile birlikte prokoagülan bir faktör olan PAI-1 ekspresyonu da azalmaktadır. Bu durum TNF- α 'nın hiperkoagülabilite ve kardiyovasküler risk artışına, PAI-1 artışı üzerinden de etki edebileceğini göstermektedir (25).

C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz proteinlerinin prototipidir. Pnömonokların kapsül antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Pentraksinler olarak bilinen protein ailesindedir. Normal insan serumunda 0,5 ng/dl düzeyindedir. İnflamasyonun ortaya çıkışından 6 saat kadar sonra serum düzeyi yükselmeye başlamaktadır. En yüksek düzeyde bile katabolizması sabit kaldığı için, serum CRP düzeyini belirleyen faktörün hepatositlerden sentez hızı olduğu düşünülmektedir. Bu sentezi kontrol eden temel sitokin ise inflamasyonun diğer aşamalarında da önemli rolü olan IL-6'dır. Yarı ömrü kısa olduğundan inflamasyon sonlanınca hızla normale dönmektedir (38,39).

Son yıllarda yapılan çalışmaların çoğu kardiyovasküler hastalık gelişimi ile CRP düzeyi arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (40-43).

hs-CRP

Klasik yöntemlerle 0,3-0,5 mg/dl' den daha düşük CRP düzeyleri ölçülememektedir. Gerek diyabetik, gerekse nondiyabetik bireylerde kardiyovasküler risk artışına yol açan durumun subklinik kronik bir inflamasyon olduğu ve bu durumda 0,3-0,5 mg/dl' den daha düşük düzeylerin tespit edilmesinin gerektiği belirtilmektedir (44-47). Yeni geliştirilen tekniklerle 0,01-0,05 mg/dl düzeyinde bile, yüksek duyarlılıkla CRP ölçümleri yapılabilmektedir (44,45).

İnflamasyon, ateroskleroz, insülin rezistansı ve DM

İnflamasyonun aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (43-46). Aynı zamanda insülin rezistansı sendromunun çeşitli komponentleri ile inflamasyon göstergeleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (43). "*The Insulin Resistance Atherosclerosis Study*" (IRAS) çalışmasında inflamasyon, insülin rezistansı, kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki etnik guruplarda ve glukoz metabolizması bozukluğunun değişik evrelerinde araştırılmıştır. Subklinik inflamasyonun göstergeleri olarak CRP, fibrinojen, lökosit sayısı ve PAI-1 düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda her üç inflamasyon belirteci ile obezite, sistolik kan basıncı, HDL kolesterol, açlık glukozu, açlık insülini, ve insülin duyarlılığı arasında yakın korelasyon tespit edilmiştir. Ortalama 5,2 yıl izlenen başlangıçta nondiyabetik 1047 olgudan diyabet gelişen 144 hastada, bazal ve ara değerlendirmede yapılan CRP, fibrinojen ve PAI-1 aktivitesi ölçümlerinin diyabet gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (43,48). Takip eden birçok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (49-55).

Araştırmacılar kronik subklinik inflamasyonun insülin rezistansının başlangıcında tetiği çeken faktör olabileceğini bildirmektedir. Buna göre aşırı beslenme gibi bir faktörün, genetik ve metabolik olarak yatkınlık bulunan bireylerde, sitokin üretiminde artışa yol açabileceği ve başta IL-1, IL-6 ve TNF- α olmak üzere artmış bulunan sitokinlerin karaciğerden akut faz proteinlerinin üretimini artırabileceğini öne sürmektedirler. Ayrıca insülin sekresyonundaki artışla birlikte, obez bireylerde adipoz dokudan kaynaklanan sitokin düzeylerindeki artışın da, başta akut faz proteinleri olmak üzere, diğer proteinlerin hepatik sentez hızını artırabileceği düşünölmektedir (48). Obez hastalar arasında gerek sitokin, gerekse akut faz proteinlerinin düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar bu mekanizmayı desteklemektedir.

Çok sayıda çalışma, CRP ile aterosklerotik lezyonların başlangıç ve progresyonu arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur(7,41,42). Akut faz proteinlerindeki artışın kardiyovasküler hastalık riskindeki artışla birlikte olmasını ise araştırmacılar şu olası mekanizmalar ile açıklayabilmektedirler:

- i. CRP makrofajlardan doku faktörü üretiminin kuvvetli bir uyarandır.
- ii. CRP kompleman sistemini aktive edebilmektedir.
- iii. Kompleman bileşenlerini ve makrofajları erken aterosklerotik lezyon bölgesine toplamaktadır
- iv. LDL ve VLDL gibi lipoproteinlere bağlanmakta, agregasyonlarını artırmakta ve okside olmalarını hızlandırmaktadır.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

0,4 cc sitrat ile 1,6 cc kanın karıştırılması ve bu karışımdaki eritrositlerin bir saat içinde Westergen tüpündeki çökme miktarının saptanmasıdır. Erkeklerde 15 mm'ye kadar, kadınlarda da saatte 20 mm'ye kadar olan değerler normal olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte ESH yaşla artmaktadır. Fibrinojen, α -2 makroglobulin ve immünoglobulin gibi çeşitli

proteinlerin kan düzeyinin artması veya eritrosit sayısının azaldığı durumlarda ESH artış göstermektedir. Plazma fibrinojen düzeyine bağımlı olması ve diyabetik hastalarda fibrinojen düzeyinin arttığını gösteren çalışmaların ışığında, iyi seçilmiş olgularda inflamasyonun varlığını gösterebileceği belirtilmektedir (56).

DIYABETİK RETİNOPATİ (DR)

Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arası çalışan yaş gurubunda görülen en önemli körlük nedeninin diyabetik retinopati olduğu bilinmektedir(1-4,6). Diyabetik retinopatide görülen iki temel değişiklik; retina damarlarındaki tıkanıklık ve damar duvar geçirgenliğinin artmasıdır. Bu değişikliklerin yaygınlığı ve ağırlığı klinik tabloyu belirlemektedir. Diyabetik retinopatide yüksek risk taşıyan lezyonların bile asemptomatik olmaları nedeniyle, diyabetik hastaların rutin göz muayeneleri çok büyük önem taşımaktadır (6). Büyük epidemiyolojik çalışmalarda riskli hastaların etkin bir şekilde tanınması ve tedavi edilmesinin körlüğü önleyebildiğinin gösterilmesinin yanında olayın maliyeti de oldukça önemlidir. Tarama çalışmalarıyla birlikte tedavi girişimleri için yapılacak harcamaların, körlük ortaya çıktıktan sonra yapılacak harcamaların yedide biri oranında olduğu hesaplanmıştır (3). Retinopati gelişiminde belirleyici olan çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. (1-4,6).

Bu risk faktörleri şunlardır:

- i. Hastalık süresi
- ii. Kronik hiperglisemi
- iii. Diyabetin tipi
- iv. Eşlik eden hipertansiyon
- v. Hiperlipidemi varlığı
- vi. Nefropatinin varlığı
- vii. Gebelik
- viii. Genetik predispozisyon
- ix. Puberte

Risk faktörleri açısından dikkatli incelenen ve zamanında müdahale edilen olgularda oldukça ciddi sonuçları olan komplikasyonlardan korunmak mümkün olabilmektedir. Bu veriler ve diyabetik retinopati ile ilgili gelişmeler çok sayıda merkez ve hasta üzerinde yapılan kapsamlı çalışmaların sonuçlarından elde edilmiştir. Bu çalışmalar “*Wisconsin Epidemiologic Diabetic Retinopathy Study*” (**WEDRS**), “*Diabetic Retinopathy Study*” (**DRS**), “*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*” (**ETDRS**), “*Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study*” (**DRVS**), “*Diabetes Control and Complications Trial*” (**DCCT**), “*United Kingdom Prospective Diabetes Study*” (**UKPDS**) dir (4).

Rutin tarama ve takip programları diyabetik retinopatinin şiddetinin saptanması ve uygun tedavi biçiminin tespit edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Diyabetik hastalar için retinopati gelişimi ve progresyonu yönünden takip şeması aşağıdaki şekilde önerilmektedir (1,2,4).

Tablo-1 Diyabetik retinopati takip şeması

| Diyabetin tipi | Başlangıç değerlendirme | Rutin takip |
|---------------------------------------|--|---|
| Tip-1 DM | Tanıdan 5 yıl sonra veya puberte süresince | Yıllık |
| Tip-2 DM | Tanı anında | Yıllık |
| Diyabetik hastanın gebeliği süresince | Gebeliğin başlangıcında | Erken olarak ilk trimesterde Her trimesterde yeniden Postpartum 6 hafta sonra |

Diyabet sonucunda göz dibinde görülen kanamalar, eksüdalar ve diğer lezyonlar ayrı ayrı değil, bir bütün halinde diyabetik retinopatinin evresi olarak ifade edilmektedirler. Diyabetik retinopati ile ilgili farklı evrelendirmeler olsa da, temelde nonproliferatif retinopati ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılmaktadır. Diyabetik makülopati ise her iki evrede de

görülebilmektedir. Diyabetik retinopati evreleri ile ilgili son sınıflandırma aşağıdaki gibi yapılmıştır (4) .

DİYABETİK RETİNOPATİ SINIFLANDIRMASI

Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

A-Hafif NPDR

Sadece bir mikroanevrizma vardır

B-İlımlı NPDR

Mikroanevrizma ve kanama sayısında artış görülür

Yumuşak eksüda, venöz değişiklikler, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) saptanabilir

C- Ciddi NPDR

Yaygın arteriyoler tıkanma, yumuşak eksüda, kanama, venöz değişiklik ve IRMA bulunur

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

A-Erken PDR

Yeni damar oluşumu

B-Yüksek riskli PDR

- Neovaskülarizasyonun disk alanının 1/3 -1/4'ü olması ve
- Neovaskülarizasyon ile birlikte vitreus veya preretinal hemoraji olması veya
- Herhangi bir alanda neovaskülarizasyonun disk alanının 1/2' sinden fazla olması

C – Ciddi PDR

Posterior fundusu örten preretinal veya vitreus hemorajisi

Maküla merkezinin ayrılması

Aşık klinik maküler ödem (MÖ)

A- Fokal ödem

B-Diffüz ödem

C-Mikst tip ödem

Diyabetik retinopatide yüksek risk taşıyan lezyonların bile asemptomatik olması, bu lezyonların göz hekimleri tarafından farklı değerlendirilmesi ve yorumlanmasının ortaya çıkardığı güçlükler nedeniyle, fundoskopik inceleme dışında, alternatif inceleme yöntemleri ile yüksek riskli hastaların tespit edilmesi yönünde, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu öne sürülmektedir. Jane ve arkadaşları renkli doppler ultrasonografik (USG) inceleme ile riskli lezyonları bulunan hastalarda santral retinal arterde azalmış kan akım hızı tespit etmişlerdir. Bu değişikliğin lezyondaki risk düzeyi artışı ile ters orantılı olarak azaldığını göstererek doppler USG incelemenin riskli hastaların takibinde rutin takip yöntemleri arasında bulunması gerektiğini önermektedirler (55,56). Usher ve ark. ise non-midriyatik dijital kameralar kullanılarak elde edilen seri dijital retinal görüntülerin otomatik olarak tarandığı bir bilgisayar programı ile yüksek duyarlılıkta sonuçlar elde ettiklerini bildirmektedirler. Bu yöntemle ilgili çeşitli eksikliklerin giderilmesiyle daha iyi standardize edilmiş tanımlamaların ve günümüz teknolojisine uygun değerlendirmelerin yapılabileceğini öne sürmektedirler (57).

Diyabetik retinopatinin medikal tedavisinde en önemli adımın hastalık kontrolü olduğu iyi bilinmektedir. Gerçekten de bu alanda yapılmış büyük toplum çalışmaları ile de desteklendiği gibi, metabolik kontrol retinopati gelişimi ve progresyonunu önlemekte temel yaklaşım olmalıdır (1-4,9,58). Kan glukoz regülasyonu iyi sağlanan hastalar veya risk faktörleri gelişimi açısından yeterli ve zamanında izlem yapılabilen hastalarda yüksek risk faktörleri gelişene kadar ilave bir müdahaleye gerek olmadığı düşünülmektedir (1-4,9,58). Diyabetik Retinopati Çalışma Gurubu 2 yıllık takip sonunda ağır görme kaybına (5 /200'den küçük görme keskinliği) yol açan ve tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesini gerektiren 4 yüksek risk faktörü belirlemiştir. Bu risk faktörleri şu şekilde tanımlanmıştır:

- I. Retinada yeni damar gelişiminin bulunması
- II. Yeni damarın diskin çevresinde, disk çapı mesafesi içinde ve üzerinde olması

III. Yeni damarın orta ve şiddetli boyutta olması

IV. Vitreus veya preretinal hemoraji bulunması

Yüksek risk faktörleri bulunan olgularda, retinopati evresinde değişiklik saptandığında, öncelikle panretinal lazer fotokoagülasyon tedavisi önerilmektedir (6,58). Bu tedavi ile mevcut lezyonlar geriletilebilmekte ve diyabetik retinopatinin ilerlemesi önlenebilmektedir (58). Proliferatif retinopati gelişmiş hastalarda da en önemli tedavi seçeneği lazer fotokoagülasyondur. Ancak komplikasyon gelişmiş hastalarda vitreoretinal cerrahi girişimlerin uygulanması kaçınılmaz olabilmektedir (1-4,9,58). Tek başına vitrektomi uygulanması veya lazer fotokoagülasyon ile kombine olarak kullanılması en önemli tedavi yöntemleri olarak yerini korumaktadırlar.

AMAÇ

Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda retinopati gelişimi ile ilişkili risk faktörlerini tespit etmeyi ve değişik retinopati evrelerinde ESH, CRP, hs-CRP gibi geleneksel akut faz yanıtı göstergeleri ile bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. Aynı parametrelerin sağlıklı kontrol gurubu ile diyabetik hastalardaki düzeylerini karşılaştırarak, beden kitle indeksi ve antidiyabetik tedavi biçimi ile bu parametrelerin ilişkisini ortaya çıkarmayı, böylece diyabetik retinopati takibinde rutin fundoskopik muayene dışında, mikrovasküler komplikasyonun varlığını veya şiddetini gösterebilecek yeni veriler elde etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya alınacak olgular Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı kliniğinde yatırılarak takip edilen diyabetik hastalar ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerinde ayaktan tetkik edilen sağlıklı gönüllülerden seçildiler. Tip 2 diabetes mellituslu hastalar için çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri şunlardı.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. Tip 2 diabetes mellitus tanısı olması
2. Diabetes mellitus dışında lipid ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyebilecek ilave bir hastalığın bulunmaması

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Eşlik eden malign hastalığı olanlar
2. Sistemik veya lokal enfeksiyon bulgusu olanlar
3. Diyabetik ayak lezyonu olanlar
4. İmmün yetmezliği olanlar veya immünsupresif tedavi alanlar
5. Travmatik kas iskelet sistemi hastalığı olanlar
6. Non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanan hastalar
7. Kortikosteroid ilaç tedavisi alanlar
8. Anemi veya lökopenisi olanlar
9. Kronik karaciğer hastalığı olanlar
10. Son dönem böbrek yetmezliği olanlar
11. Sigara kullanımını sürdürenler
12. Kadın hastalar için gebelik durumunun bulunması
13. Trigliserid düzeyi 400 mg /dl'nin üzerinde olanlar

Kontrol gurubu ise çalışmaya alınan hastalar ile benzer yaş ve cinsiyet oranlarına sahip bireyler arasından seçildi. Kontrol gurubunun çalışmaya alınma kriterleri şunlardı:

1. Anamnez, fizik muayene veya laboratuvar tetkikleri ile saptanmış herhangi bir sistemik hastalığının olmaması
2. Çalışmaya dahil edilen hasta gurupları ile benzer demografik verilere sahip olması
3. Steroid veya NSAİD ilaç kullanımı öyküsü olmaması

Çalışmaya bu kriterlere uygun 64'ü tip 2 diyabetik ve 25'i kontrol gurubu olmak üzere toplam 89 kişi alındı. Çalışma öncesi tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olurları alındı. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik komitesinden onay alındı.

Çalışma protokolü

Başlangıçta tüm diyabetik hastalar değerlendirilerek çalışmaya alınma kriterlerine uygun hastalar belirlendi. Tüm olguların çalışma öncesi yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedilerek diyabetik olguların diyabet yaşı, almakta oldukları antidiyabetik tedavileri ve önceki antidiyabetik tedavi tipleri kaydedildi. Çalışmadan dışlamayı gerektirecek ilaç kullanımı konusunda ayrıntılı anamnezleri alındı. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak **kg/boy²** (kg/m²) formülüyle beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak, dışlanmayı gerektirecek bulguları olanlar değerlendirmeye alınmadılar.

Daha sonra hastalar Göz Hastalıkları Anabilim dalı polikliniğinde aynı hekim tarafından muayene edildiler. Muayene öncesi % 1 tropikamid ile 20 dakika süreyle yeterli midriyazis sağlanan hastaların biyomikroskop ile funduskopik muayeneleri yapılarak DRS ve ETDRS sonuçlarına göre hazırlanmış olan derecelendirme şemasına göre guruplara ayrıldılar. Background ve preproliferatif lezyonları olan hastalar nonproliferatif retinopati gurubuna alınırken, neovaskülarizasyon, preretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, panretinal fotokoagülasyon skarı ve vitrektomi öyküsü olan hastalar proliferatif retinopati gurubuna alındılar. Muayene sırasında maküla

ödemi saptanan hastalar çalışmaya alınmadılar. Daha öncesinde laser fotokoagülasyon yapılmış olan hastalar ayrıca kaydedildi.

- **Kontrol gurubu:** (n=25) Diabetes mellitus veya başka herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kişiler
- **Gurup 1:** (n=26) Tip 2 diabetes mellitus tanısı olan ancak retinopatisi olmayan hastalar
- **Gurup 2:** (n=19) Nonproliferatif retinopatisi olan diyabetik hastalar
- **Gurup 3:** (n=19) Proliferatif retinopatisi olan diyabetik hastalar

Ortalama 8-10 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Hastalardan kahvaltıyı takiben 120. dakikada tokluk kan glukozu ölçümleri yapıldı. Alınan kan örneğinden aşağıda belirtilen biyokimyasal ve immünolojik ölçümler yapıldı.

- Serum açlık glukozu (AKG)
- Serum tokluk glukozu (TKG)
- Hemoglobulin A1c (A1c)
- Serum Total kol., HDL kol., LDL kol., VLDL kol. ve trigliserid
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- CRP
- hs-CRP ve TNF- α ölçümü için ayrıca kanları alındı. Alınan örnekler santrifüje edilerek, elde edilen serumlar -20 °C derecede çalışma gününe kadar saklandılar.
- Tüm olgulardan 24 saatlik idrar örnekleri toplanarak günlük idrar albumin atılımı ölçüldü.

Laboratuvar yöntemleri

Alınan kan örneklerinden açlık ve tokluk kan glukozu, total kolesterol (Tot-kol), trigliserid (TG) ve HDL-kolesterol (HDL-kol), otoanalizör (Aeroset System Operations Manual, Abbot Laboratories. Illinois, ABD), A1c düzeyleri

high performance liquid chromatography (HPLC BIO RAD Diagnostic Group, California, ABD) 24 saatlik idrar albumin miktarı chemiluminassay (Immulate 2000 Analyzer, California, ABD) ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı.

VLDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülüne göre hesaplandı.

$$\text{VLDL-kolesterol} = \text{Trigliserid} / 5$$

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{Total kolesterol} - [(\text{Trigliserid} / 5) + \text{HDL kolesterol}]$$

Eritrosit Sedimentasyon ölçümü için uygun biçimde alınan kan örneklerinin Westergen tüplerinde 1. saat sonunda izlenen çökme hızları tespit edilerek 1 saatlik ESH mm/h olarak kaydedildi.

CRP, high sensitivity CRP, TNF- α ölçümleri Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji ve Seroloji laboratuvarlarında çalışıldı. CRP ve hs-CRP ölçümleri *High sensitivity CRP reagent immunonephelometry* metodu kullanılarak Dade Behring BNII (*Dade Behring Inc. Marburg, Germany*), cihazı ile yapıldı.

TNF- α ölçümleri ise Human TNF- α Elisa Kit (PIERCE ENDOGEN IL /USA) kullanılarak enzyme-linked immunoabsorbent assay yöntemiyle kantitatif olarak ölçüldü. TNF- α için ölçülebilir alt sınır 2 pg/ml, intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları sırasıyla % 4,2 ve % 4,5 idi.

İstatistiksel yöntemler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS for Windows statistics (Version 10.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar programı ile değerlendirildi. Analizde sürekli değişkenler ortalama (\pm standart sapma), gerektiğinde ortanca değer olarak ve kategorik değişkenler sıklık (n,%) olarak sunuldu. Grupların karşılaştırmasında bağımsız ikiden fazla grup ortalamasının karşılaştırılması amacıyla normal dağılımı bulunan değişkenler için parametrik testlerden Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA), parametrik test varsayımlarının karşılanmadığı durumlarda ise non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi ile anlamlı olarak saptanan parametrelerin ikili grup karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Alt grup analizi olarak retinopatisi olan ve olmayan hastalar, obez ve non-obez gruplar ve hastaların almakta oldukları tedavi biçimine göre oluşturulan grupların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ile paired ve unpaired Student's t testi kullanıldı. Serum CRP, hs-CRP ve TNF- α düzeyi ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman'ın korelasyon katsayıları ile değerlendirildi. Sıklıkların karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya tip 2 diabetes mellitus tanısı olan 64 hasta (35 kadın, 29 erkek) ile kontrol gurubu olarak 15 sağlıklı gönüllü (10 kadın, 5 erkek) dahil edildi. Diyabetik hastalar retinopatinin varlığına ve evresine göre sınıflandırıldıklarında; grup 1 diyabetik olup retinopatisi olmayanlar 26 hasta, grup 2 diyabetik olup nonproliferatif retinopatisi olan 19 hasta ve grup 3 proliferatif retinopatisi olan 19 hastadan oluşmaktaydı (Tablo-2).

Tablo 2. Çalışmaya alınan diyabetik hastaların ve kontrol gurubunun karakteristikleri ve laboratuvar değerleri

| | Gurup 1 | Gurup 2 | Gurup 3 | Kontrol gurubu |
|--------------------------|---------------|--------------|---------------|----------------|
| Hasta sayısı (n) | 26 | 19 | 19 | 25 |
| Cinsiyet (K/E) | 19/7 | 10/9 | 6/13 | 16/9 |
| Yaş (yıl) | 54,6 ± 11,5 | 59,7 ± 10,3 | 58,8 ± 7,8 | 50,4 ± 9,3 |
| Diyabet yaşı (yıl) | 6,9 ± 6,5 | 10,3 ± 5,4 | 12,7 ± 5,1 | |
| BKİ (Kg/m ²) | 27,4 ± 5,3 | 28,0 ± 4,51 | 28,3 ± 4,7 | 28,6 ± 5,7 |
| AKG (mg/dl) | 238,4 ± 83,3 | 203,1 ± 79,7 | 212,9 ± 67,7 | 98,8 ± 14,1 |
| TKG (mg/dl) | 306,3 ± 114,9 | 253,2 ± 95,9 | 264,5 ± 94,6 | 122,6 ± 19,8 |
| A1c % | 10,2 ± 1,9 | 9,47 ± 1,8 | 9,23 ± 1,8 | 5,34 ± 0,6 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 200,0 ± 34,4 | 190,0 ± 44,9 | 187,3 ± 42,8 | 189,1 ± 29,3 |
| HDL kolesterol (mg/dl) | 52,6 ± 11,2 | 45,1 ± 9,3 | 46,3 ± 11,7 | 53,0 ± 10,9 |
| LDL kolesterol (mg/dl) | 109,7 ± 31,9 | 108,7 ± 35,3 | 104,7 ± 37,4 | 123,2 ± 32,3 |
| VLDL kolesterol (mg/dl) | 36,7 ± 15,8 | 34,1 ± 16,3 | 27,5 ± 12,2 | 21,8 ± 9,1 |
| Trigliserid (mg/dl) | 184,7 ± 80,5 | 170,7 ± 81,6 | 147,6 ± 63,3 | 109 ± 45,5 |
| Mikroalbuminüri (mcg/dk) | 33,3 ± 75,1 | 22,5 ± 10,1 | 118,9 ± 233,8 | 4,79 ± 3,0 |
| ESH (mm/saat) | 10,4±8,6 | 15,4 ± 11,1 | 21,7 ± 22,9 | 14,9 ± 11,4 |
| CRP (mg/dl) | 0,54 ± 1,29 | 0,32 ± 0,71 | 0,31 ± 0,65 | 0,38 ± 0,95 |
| hs-CRP (mg/dl) | 0,73 ± 1,17 | 0,33 ± 0,50 | 0,47 ± 0,62 | 0,49 ± 0,92 |
| TNF-α (pg/ml) | 3,52 ± 13,7 | 3,20 ± 7,2 | 2,78 ± 12,1 | 2,17 ± 8,4 |

Tablo 3. Tip 2 diabetes mellitus tanılı hastaların ve kontrol gurubunun çeşitli özellikleri ve laboratuvar değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırılması

| | Diyabetik hasta gurubu n=64 | Kontrol gurubu n=25 | p |
|--------------------------|--|--------------------------------|--------------------------|
| Yaş | 57,7 ± 9,8 | 50,4 ± 9,3 | 0,043^a |
| BKİ (kg/m ²) | 27,8 ± 4,8 | 28,6 ± 5,7 | 0,656 |
| AKG (mg/dl) | 220,3 ± 78,2 | 98,8 ± 14,1 | 0,000^a |
| TKG (mg/dl) | 278,1 ± 104,9 | 122,6 ± 19,8 | 0,000^a |
| A1c % | 9,72 ± 1,93 | 5,34 ± 0,63 | 0,000^a |
| Total kolesterol (mg/dl) | 193,2 ± 40,7 | 189,1 ± 29,3 | 0,707 |
| HDL kolesterol (mg/dl) | 48,5 ± 11,2 | 53 ± 10,9 | 0,163 |
| LDL kolesterol (mg/dl) | 107,7 ± 34,8 | 123,2 ± 32,3 | 0,118 |
| VLDL kolesterol (mg/dl) | 33,2 ± 15,3 | 21,8 ± 9,1 | 0,005^a |
| Trigliserid (mg/dl) | 164,6 ± 76,5 | 109,7 ± 45,1 | 0,003^a |
| Mikroalbuminüri (mcg/dk) | 55,5 ± 140,6 | 4,79 ± 3,04 | 0,000^a |
| ESH (mm/saat) | 15,2 ± 15,4 | 14,9 ± 11,4 | 0,754 |
| CRP (mg/dl) | 0,41 ± 5,72 | 0,38 ± 0,95 | 0,935 |
| hs-CRP (mg/dl) | 0,53 ± 0,86 | 0,49 ± 0,92 | 0,626 |
| TNF-α (pg/ml) | 3,21 ± 11,51 | 2,17 ± 8,43 | 0,556 |

^a – Unpaired Student's-t test

Tablo-3 de diyabetik hastalar ile kontrol gurubunun verilerinin karşılaştırılması görülmektedir. Çalışmaya alınan diyabetik hastaların yaş ortalaması 57,7± 9,8 yıl, kontrol gurubunun 50,4 ± 9,3 yıl olarak bulundu ($p=0,053$). Diyabetik hastalar arasında kadın/erkek oranı 35/29 iken kontrol gurubunda 10/5 idi ($p=0,399$). Diyabetik gurupta BKİ 27,8 ± 4,8 kg/m² kontrol gurubunda ise 28 ± 5,7 kg/m² olarak bulundu ($p=0,656$). Gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve BKİ açısından anlamlı fark yoktu.

AKG, TKG, A1c, VLDL kolesterol, trigliserid ve mikroalbuminüri değerleri diyabetik hasta gurubunda belirgin olarak yüksekti ve guruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. AKG, TKG, A1c ve mikroalbuminüri için $p < 0,001$, VLDL kolesterol ve trigliserid için $p < 0,01$ olarak bulundu. Total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri diyabetik ve nondiyabetik guruplarda benzer ortalamalara sahipti ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı ($p > 0,05$). ESH diyabetik gurupta $15,2 \pm 15,4$ mm/h (ortanca=12,0) iken kontrol gurubunda $14,9 \pm 11,2$ mm/h (ortanca=10,5) ölçüldü ve ESH açısından da anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,754$). CRP ölçümleri için merkezimizde kullanılan yöntemle ölçülebilir alt sınır 0,5 mg/dl idi ve bu değer altındaki ölçümler (-) olarak rapor edilmekteydi. Bu yöntemle diyabetik gurupta 17 hastada $\geq 0,5$ mg/dl ölçülürken, 47 hastada $< 0,5$ mg/dl, yani (-) ölçüldü. Kontrol gurubunda ise 4 olguda $\geq 0,5$ mg/dl iken 11 olguda $< 0,5$ mg/dl bulundu. Diyabetik gurupta ortalama CRP $0,41 \pm 0,88$ mg/dl olurken, kontrol gurubunda $0,38 \pm 0,65$ mg/dl olarak bulundu ($p= 0,935$). Tüm hastalardan kantitatif veri almak ve karşılaştırmayı yeniden yapmak üzere hs-CRP ölçümü yapıldığında, bu yöntemle CRP ölçüm sonuçları diyabetik gurupta $0,53 \pm 0,76$ mg/dl kontrol gurubunda $0,49 \pm 0,92$ mg/dl idi ($p=0,626$). TNF- α diyabetik gurupta $3,21 \pm 11,51$ pg/ml, kontrol gurubunda ise $2,17 \pm 8,43$ pg/ml ($p=0,556$) idi. CRP, hs-CRP ve TNF- α değerleri açısından diyabetik hastalar ile kontrol gurubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo-4'te inflamasyon göstergeleri ile bazı demografik verilerin ve metabolik parametrelerin korelasyon analizine ait sonuçlar görülmektedir. CRP ve hs-CRP değerleri arasında orta derecede, pozitif ve anlamlı bir korelasyon saptandı ($p < 0,001$ ve $rho = 0,626$). Tokluk kan glukozu düzeyleri ile CRP ve hs-CRP arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p < 0,05$ ve sırasıyla $r = 0,278$ ve $r = 0,231$). TKG ile CRP ve hs-CRP arasındaki korelasyon dağılış grafiği Şekil-2 ve Şekil-3'de görülmektedir. Ayrıca ESH ile hs-CRP arasında da pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,05$ ve $rho=0,264$). TNF- α düzeyleri ile diğer metabolik parametreler arasında ise herhangi bir

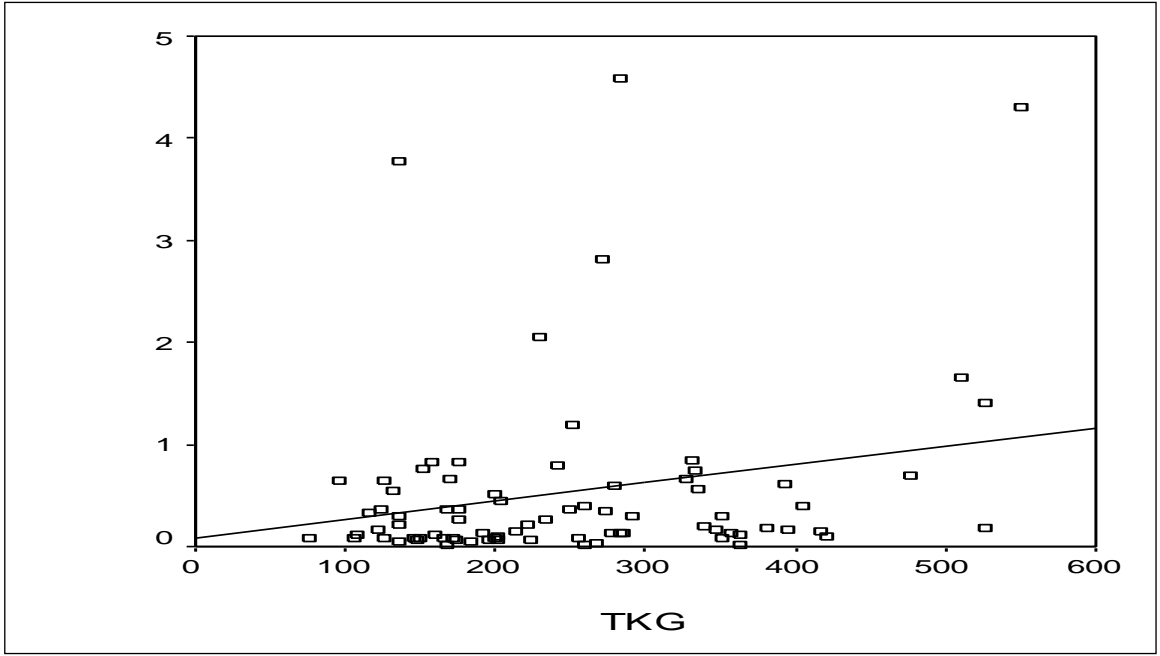
korelasyon saptanamadı. İnflamasyon durumu açısından bakıldığında TNF- α ile ESH, CRP veya hs-CRP arasında Pearson korelasyon katsayıları sırasıyla $r = - 0,049$, $r = 0,157$ ve $r = 0,153$ idi ve herhangi bir farklılık yoktu. (Tablo-4).

Tablo-4 CRP, hs-CRP, TNF- α 'nın birbirleriyle, yaş, hastalık süresi, BKİ ve diğer laboratuvar verileri ile korelasyon analizi

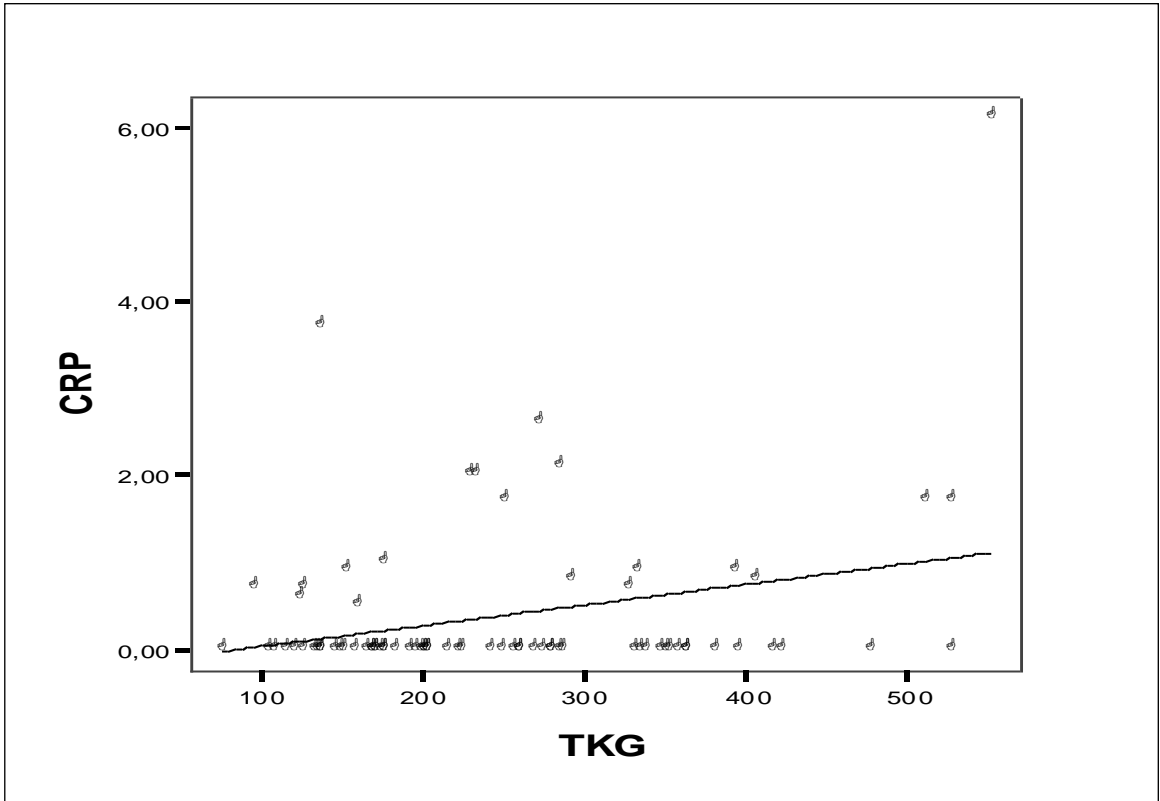
| N=89 | CRP | | hs-CRP | | TNF- α | |
|-----------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|
| | <i>p</i> | <i>Korelasyon katsayısı</i> | <i>p</i> | <i>Korelasyon katsayısı</i> | <i>p</i> | <i>Korelasyon katsayısı</i> |
| YAŞ | 0,147 | 0,165 | 0,131 | 0,172 | 0,647 | -0,052 |
| HASTALIK SÜRESİ | 0,595 | -0,068 | 0,558 | -0,075 | 0,980 | -0,003 |
| BKİ | 0,064 | 0,210 | 0,061 | 0,212 | 0,632 | -0,055 |
| AKG | 0,187 | 0,150 | 0,295 | 0,119 | 0,190 | 0,144 |
| TKG | 0,013 | 0,278 | 0,041 | 0,231 | 0,206 | 0,144 |
| A1c | 0,108 | 0,182 | 0,208 | 0,143 | 0,695 | 0,045 |
| T.KOL | 0,878 | -0,018 | 0,707 | 0,043 | 0,519 | 0,074 |
| LDL-K | 0,487 | -0,079 | 0,440 | -0,088 | 0,824 | -0,025 |
| HDL-K | 0,609 | 0,058** | 0,077 | 0,200 | 0,337 | 0,109 |
| VLDL-K | 0,257 | 0,129** | 0,281 | 0,123 | 0,190 | 0,149 |
| TRG | 0,115 | 0,179** | 0,300 | 0,118 | 0,147 | 0,165 |
| MİK.ALB | 0,242 | 0,133** | 0,701 | -0,044 | 0,556 | -0,067 |
| ESH | 0,201 | 0,145** | 0,019 | 0,264** | 0,667 | -0,049 |
| CRP | | | 0,000 | 0,626** | 0,078 | 0,200** |
| hs-CRP | 0,000 | 0,626** | | | 0,178 | 0,153 |
| TNF- α | 0,168 | 0,157 | 0,184 | 0,151** | | |

**=Spearman'ın korelasyon katsayısı

Diğer korelasyon analizleri Pearson katsayısı olarak verilmiştir.



Şekil-2. hs-CRP ve TKG korelasyon için dağılış grafiği.



Şekil-3. CRP ve TKG arasındaki korelasyon için dağılış grafiği.

Tablo 5. Diyabetik hastaların karakteristikleri ve metabolik kontrol açısından karşılaştırılması

| | Gurup 1 (n 26) | Gurup 2 (n 19) | Gurup 3 (n 19) | <i>p-değeri</i> |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|
| Cinsiyet (K/E) | 19/7 | 10/9 | 6/13 | 0,022^a |
| Yaş | 54,6 ± 11,5 | 59,7 ± 10,3 | 58,8 ± 7,8 | 0,185 ^b |
| Diyabet yaşı (yıl) | 6,9 ± 6,5 | 10,3 ± 5,4 | 12,7 ± 5,1 | 0,001^c |
| Sistolik kan basıncı | 133±18 | 143±20 | 145±17 | 0,089 |
| Diastolik kan basıncı | 81±10 | 84±10 | 84±9 | 0,675 |
| BKİ (kg/m²) | 27,4 ± 5,3 | 28,0 ± 4,51 | 28,3 ± 4,7 | 0,586 ^b |
| AKG (mg/dl) | 238,4 ± 83,3 | 203,1 ± 79,7 | 212,9 ± 67,7 | 0,299 ^c |
| TKG (mg/dl) | 306,3 ± 114,9 | 253,2 ± 95,9 | 264,5 ± 94,6 | 0,193 ^c |
| A1c % | 10,2 ± 1,9 | 9,47 ± 1,8 | 9,23 ± 1,8 | 0,082 ^b |
| Total kolesterol (mg/dl) | 200,0 ± 34,4 | 190,0 ± 44,9 | 187,3 ± 42,8 | 0,276 ^b |
| HDL kolesterol (mg/dl) | 52,6 ± 11,2 | 45,1 ± 9,3 | 46,3 ± 11,7 | 0,077 ^b |
| LDL kolesterol (mg/dl) | 109,7 ± 31,9 | 108,7 ± 35,3 | 104,7 ± 37,4 | 0,635 ^b |
| VLDL kolesterol (mg/dl) | 36,7 ± 15,8 | 34,1 ± 16,3 | 27,5 ± 12,2 | 0,117 ^c |
| Trigliserid (mg/dl) | 184,7 ± 80,5 | 170,7 ± 81,6 | 147,6 ± 63,3 | 0,277 ^c |
| Mikroalbuminüri (mcg/dk) | 33,3 ± 75,1 | 22,5 ± 10,1 | 118,9 ± 233,8 | 0,512 ^c <small>**0,902</small> |

** Makroalbuminürik hastalar çıkarıldığında elde edilen *p* değeri

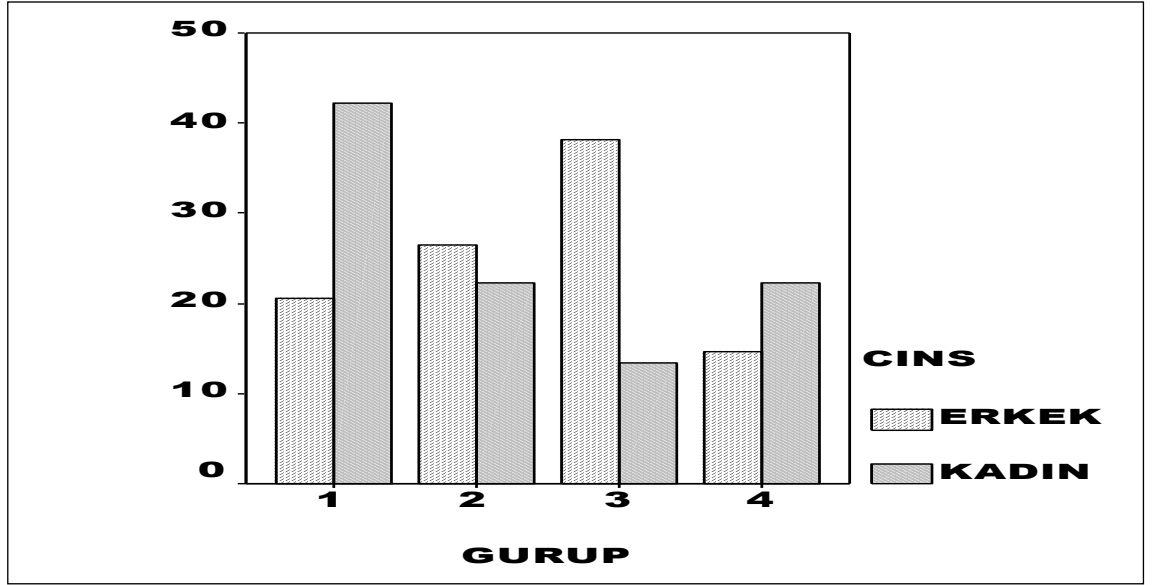
^a –Pearson ki-kare testi

^b –Tek yönlü varyans analizi

^c –Kruskal Wallis testi

Tablo.5'te diyabetik hastaların metabolik kontrol açısından karşılaştırılması ile ilgili veriler görülmektedir. Guruplar arasında yaş, beden kitle indeksi, AKG, TKG ve lipid parametreleri açısından herhangi bir fark yoktu. Ancak cinsiyet dağılımı ve diyabet yaşı için guruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu. Gurup 1' de ortalama diyabet yaşı 6,9 ± 6,5 yıl (ortanca=4,5 yıl), gurup 2 'de 10,3 ± 5,4 yıl (ortanca=9,0 yıl) ve gurup 3' te 12,7 ± 5,1 yıl (ortanca=12,0 yıl) idi (*p* =0,001).

Farkı ortaya çıkaran durum Grup1'in diyabet yaşının diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha küçük olmasıydı



Sekil-4 Guruplar arasında cinsiyet dağılımı grafiği

Şekil-4'te guruplardaki hastaların cinsiyet dağılımı görülmektedir. Retinopatisi olmayan hastalar arasında K/E oranı 19/7 iken, proliferatif retinopatisi olan hastalar arasında bu oran 6/13 idi.

Tablo-6 Guruplar arasında ESH, CRP, hs-CRP, TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

| | Gurup 1 n = 26 | Gurup 2 n = 19 | Gurup 3 n=19 | Kontrol n=25 | *p |
|---------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------|
| ESH | 10,4 \pm 8,6 | 15,4 \pm 11,1 | 21,7 \pm 22,9 | 14,9 \pm 11,4 | 0,114 |
| CRP | 0,54 \pm 1,29 | 0,32 \pm 0,71 | 0,31 \pm 0,65 | 0,38 \pm 0,95 | 0,966 |
| hs-CRP | 0,73 \pm 1,17 | 0,33 \pm 0,50 | 0,47 \pm 0,62 | 0,49 \pm 0,92 | 0,230 |
| TNF- α | 3,52 \pm 13,7 | 3,20 \pm 7,2 | 2,78 \pm 12,1 | 2,17 \pm 8,4 | 0,488 |

*p-Kruskal Wallis test p değerleri.

Tablo-6'te İnflamasyon durumu açısından diyabetik hasta guruplarının birbirleriyle ve kontrol gurubu ile karşılaştırılması görülmektedir. Diyabetik hastalar arasında metabolik kontrol açısından en kötü durumda olan gurup 1'de CRP, hs-CRP ve TNF- α diğer guruplara göre daha yüksekti, ancak her üç parametre açısından da anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). ESH ise gurup 3'te daha yüksek olarak bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi ($p = 0,114$).

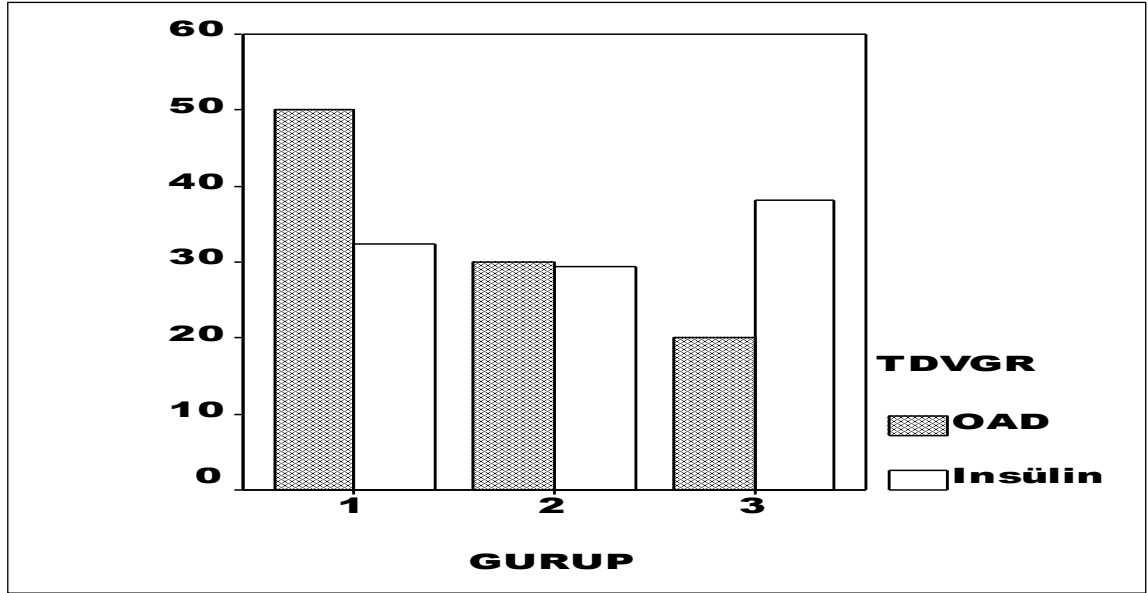
Hastalar ve kontrol gurubu hastalarının tamamı beden kitle indeksine göre (≤ 30 kg/m²) olanlar nonobez ve (> 30 kg/m²) olanlar obez olarak ayrıldığında, 1. gurupta nonobez / obez oranı 18/8 iken, 2.gurupta 16/3, 3.gurupta 15 / 4 ve kontrol gurubunda 11 / 4 kişi idi. Ancak BKİ dağılımı açısından guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,984$).

Tablo-7. Beden kitle indeksine göre CRP, hs-CRP ve TNF- α düzeyleri

| | ≤ 30 kg/m ² n = 60 | > 30 kg/m ² n = 29 | *p |
|--------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------|
| CRP | 0,34 \pm 0,96 | 0,60 \pm 0,96 | 0,063 |
| hs-CRP | 0,47 \pm 0,87 | 0,70 \pm 0,88 | 0,055 |
| TNF-α | 3,23 \pm 12,1 | 2,32 \pm 5,9 | 0,547 |

*p-Mann-Whitney U testi

Tablo-7'de ise BKİ'ne göre inflamasyon göstergelerinin karşılaştırılması yapılmıştır. CRP ve hs-CRP, obez gurupta nonobez guruba göre daha yüksekti. Ancak sınıra yakın bir istatistiksel anlamsızlık vardı ve sırasıyla $p = 0,055$ ve $0,063$ bulundu. TNF- α ise nonobez gurupta daha yüksek $3,23 \pm 12,1$ pcg/ml iken, obez hastalar arasında $2,32 \pm 5,9$ pcg/ml olarak bulundu ($p > 0,05$).



Şekil-5: Diyabetik hasta guruplarında antidiyabetik tedavi biçimi dağılımı

Guruplar arasında hastaların almakta oldukları tedavilerin dağılımı Şekil-5' te görülmektedir. İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmasa da 3.Gurupta insülin alan hastaların,1. gurupta ise oral antidiyabetik (OAD) tedavi alan hastaların daha fazla olduğu ve nonproliferatif retinopati gurubunda ise her iki tedavi biçimini de kullanan hastaların birbirlerine benzer oranda oldukları dikkati çekmektedir.

Tablo-8. Diyabetik hastalar almakta oldukları tedavi seçeneklerine göre sınıflandırıldıklarında inflamasyon parametreleri ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

| | OAD n=31 | İnsülin (± OAD) n=33 | *p |
|--------|-------------|---------------------------|-------|
| ESH | 15,8 ± 15,7 | 14,79 ± 15,36 | 0,647 |
| CRP | 0,35 ± 0,66 | 0,46 ± 1,10 | 0,853 |
| hs-CRP | 0,42 ± 0,49 | 0,63 ± 1,09 | 0,772 |
| TNF-α | 6,09 ± 16,1 | 0,66 ± 2,8 | 0,075 |

*Mann-Whitney testi

Tablo-8.'de diyabetik hastalarda inflamasyon süreci üzerine hastaların almakta oldukları tedavilerin etkileri görülmektedir. OAD tedavinin ya da insülin tedavisinin (veya kombine tedavi) bu sürece herhangi bir etkisinin olmadığı görülmektedir. ESH, CRP, hs-CRP için elde edilen değerler tedavi biçimi açısından istatistiksel açıdan oldukça farklı iken, TNF- α için sınıra yakın bir anlamsızlık taşıyordu ($p=0,070$).

TARTIŞMA

Diyabetik retinopatinin 20-64 yaşları arasında en sık olarak görülen ve önlenebilir bir körlük nedeni olması, erken tanı konulmasını, yakın takip yapılmasını ve zamanında tedaviyi zorunlu hale getirmektedir (1-4). DRS bu yolla diyabete bağlı körlüğün %98 oranında azaltılabileceğini göstermiştir (3). Erken tanı ve takibin en önemli aşaması ise risk faktörlerinin belirlenmesidir. Diyabetin tipi ve hastalık süresi bu risk faktörleri arasında öncelikli olarak değerlendirilmesi gereken faktörlerdir. Diyabetik retinopati prevalansı diyabetin süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (1-4,6). Wisconsin epidemiyolojik çalışmasında; 30 yaş altı başlangıçlı tip 1 diyabetik hastalarda retinopati gelişme riski 4 yılda %59, 10 yılda % 74, 20 yılda % 97 oranında saptanmıştır. 30 yaş üstü başlangıçlı hastalarda ise 4 yıllık izlemde retinopati gelişme riski % 47 oranında saptanırken, 10 yıl sonunda retinopatinin ilerleme oranı ise % 34 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada 30 yaşın altında tanı konulan ve hastalık süresi 3 yıldan daha az olanlarda proliferatif retinopati saptanmazken, diyabet süresi 35 yıldan fazla olanlarda % 67 oranında tespit edilmiştir. 30 yaş ve üzerinde tanı konulan ve hastalık süresi 5 yıldan az olanlarda proliferatif retinopati sıklığı %2, 15 yıl ve üzerinde olanlarda ise %15,5 olarak saptanmıştır (1-4,6). Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde daha tanı aşamasında bir derece retinopatinin olabileceği ve 20 yıl sonunda hastaların yaklaşık %60'ında retinopati gelişebileceği bilinmektedir (1,2,6). Tip 1 diyabetik hastalar ile karşılaştırıldığında bu oran düşük görünmekle birlikte tip 2 diyabetik hastaların sayısının daha fazla olması önemli bir dezavantaj yaratmaktadır. Bizim çalışmamızda tip 2 diabetes mellitus tanısı olan, ancak retinopatisi olmayan, grup 1'de hastaların ortalama yaşı $54,69 \pm 11,58$ yıl iken hastalık süresi ortalama $6,96 \pm 6,58$ yıl idi. Oysa nonproliferatif retinopati grubunda yaş ortalaması $59,79 \pm 10,36$ yıl, hastalık süresi ise $10,31 \pm 5,45$ yıl, proliferatif retinopatisi olan grup 3'te ise yaş ortalaması $58,84 \pm 7,89$ yıl ve hastalık süresi $12,78 \pm 5,1$ yıl idi. Burada gruplar arasında yaş için istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasına rağmen hastalık süresi açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0,04$). Bizim çalışmamızda da; hastalık süresinin retinopati gelişiminde hasta yaşından daha önemli bir faktör olduğu ortaya çıktı.

Wisconsin epidemiyolojik çalışmasında tedavi ile ilişkili olarak çeşitli farklılıklar bulunmaktaydı. Bu çalışmada insülin tedavisi almakta olan 30 yaş üstü hastalarda proliferatif retinopati sıklığı % 10 iken, insülin dışı tedavi uygulanan grupta bu oran % 3 bulunmuştu (4,6). Bizim çalışmamızda proliferatif retinopati tespit edilen hastaların insülin kullanma oranı % 68,4 iken, bu oran nonproliferatif retinopati grubunda %52, retinopati olmayan grupta %42 oranında idi. Kullanılan tedavi biçimi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Bunun nedeni, aslında oral antidiyabetik tedavi alan hastaların kan şekeri regülasyonu amacıyla hastaneye yatırılmaları ve insülin tedavisinin ilk kez uygulanıyor olmasıydı. Yani retinopatisi olmayan hastalar ile nonproliferatif retinopatisi olan hastalar insülin tedavisine çoğunlukla yeni başlanmış hastalardan oluşmaktaydı. Bu da tedavi biçimi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasını açıklamaktaydı.

Çalışmamızda proliferatif retinopati olan grup ile diğer gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p=0,034$). Epidemiyolojik çalışmalarda bu konuda herhangi bir oran bildirilmemesine rağmen, bizim çalışma gruplarımızda Kadın/Erkek oranı grup 1 için 19/7 iken, grup 2 için 10/9 ve grup 3 için 6/13 idi. Az sayıda hastaya dayalı olmakla birlikte çalışmamızdaki erkek hastalar proliferatif retinopati açısından daha riskli olarak görülmekteydi. Grup 1’de ise kadınların daha fazla olduğu ve bu kadınlar arasında obezitenin daha yaygın olduğunu tespit ettik.

Retinopati varlığını ve progresyonunu belirleyen diğer önemli faktör glisemik kontroldür. Çok merkezli ve uzun süreli olarak yapılan “*Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*” ve “*United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*” çalışmalarının sonuçları glisemik kontrolün önemini ortaya çıkarmıştır (1-4,6,60). DCCT tip 1 diyabetlilerde metabolik kontrol ile retinopati, nefropati, nöropati ilişkisini ve tedavi biçimleri ile bu komplikasyonlarda ortaya çıkabilecek değişimleri tespit etmeyi amaçlayan randomize, çok merkezli ve prospektif bir çalışmadır. Bu amaçla klasik insülin

tedavisi alan hastalar ile yoğun insülin tedavisi alan hasta gurupları karşılaştırılmıştır. Yaklaşık 6,5 yıllık takip süresince klasik tedavi alan gurupta A1c % 9,1, yoğun tedavi gurubunda ise % 7,2 olarak sağlanabilmiştir. Sonuçta; yoğun tedavi gurubu klasik tedavi gurubu ile karşılaştırıldığında, başlangıçta retinopati olmayan gurupta, retinopati gelişme riskinin % 76 oranında azaltılabildiği gösterilmiştir (Primer koruma gurubu). Başlangıçta nonproliferatif retinopatisi bulunan gurupta ise retinopatinin ilerleme riski % 54, ciddi NPDR veya PDR 'e ilerleme riski ise % 47 oranında azaltılabilmıştır (Sekonder koruma) (1-4,6,60).

UKPDS ise tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrolün önemini ortaya koyan, randomize, çok merkezli ve prospektif olarak planlanmış çok önemli bir çalışmadır. Bu çalışmaya yeni tanı konulmuş 3867 hasta alınarak yoğun veya klasik tedavi verilmesi planlanan guruplara ayrılmışlardır. 10 yıllık takip süresinde A1c'nin yoğun tedavi gurubunda ortalama %7, klasik tedavi gurubunda ise ortalama %7,9 olduğu görülmüştür. Klasik gurupla karşılaştırıldığında yoğun tedavi alan gurupta diyabetle ilişkili herhangi bir komplikasyon riski % 12, mikrovasküler komplikasyon riski ise %25 oranında daha düşük olarak saptanmıştır. UKPDS A1c 'deki her % 1'lik düşüşün diyabetle ilişkili herhangi bir komplikasyon riskinin %21, mikrovasküler komplikasyon riskinin ise % 37 oranında azaltılabileceğini göstermiştir (1-4,6). Daha küçük hasta gurupları ile yapılmasına karşın "*Kumamoto*" çalışması klasik ve yoğun tedavi biçimleri ile mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesini inceleyen önemli bir çalışmadır (61). Bu çalışma sonunda yoğun tedavi uygulanan gurupta retinopatinin gelişimi %68, ilerlemesi ise %50 oranında azaltılabılırken, nefropati gelişimi %74, ilerlemesi ise %60 oranında azaltılabilmıştır. Özellikle makroalbuminürisi olan hasta sayısı yoğun tedavi alan gurupta %100 oranında daha az görülmüştür. Sonuçta yoğun tedavi uygulanan gurupta hem primer korunma, hem de sekonder korunma açısından oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir(61).

Bizim çalışma guruplarımız ilk kez karşılaştığımız hastalardan oluşmaktaydı ve bu ziyaret sırasında yapılan fizik muayene bulgularıyla, bu sırada alınan kan örneklerinden elde edilen laboratuvar verilerinin kullanıldığı

kesitsel bir çalışmaydı. Ciddi komplikasyonların varlığı, inflamasyon durumu yaratabilecek diğer hastalıklar ve inflamasyon göstergelerini etkileyebilecek ilaç kullanımı olması dışlama kriteri olduğundan, çalışmaya sadece kan şekeri regülasyonu amacıyla hastaneye yatırılan hastalar alınabildi. Bu hastalarda yapılan A1c ölçümlerine dayanarak ancak son 3-4 aylık zaman dilimindeki hastalık kontrolü değerlendirilebilirdi. Bu açıdan bakıldığında; retinopatisi olmayan hasta gurubunda hastalık süreleri daha kısa olan, çoğunlukla obez bayanlar vardı ve bunlarda ortalama A1c değerleri diğer guruplara göre daha yüksekti. Diğer iki gurupta da metabolik kontrol kötü olmasına rağmen A1c düzeyleri daha düşüktü. Buna rağmen her üç gurupta da kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yükseklik gösteren metabolik veriler elde ettik. A1c ölçümlerinin ortalaması sırasıyla gurup 1 'de % 10,27±1,99, gurup 2'de % 9,47±1,84 ve gurup 3'te % 9,23 ± 1,86 kontrol gurubunda ise 5,23 ± 0,32 idi. Ortalama hastalık sürelerinin retinopati olan hastalarda daha uzun olmasından dolayı, kan şekeri regülasyonu konusunda bu hastaların daha fazla deneyim kazanmış olması ve bu guruplardaki hastaların insülin tedavisi alma oranının diğer guruplara göre daha yüksek olması, komplikasyon gelişen hastalarımızda diğer guruplara göre A1c düzeylerinin daha düşük olmasını açıklayabilir. Bu nedenle hastaların uzun zaman diliminde takip edilmeleri, elde edilecek çok sayıda veriye dayalı hastalık kontrolü profillerinin çıkarılması ve komplikasyon gelişimi ile bu verilerin karşılaştırılması gerekmektedir. Özellikle retinopatisi olmayan ve nonproliferatif retinopatisi olan diyabetik hastaların izlem ve tedavilerinin UKPDS, DCCT, Kumamoto ve benzeri çok sayıda çalışmanın ışığında yapılması büyük önem taşımaktadır. Proliferatif retinopati veya yüksek riskli nonproliferatif retinopatisi olan hastaların takibi ve tedavi alternatifleri açısından ise DRS, ETDRS, DRVS gibi diğer büyük çalışmalar yol gösterici olabilir. Bu çalışmalarda; yüksek risk taşıyan lezyonlar belirlenip, bu lezyonlar görüldüğünde uygulanacak tedavi seçenekleri konusunda önemli veriler elde edilerek, lazer fotokoagülasyon ve vitrektomi uygulamaları açısından pratik algoritmalar önerilmiştir (1-4,6,61) .

Diyabetik retinopati ile birliktelik gösteren bir diğer risk faktörü nefropatinin varlığıdır. Retinopati gelişimdeki tüm süreç nefropati gelişimi için de benzer şekilde işlemektedir (62). Diyabetik nefropati, son dönem böbrek

yetmezliğinin en sık rastlanan nedeni olup, morbidite ve mortalitede önemli derecede artışa neden olan mikrovasküler komplikasyonlardan birisidir (1,2,63,64). Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda mikroalbuminürinin saptanması aşikar diyabetik nefropati gelişimi için en güvenilir prediktör faktör olarak kabul edilmektedir. Evre 3 nefropati günlük albumin atılımının 30-300 mg/gün arasında saptandığı döneme, Evre 4 nefropati ise günlük idrar albumin atılımının 300 mg'ı aştığı makroalbuminürik döneme denilmektedir. Evre 5 nefropati dönemi ise son dönem böbrek yetmezliğinin gözlemlendiği dönemdir. Bu evrelerde diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları daha sık olarak görülmektedir (1,2,6,63,64). Özellikle aşikar nefropati tespit edilen hastalarda değişik evrelerde diyabetik retinopati sıklığı belirgin olarak artmaktadır (1-4,6,62). Bizim çalışmamızda mikroalbuminüri düzeyi her üç diyabetik hasta gurubunda da kontrol gurubundan belirgin olarak yüksekti ve istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermekteydi ($p<0,001$) Proliferatif retinopati gurubunda ise makroalbuminüri saptanan hasta sayısı ve albumin atılım miktarı diğer guruplara göre daha yüksekti.

Retinopati açısından iyi tanımlanmış bir diğer risk faktörü de dislipidemidir (1-4,6,63). “*The Hoorn Study*” çalışmasında normal glukoz metabolizması bulunan hastalarda % 9 oranında retinopati bulunması ve bu hastalarda çeşitli lipid parametrelerinde artış saptanması dislipideminin de retinopati açısından risk faktörü olduğunu göstermiştir (65). WEDRS çalışmasında ise retinopati derecesi ile kolesterol düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon izlenmemiştir. Ancak hem WEDRS, hem de ETDRS çalışmalarında şiddetli eksüdatif maküla ödemi olan olgularda belirgin TG yüksekliği olması, etkin tedavi açısından dislipideminin önemini ortaya çıkarmıştır (6,65). Diyabetik retinopati gelişimi ve progresyonu açısından metabolik kontrolün sağlanmasında önemli bir aşama da dislipideminin önlenmesi ve tedavisidir. Bizim çalışmamızda diyabetik guruplar arasında lipid parametreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasına rağmen ($p>0,05$) kontrol gurubu ile belirgin farklılık mevcuttu ($p<0,001$) Bu fark özellikle TG ve VLDL-Kol açısından daha belirgin idi.

Çalışmamızda retinopati varlığı ve risk faktörleri ile ilişkisi dışında incelediğimiz diğer parametre; tip 2 diyabetiklerde inflamasyon durumu ve değişik retinopati evrelerinde inflamasyon göstergeleri ile sitokin düzeylerinin karşılaştırılmasıydı. Morbidite ve mortalite artışına yol açan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların sık görülmesi, diyabetin tek başına bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmesine yol açmıştır (41-43). Kardiyovasküler patolojilerin sıklığının ve şiddetinin arttığı hastalarda öne çıkan diğer bir önemli faktör, inflamasyon göstergelerindeki yani akut faz yanıtındaki artıştır. Bu değişiklik prospektif ve retrospektif çok sayıda çalışma ile hem diyabetik, hem de nondiyabetik hastalarda açıkça ortaya konulmuştur(41-43). İnflamasyon göstergelerinin aşikar diyabet dışında, diğer glukoz metabolizması bozukluğu durumlarında da artması, hipergliseminin anahtar rolü oynadığını düşündürmektedir (66,67). Hiperglisemiye eşlik eden kronik subklinik inflamasyon, ateroskleroz nedeniyle ortaya çıkan inflamasyon süreci ile örtüşmekte, bu da morbidite ve mortalite gelişmesi riskini daha da arttırmaktadır Festa ve ark. “*San Antonio Heart Study*” çalışmasında prediyabetik durumlarda, ateroskleroz değişikliklerinin azalmış insülin sekresyonundan ziyade, artmış insülin rezistansı ile ilişkili olduğunu, inflamasyon göstergeleri açısından bakıldığında da insülin rezistansı bulunan olguların daha anlamlı prediktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Buradan hareketle kardiyovasküler risk azaltımında hedefin ön planda insülin rezistansı olan olgular olması gerektiğini vurgulamaktadırlar (52,54).

Eritrosit sedimentasyon hızı yaşa bağlı artış göstermekle birlikte Fibrinojen, α -2 makroglobulin ve immünoglobulin gibi çeşitli proteinlerin kan düzeyinin artması veya eritrosit sayısının azaldığı durumlarda artmaktadır. Eriksen ve ark. yaptıkları çalışmada ESH ölçümleri ile ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı insidansı artışı arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu hastalar arasında mortalite artışı saptadıklarını ve ESH artışının kardiyovasküler hastalıklar açısından kuvvetli bir prediktör faktör olduğunu öne sürmektedirler (68). Ford S.E. NHANES-I çalışma grubuna alınan 8352 hasta arasında takip süresince tip 2 diabetes mellitus gelişen 878 hastayı incelediğinde bu hastalarda belirgin olarak daha yüksek lökosit sayısı, fibrinojen düzeyi ve daha az oranda olmakla birlikte yüksek ESH

düzeyi olduğunu belirtmektedirler. Bu çalışmada diyabetik popülasyonda ESH ortalama 16,2 mm/saat iken, nondiyabetik popülasyonda 13,8 mm/saat olarak tespit edilmiştir (56). Schimidt ve arkadaşlarının 12330 hasta üzerinde 7 yıllık takip süresince elde ettikleri bulgular akut faz reaktanlarının düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanan olguların daha yüksek diyabet gelişimine maruz kaldıkları yönündedir (55). Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda ESH $15,2 \pm 15,4$ mm/saat iken kontrol gurubunda $14,9 \pm 11,48$ mm/saat olarak ölçüldü ve bu istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermiyordu. Ancak NHANES çalışmalarına alınan hasta sayısı ile bizim çalışma gurubumuz arasında oldukça büyük farklılık bulunmaktadır. Retinopati gurupları açısından bakıldığında da guruplar arasında ESH düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. ESH ölçüm sonuçlarının çok yüksek standart sapma değerleri göstermesinin istatistiksel açıdan anlamsızlığı yaratan önemli bir faktör olduğunu düşünüyoruz.

D.Aranson ve ark.'nın 1000 hastayı içeren ve açlık plazma glukozu ile CRP arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarında, normal glukoz düzeyi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet varlığında artan CRP konsantrasyonu olduğunu saptamışlardır. Bu artışın sigara kullanımı, postmenopozal hormon tedavisi, BKİ, AKG, TKG, plazma TG düzeyi, ürik asit düzeyi ve hipertansiyon ile pozitif, HDL-kol ve fiziksel aktivite ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmektedirler (50). Benzer bir çalışmada Romero ve ark. bozulmuş farklı glukoz metabolizması bozukluğu bulunan 1050 hastayı içeren çalışmalarında metabolik sendrom bulguları olan ve olmayan ikili guruplar oluşturarak, bu guruplar arasında karşılaştırma yapmışlardır. Her gurupta metabolik sendrom komponentleri ile CRP düzeyinin paralel olarak arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada mikroalbuminürinin derecesi ile CRP düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptamışlardır(66). Haffner ve ark. metabolik sendrom bulguları ile CRP düzeyleri arasında benzer ilişkiler tanımlamışlardır (41,42). Moran ve ark. ise kötü kontrol edilmiş diyabetik hastalarda serum glukoz düzeyi ile CRP arasında paralel bir artış olduğunu göstermişlerdir (49). Tip 2 diyabetik hastalar için tanımlanan kardiyovasküler risk faktörlerinin tip 1 diyabetik hastalarda da benzerlik gösterdiği çalışmalarla gösterilmiştir (69). Gomes ve ark. mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonları bulunmayan tip 1

diyabetik hastalarda CRP, fibrinojen ve α -1 asit glikoprotein konsantrasyonlarını kontrol gurubuna göre yüksek bulmuşlardır. Bundan dolayı subklinik kronik inflamasyonun mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlar gelişmeden de ortaya çıkabileceğini bildirmektedirler (70). King ve ark. NHANES-III çalışmasında diyabetik hastalarda A1c 'deki her % 1'lik artışın CRP' yi % 20 arttırdığını tespit etmişlerdir (53,71). Yine Manaous ve ark. NHANES-III çalışmasına dahil edilen hastalarda artmış CRP konsantrasyonları ile LDL-kolesterol ve ferritin konsantrasyonları arasında paralel bir artış tespit ederek, ferritin artışının olduğu ve HDL düşüklüğü tespit edilen hastalarda da aynı risk artışını göstermişlerdir (72). Çalışmamızda tüm hastaların CRP ölçümü başlangıçta nefelometrik olarak yapıldı. Bu yöntemle ölçülebilir düzeyin alt sınırı 0,5 mg/dl idi. Diyabetik hasta gurupları ile kontrol gurubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,965$). Ancak bu yöntemle sadece 19 hastada 0,5 mg/dl ve üzeri değer elde edilirken, 60 hastada sonuç 0,5 altı yani negatif olarak tespit edildi. Diyabetik hasta gurupları birbirleri ile karşılaştırıldığında da anlamlı fark görülmedi. Diyabetik hastalarımızın tamamının kan şekeri regülasyonu amacıyla hastaneye yatırılan hastalar arasından seçilmiş olması ve guruplar arasında metabolik kontrol açısından da herhangi bir fark yoktu. Bu nedenle istatistiksel açıdan anlamlı fark saptayamadık.

Yeni bir metot olan hs-CRP ölçümü çok daha hassas bir incelemedir. Schillinger ve ark. 454 hastayı içeren çalışmalarında; ortalama 21 aylık takip süresince major adverse kardiyovasküler olay meydana gelen hastalarda herhangi bir olayla karşılaşmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek hs-CRP ve A1c düzeyleri olduğunu göstermişlerdir (51). Stehowuer ve ark. ortalama yaşı 54 yıl, ortalama diyabet yaşı 6 yıl olan 328 tip 2 diyabetik hasta da 9 yıllık takip süresince; albuminüri düzeyi, endotelial disfonksiyon bulguları ve kronik düşük dereceli inflamasyon varlığı ile mortalite ilişkisini incelemişlerdir (64). 9 yıl sonunda mortalite gözlenen 113 (%34) hastanın % 51'inde kardiyovasküler sebeplerle, % 9'unda ise son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle ölüm tespit etmişlerdir. Bu hastaların ayrıntılı incelenmesinde; yaş, erkek cinsiyet ve hastalık süresi dışında , sistolik kan basıncı, lipid parametreleri, A1c, serum kreatinin düzeyi, albumin

atılımında ve retinopati sıklığında artış saptamışlardır. İnflamasyon parametreleri açısından bakıldığında ise, major olay meydana gelen grupta von Willebrand faktör (vWf), PAI-1, VCAM-1 ve hs-CRP düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (64)

Çalışma başlangıcında hastalardan alınarak -20 ° C' de sakladığımız serum örneklerinden hs-CRP düzeyleri ölçerek değerlendirmeyi yeniden yaptık. Bizim kullandığımız yöntemle tespit edilebilir alt sınır 0,015 mg/dl idi. Tüm hastalarda kantitatif veriler elde etmemize rağmen, gerek kontrol gurubunda, gerekse diyabetik hasta gurupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptayamadık. Bizim çalışmamızda yukarıda belirtilen risk faktörlerinin tümünün varlığına rağmen, hs-CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bilindiği gibi CRP düzeyi inflamasyonun ortaya çıkışından 6 saat kadar sonra yükselmeye başlamaktadır. Yarı ömrü kısa olduğundan dolayı inflamasyon sonlanınca hızla normale dönmektedir. Gerek insülin, gerekse tioglitazonlar başta olmak üzere diğer oral antidiyabetiklerin, dislipidemi nedeniyle kullanılan statinlerin ve birçok antihipertansif ajanın diyabette meydana gelen kronik subklinik inflamasyonu gerilettiğine dair çok sayıda çalışma vardır (43,48,54,60,73). Bizim hastalarımız öncesinde bu ilaçların bir çoğunu kullanmaktayken hastaneye yatışlarını takiben yoğun bir antidiyabetik tedavi (oral antidiyabetik veya insülin tedavisi) başlanan hastalardan oluşmaktaydı. İnflamasyon göstergelerinin düzeylerinde farklılık saptayamamış olmamız bu sebeplere bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki diyabetik hastalar arasında ESH, CRP ve hs-CRP düzeyleri birbirlerine paralellik göstermekteydi ve bu parametreler açısından guruplar arasında herhangi bir uyumsuzluk yoktu. Korelasyon analizi yapıldığında en çok dikkati çeken bulgu ise TKG ile CRP ve hs-CRP arasında pozitif korelasyon varlığıydı. Yüksek AKG ve kötü metabolik kontrol bulgularına rağmen bizim çalışmamızda kronik subklinik inflamasyon durumunun tüm guruplarda TKG ile pozitif korelasyon göstermesi oldukça önemli bir bulgudur. Kardiyovasküler risk azatılımı için TKG'nun kontrolünün önemini ortaya koyan "*Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of*

Diagnostic criteria in Europe” (DECODE) gibi büyük bir çalışmanın sonuçları bunu doğrulamaktadır (74). Bu çalışmada 2.saat tokluk kan şekeri düzeylerinin tüm sebeplere bağlı kardiyovasküler ölümler için daha önemli bir prediktör olduğu tespit edilmiştir. Her iki cinste ve tüm yaş gurupları arasında BGT ve yüksek TKG düzeyleri bulunan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölüm oranı yüksek AKG ve BAG olan bireylere göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu çalışmada AKG düzeylerine göre diyabetik kabul edilmeyen, ancak 2.saat plazma glukoz düzeyleri yüksek saptanan hastalar arasında da normoglisemik olanlara göre kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölüm oranı %50 daha fazla bulunmuştur. Postprandiyal hipergliseminin diyabete bağlı komplikasyonlarla yakın ilişkisinin ortaya çıkarıldığı çalışmalardan sonra hem tanı kriterleri hem de tedavi hedefleri bu yönde değiştirilmiştir (74).

Benzer olarak “*Diabetes Intervention Study* “ (DIS), “*Stop-NIDDM*” ve “*Kumamoto Study*” gibi diğer büyük çalışmalarının sonuçları da postprandiyal hipergliseminin önemi üzerine odaklanmıştır. “*Risk Factors in IGT and Type 2 Diabetes* “ (RIAD) çalışmasında Hanefeld ve ark intima-media kalınlığını ölçerek, açlık plazma glukoz düzeylerinin aterosklerotik lezyonların gelişiminde TKG kadar belirleyici bir faktör olmadığını saptamışlardır (75,76). Bu hastalar arasında 2. saat tokluk kan glukoz düzeyindeki artış ile karotis intima-media kalınlığı arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon olduğu morfolojik olarak ortaya konulmuştur (75,76). Aterosklerotik lezyonların varlığı ve komplike oluşu ile inflamasyon durumu arasındaki ilişki düşünüldüğünde TKG glukoz düzeyleri daha da önem kazanmaktadır.

TNF- α hem normal, hem de patofizyolojik bir çok metabolik yanıtla ilgili pleotropik bir sitokin olup yağ dokusunda yüksek oranda eksprese olan parakrin/otokrin bir faktördür. Son yıllarda TNF- α 'nın obezite ilişkili insülin rezistansında önemli bir mediyatör olduğu ortaya konulmuştur (24,25). Bundan dolayı hem bu hastalıkların gelişiminde, hem de seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonları ile ilgili çok sayıda çalışmada TNF- α 'nın rolü araştırılmıştır. Obez tip 2 diyabetik olgularda insülin rezistansı ile birlikte TNF- α düzeyinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (29,77). Winkler ve

arkadaşları serum TNF- α konsantrasyonlarındaki artışın android tip obezitesi olanlarda gynoid tip obezitesi olanlara göre belirgin olarak yüksek olduğunu öne sürmektedirler (78). Lechleitner ve ark. 65 yaş üstü toplam 52 tip 2 diyabetik hastayı 2 yıllık bir izlem süresince 3 aylık aralarla takip ederek, A1c artışına paralel TNF- α artışı olduğunu göstermişlerdir (79). Bir başka çalışmada Nilson ve arkadaşları ortalama yaşları 70,8 olan 40 tip 2 diyabetik hastayı ılımlı ve ciddi insülin rezistansı olan olgular olarak guruplara ayırmışlar; ılımlı insülin rezistansı olan olguların % 23'ünde, ciddi insülin rezistansı olan olguların ise % 51'inde ($p<0,001$) TNF- α artışı saptamışlardır. BKİ, TKG, bazal insülin, serum kolesterol ve trigliserid düzeyi artışı ile pozitif, HDL-kol düzeyi ile negatif korelasyon bulmuşlardır. Ancak kan basıncı ölçümleri ve plazma serbest yağ asitlerinin düzeyi ile herhangi bir korelasyon bulamamışlardır (21). Ersoy C. ise obez tip 2 diyabetik ve hipertansif hastalarda, bir antihipertansif ajan olan amlodipin tedavisi sonrası, başlangıçta yüksek olan TNF- α düzeylerinin, kan basıncı düşüşüne paralel olarak azaldığını göstermişlerdir (77). Demirbaş ve ark ise esansiyel hipertansiyonu bulunan ancak diyabetik olmayan hastalarda, serum insülin, trigliserid ve TNF- α düzeylerini yüksek olarak tespit etmişlerdir (80). Lechleitner ve ark. CRP ve lökosit sayısının normal olduğu ve inflamasyon yaratacak herhangi bir patolojisi olmayan tip 1 diyabetik 44 hastada sağlıklı kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yüksek TNF- α düzeyi göstermişlerdir. Bu artışın A1c ve Fruktozamin düzeyi ile pozitif, HDL kolesterol ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada oksidatif stresin bir göstergesi olarak tiyobarbitürik asit düzeylerini ölçmüşler ve anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Gerek glisemik kontrol gerekse oksidatif stres açısından pozitif korelasyon saptanan hastalarda hastalık süresi ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki saptayamamışlardır (36).

Hem tip 2, hem de tip 1 diyabetik hastalarda TNF- α artışın gösteren ve bunun metabolik kontrol ile ilişkisini ortaya koyan bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda diyabetik hastalar ile kontrol gurubu arasında TNF- α düzeyleri açısından herhangi bir farklılık görülmedi (Tablo.1-2). Hastalarımızı beden kitle indeksi açısından guruplara ayırarak baktığımızda da istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo.5). Bilindiği gibi TNF- α 'nın biyolojik aktivitesi

serumda bulunan sTNF-RI ve sTNF-RII olarak adlandırılan reseptörleri tarafından düzenlenmektedir. Bu solubl reseptörlerin artışı TNF- α aktivitesini etkileyerek plazma serbest ve aktif sitokin düzeyini değiştirebilmektedir (12,22,23,27). Ayrıca çok sayıda ilacın da TNF- α üretimini ve aktivitesini etkileyebildiği gösterilmiştir. Örneğin glitazonlar TNF- α aktivitesini inhibe ederken, gliklazide ise TNF- α üretimini inhibe etmektedirler. Diğer bir antidiyabetik ajan olan glibenklamidin ise ne sitokin üretimini ne de aktivitesini etkilemediği tespit edilmiştir (81,82). Bizim hastalarımızın insülin, oral antidiyabetik veya kombine tedavi aldıkları düşünüldüğünde anlamlı farklılık olmaması açıklanabilmektedir. Hastalarımızı almakta oldukları tedavi biçimlerine göre karşılaştırdığımızda da TNF- α düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığını gördük. Ayrıca solubl reseptör düzeylerini ölçmemiş olmamız bu konuda daha fazla yorum yapabilmemizi engellemektedir.

Sadece diyabetin varlığı değil, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar açısından bakıldığında da literatürde TNF- α ile ilişkili çok sayıda yayın dikkati çekmektedir. Claussel ve ark. aterosklerotik lezyonlar nedeniyle alt ekstremitte amputasyonu yapılan 20 diyabetik ve 16 nondiyabetik hastadan alınan vasküler doku örneklerinde diyabetik grupta histolojik olarak artmış TNF- α ekspresyonu tespit etmişlerdir (19). Retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların şiddeti ile serum NO, TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-8 düzeylerini ve bunların metabolik kontrol ile ilişkisini ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (12,19, 23,26, 37,82, 83).

Zoppini ve ark. genç tip 1 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonların varlığına ve sigara içimine göre yaptıkları guruplandırma sonrası soluble TNF- α reseptörleri düzeyini ölçmüşler; mikrovasküler komplikasyonları olanlar ve sigara içenler arasında yüksek reseptör düzeyi saptamışlar ancak bu hastalarda retinopati ile ilişkisini gösterememişlerdir (27). Limb ve arkadaşları diyabetik retinopatisi olan ve olmayan diyabetik hastalarda solubl TNF- α reseptörleri, TNF- α düzeyleri ile birlikte aynı hastalardan alınan hücre kültürlerinde lipopolisakkarid ile uyarılmış TNF- α

aktivitesini karşılaştırmışlardır. Mikrovasküler komplikasyon gelişen olgularda artmış sitokin üretiminin reseptör düzeylerinde de artışa yol açtığını ve bu nedenle sitokin düzeyini ölçmenin güçlüğüne değinmektedirler (22,23). Bir başka çalışmada ise proliferatif retinopatisi olan olgularda vitreus sıvısında da soluble reseptörlerin konsantrasyonlarının artmış olduğunu göstermişlerdir (22). TNF- α polimorfizmini gösteren çalışmalar farklı sitokin tipleri olduğunu ortaya çıkarmıştır (84,85). Hem serumda, hem de çeşitli dokularda TNF- α polimorfizmi olduğu ve komplikasyonlarla ilişkili farklı sitokin tiplerinin varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle komplikasyonların gelişiminde genetik predispozisyonun da önemli bir faktör olabileceği öne sürölmektedir (84,85).

Bizim çalışmamızda diyabetik retinopati evrelerine göre ayrılmış hasta gurupları arasında TNF- α düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

SONUÇ

Retinopati gerek tip 2, gerekse tip 1 diabetes mellitus seyrinde ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde önemli bir morbidite sebebidir. Retinopati için tanımlanmış olan risk faktörlerinin yakın takibi ve hastaların rutin fundoskopik incelemelerinin zamanında yapılması primer ve sekonder korunma açısından önemini korumaktadır. Bizim çalışmamızda; diyabetik retinopatisi olan hastalar arasında, daha önceden tanımlanmış risk faktörlerinden, hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Bilinen risk faktörleri dışında erkek cinsiyet ile proliferatif retinopati arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmekteydi. İstatistiksel olarak fark olmamasına rağmen proliferatif retinopati hastaları arasında makroalbuminürik hastalar daha fazla sayıda idi.

Elde ettiğimiz en önemli bulgu, tokluk kan şekeri ile CRP ve hs-CRP arasında pozitif korelasyon olmasıydı. Kötü metabolik kontrol ve yüksek AKG düzeylerine rağmen inflamasyon durumu ile TKG düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadık. Klasik inflamasyon göstergeleri olarak ESH, CRP, hs-CRP düzeyleri ve proinflamatuvar sitokin olarak TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında; diyabetik hastalar ile sağlıklı kontrol gurubu arasında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca değişik retinopati evrelerinde hastalar, obez ve nonobez hastalar, oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi almakta olan hastalar arasında da bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık. Literatürün aksine böyle bir sonuç elde edilmesinin hastaların almakta oldukları antidiyabetik tedavilere ve TNF- α açısından solubl reseptör düzeylerinin ölçülemediği olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Bu tipte çalışmaların daha geniş hasta guruplarıyla planlanması ve prospektif olarak çok sayıda vizitte elde edilecek verilere dayandırılması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Aiello LM, Cavellareno JD, Ocular Complications of Diabetes Mellitus. In: Kahn CR, Weir GC. (eds) Joslin's Diabetes Mellitus 13. Edition Lea & Febiger; 2003 771-91
2. Brownie M, Aiello LP, Friedman E, Vinik AI. Complications of Diabetes Mellitus In Wilson JD, Foster D, Larsen PR, Kronenberg H, (eds) Williams Textbook of Endocrinology 10.Edition W.B. Saunders Company ; 2003 1522-1534
3. Önder F. Diabetik Retinopati, In:Yenigün M, Altuntaş Y. (eds) Her Yönüyle Diabetes Mellitus 2.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti; 2001: 403-10
4. Aiello LM, Perspectives on Diabetic Retinopathy Am J Of Ophtalmol 2003; 136 (1): 122-35
5. Cai J, Boulton M, The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions Eye 2002; (16): 242-60
6. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS, Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. Perspective: Am J Ophthalmol. 2001 Nov; 132(5): 760-76.
7. Gonzalez MA, Selwyn AP, Endothelial Function, Inflammation, and Prognosis in Cardiovascular Disease Am J Med. 2003; 115 (8A): 99-106
8. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Dahm KJ, Mechanism of Diabetic Vasculopathy: An Overview Am J Hypertens. 2001; 14 (5 pt 1) 475-486
9. Duh E, Aiello LP. Perspectives in Diabetes Vascular Endothelial Growth Factor and Diabetes The Agonist Versus Antgonist Paradox Diabetes 1999; (48): 1899-1906
10. Chakrabarti S, Cukiernik M, Hileeto D, Evans T, Chen S, Role of vasoactive factors in the pathogenesis of early changes in diabetic retinopathy Diabetes Metab Res Rev. 2000; 16 (6): 393-407

11. Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, Inukai G, Niiro E, Miyake S, Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy *Diab.Med.* 2002; 19 (10): 822-6
12. Ali MV, Armstrong L, Clarke D, Bolton CH, Pinkney JH, Evidence for the regulation of levels of plasma adhesion molecules by proinflammatory cytokines and their soluble receptors in type 1 diabetes *J Intern Med.* 2001; 250 (5): 415-421
13. Baraouch FC, Miyamoto K, Allport JR, Fujita Kenji, Bursell S-E, Aiello LP, Luscinscas FW, Adamis AP, Integrin-Mediated Neutrophil Adhesion and Retinal Leukostasis in Diabetes *Invest Ophtalmol Vis Sci.* 2000; 41 (5): 1153-1158
14. Gerl VB, Bohl j, Pitz S, Stoffelns B, Pfeiffer N, Bhakdi S, Extensive Deposits of Complement C3d and C5b-9 in the Choriocapillaris of Eyes of Patients with Diabetic Retinopathy *Invest Ophtalmol Vis Sci.* 2002; 43 (4): 1104-1108
15. Frank RN, Diabetic Retinopathy *N Engl J Med.* 2004; 350 (1): 48-58
16. King GL, Suzuma K, Pigment-Epithelium-Derived Factor –A Key Coordinator of retinal and neuronal vascular functions *N Engl J Med* 2000; 342 (5): 349-351
17. Feldmann B, Jehle PM, Mohan S, Lang GE, Lang GK, Brueckel J, Boehm BO, Diabetic retinopathy is associated with decreased serum levels of free IGF-1 and changes of IGF-binding proteins *Growth Horm IGF Res.* 2000; 10 (1): 53-9
18. Ruan H, Lodish FH, Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14 (5): 447-55
19. Claussel N, Kalil P, Biolo A, Molossi S, Azevedo M, Increased Levels of Tumor Necrosis Factor- α in Diabetic Macrovasculopathy *Cardiovasc Pathology* 1999; 8 (3): 145-51

20. Moller DE, Potential Role of TNF- α in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Trends Endocrinol Metab. 2000; 11(6): 212-17
21. Nilsson Jan, Stefan Jovinge, Audrey Niemann, Reneland R, Lithell H, Relation Between Plasma Tumor Necrosis Factor- α and Insulin Sensitivity in Elderly Men With Non-Insulin-Dependent-Diabetes Mellitus Arterioscl Thromb Vasc Biol. 1998; 18: 1199-202
22. Limb GA, Hollifield RD, Webster L, Charteris DG, Chignell HA, Soluble TNF Receptors in Vitreoretinal Proliferative Disease Invest Ophthalm Vis Sci. 2001; 42(4) :1586-91
23. Limb GA, Soomro H, Janikoun S, Hollifield RD, Shilling J, Evidence for control of tumour necrosis factor –alpha (TNF- α) activity by TNF receptors in patients with proliferative diabetic retinopathy Clin Exp Immunol. 1999; 115:409-14
24. Hotamışlıgil GS, The Role of TNF- α and TNF receptors in obesity and insulin resistance J Intern Med. 1999; 245(6): 621-625
25. Sethi JK, Hotamışlıgil GS, The Role of TNF- α in adipocyte metabolism Semin Cell Dev Biol. 1999;10(1):19-29
26. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Ktajima N, Tamura J, Kobayashi I, Kishi S, Inflammatory cytokine in vitreous fluid and serum of the patients with diabetic vitreoretinopathy, J Diabetes Complications. 2001;15(5):57-9.
27. Zoppini G, Faccini G, Muggeo M, Zenari L, Falezza G, Targher G, Elevated Plasma levels of Soluble Receptors of TNF- α and Their Association with Smoking and Microvascular Complications in Young Adults with Type 1 Diabetes The J Clin Endocrinol Metab. 2001; 186(8): 3805-3808
28. Wellen KE, Hotamışlıgil GS, Obesity induced inflammatory changes in adipose tissue The J Clin Invest. 2003; 112 (12):1785 - 1788
29. Mishima Y, Kuyama A, Tada A, Takahashi K, Ishioka T, Kibata M, Relationship between serum tumor necrosis factor- α and insulin resistance in obese men with Type 2 diabetes mellitus Diabetes Res Clinl Pract. 2001; (52): 119-23

30. Bilsborough W, O'Driscoll G, Stanton K, Weerasooriya R, Lawrence D, Taylor R, Green D, Effect of lowering Tumor Necrosis Factor- α on vascular endothelial function in Type II diabetes Clin Sci (Lond). 2002; 103 (2): 163-9
31. Ciaraldi TP, Carter L, Mudalliar S, Kern PA, Henry RR, Effects of Tumor Necrosis Factor- α on Glucose Metabolism in Cultured Human Muscle Cell from Nondiabetic and Type 2 Diabetic Subjects Endocrinology 1998; 139 (12): 4793-800
32. Febbraio M.A, Steensberg A, Starkie R.L, McConell G.K, Kingwell B.A, Skeletal Muscle Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α Release in Healthy Subjects and Patients With Type 2 Diabetes at Rest and During Exercise Metabolism 2003; 52 (7): 939-944
33. Kern PA, Gregorio BD, Lu T, Rassouli N, and Ranganathan G, Adiponectin Expression from Human Adipose Tissue Relation to Obesity, Insulin Resistance and Tumor Necrosis Factor- α Expression Diabetes 2003; 52: 1779-1785
34. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis DE, Grevias I, Katsilambros N, Flier JS, Leptin Concentrations in Relation to Body Mass Index and the Tumor Necrosis Factor- α Systems in Humans J Clin Endocrin Metab. 1997; 82(10): 3408-3413
35. Pankewycz OG, Guan J-X, Benedict JF, Cytokines as mediators of Autoimmune Diabetes and Diabetic Complications Endocr Rev 1995; 16 (2): 164-176
36. Lechleitner M, Koch T, Herold M, Dzien A, Hoppichler F, Tumor Necrosis Factor- α plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors J Intern Med. 2000; 248: 67-76
37. Limb GA, Webster L, Soombro H, Janikoun S, Shilling J, Platelet expression of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α), TNF receptors and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with proliferative diabetic retinopathy Clin Exp Immunol. 1999; 118: 213-218

38. Szalai JA, The biological functions of C-reactive protein *Vascul Pharmacol.* 2002; 39(3): 105-107
39. Volanakis JE, Human C-reactive protein: expression, structure, and function *Mol Immunol.* 2001; 38(2,3):189-197
40. Lorca J, Quiros MG, Sampedro I, Unzueta MTG, Berrazueta JR, Reproducibility of C-Reactive Protein Analyses *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(10): 1101-4
41. Nissen Hans W.M, Hack C.E, C-Reactive Protein and Risk of Cardiovascular Mortality *Am J Med.* 2003; 114: 241-242
42. Tice JA, Browner W, Tracy RP, Cummings SR, The Relation of C-Reactive Protein Levels to Total and Cardiovascular Mortality in Older U.S. Women *Am J Med.* 2003; 114: 199-205
43. Haffner SM, Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 66(suppl 1): S9-S18
44. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N, Evaluation of Four Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods Implications for Clinical and Epidemiological Applications *Clin Chem.* 2000; 46 (4): 461-468
45. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM, Clinical Efficacy of an Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay *Clin Chem.* 1999; 45 (12): 2136-2141
46. Ockene IS, Maththews CE, Rifai PM, Reed G, Stanek E, Variability and Classification Accuracy of Serial High-Sensitivity C-Reactive Protein Measurement in Healty Adults *Clin Chem* 2001; 47 (3): 444-450
47. Khuseyinova N, Imhof A, Trischler G, Rothenbacher D, Hutchinson W.L, Pepys M.B, Koenig W, Determination of C-Reactive Protein: Comparasion of Three High-Sensitivity Immunoassays *Clin Chem.* 2003; 49 (10) 1691-1695

48. Festa A, Agostino RD, Howard G, Mykanen L, Tracy RP, Haffner SM, Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome *Circulation*. 2000; 102: 42-47
49. Rodrigueguez-Moran M, Guerrero-Romero F, Increased Levels of C-Reactive Protein in Noncontrolled Type II Diabetic Subjects *Jl Diabetes Complications*. 1999; 13(4): 211-5
50. Aranson D,Bartha P, Zindert O, Kerner A, Shitman E, Markiewicz W, Brook GJ, Levy Y, Association between fasting glucose and C-Reactive Protein in middle-aged subjects *Diabet Med*. 2004; 21: 39-44
51. Schillinger M, Exner M, Amighi J, Mlekusch W, Sabeti S, Rumpold H, Wagner O, Minar E, Joint Effects of C-Reactive Protein Glycated Hemoglobin in Predicting Future Cardiovascular Events of Patients With Advanced Atherosclerosis *Circulation* 2003; 108: 2323-2328
52. Festa A, Hanley AJG, Tracy RP, D'Agostino R, Haffner SM, Inflammation in the Prediabetic State Is Related to Increased Insulin Resistance Rather Than Decreased Insulin Secretion *Circulation* 2003; 108: 1822-1830
53. King DE., Mainous III AG, Buchanan TA, Pearson WS, C-Reactive Protein and Glycemic Control in Adults With Diabetes *Diabetes Care* May 2003 ;26 (5): 1535-1539
54. Haffner SM, Insulin Resistance, Inflammation, and the Prediabetic State *Am J Cardiol*. 2003; 92: 18-26
55. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G, Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study *The Lancet* 1999; 353: 1649-1952
56. Ford SE, Leukocyte Count, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Diabetes Incidence in a National Sample of US Adults *Am J Epidemiol* 2002; 155 (1): 57-64

57. MacKinnon JR, McKillop G, O'Brien C, Swa K, Butt Z, Nelson P, Colour Doppler imaging of the ocular circulation in diabetic retinopathy *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78: 386-389
58. Dimitrova G, Kato S, Yamashita H, Tamaki Y, Nagahara M, Fukushima H, Kitano S, Relation between retrobulbar circulation and progression of diabetic retinopathy *Br J Ophthalmol.* 2003 May; 87(5): 622-5
59. Usher D, Dumskyj M, Williamson TH, Nussey S, Boyce J, Automated detection of diabetic retinopathy in digital retinal images: a tool for diabetic retinopathy screening *Diabet Med.* 2004; 21: 84-90
60. Ferris LFIII, Davis DM, Aiello LM, Treatment of Diabetic Retinopathy *N Engl J Med.* 341; (9): 667-678
61. Schichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N, Long-Term Result of the Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients *Diabetes Care* 2000; 23 (supp. 2): B21-B34
62. Ritz E, Albuminuria and Vascular Damage –The Vicious Twins *N Engl. J Med* 2003; 348 (23): 2349-2352
63. Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J, Inflammatory Parameters Are Independently Associated With Urinary Albumin in Type 2 Diabetes Mellitus *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (1): 53-61
64. Stehouwer Coen DA, Gall MA, Twisk Jos WR, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH, Increased Urinary Albumin Excretion, Endothelial Dysfunction, and Chronic Low-Grade Inflammation in Type 2 Diabetes :Progressive, Interrelated, and Independently Associated With Risk of Death *Diabetes* 2002; 51(4): 1157-1165
65. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: The Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2002 Aug; 25(8): 1320-5
66. Romero FG, Moran MR, Relation of C-Reactive Protein to features of the metabolic syndrome in normal glucose tolerant, impaired glucose

tolerant, and newly diagnosed type 2 diabetic subjects *Diabetes Metab.* 2003; 29: 65-71

67. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP, The Relation of Markers of Inflammation to the development of Glucose Disorders in the Elderly *The Cardiovascular Health Study Diabetes* 2001; 50: 2384-2389
68. Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J, Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J.* 2000 Oct; 21(19): 1614-20.
69. Kilpatrick ES, Keevil BG, Jagger C, Spooner RJ, Small M, Determinants of raised C-Reactive Protein concentration in type 1 diabetes *Q J Medicine* 2000; 93: 231-236
70. Gomes MB, Piccirillo LJ, Nogueira VG, Matos HJ, Acute-phase proteins among patients with type 1 diabetes *Diabetes Metab.* 2003; 29: 405-11
71. King DA, Mainous AG 3rd, Pearson WS, C-Reactive Protein, Diabetes, and Attendance at Religious Services *Diabetes Care* 2002; 25 (7): 1172-1176
72. Mainous AG 3rd, Wells BJ, Everitt CJ, Gill MJ, King DE, Association of Ferritin and Lipids With C-Reactive Protein *Am J Cardiol* 2004; 93: 559-562
73. Cummings DM, King DE, Mainous AG 3rd. C-reactive protein, antiinflammatory drugs, and quality of life in diabetes. *Ann Pharmacother.* 2003 Nov; 37 (11): 1593-7.
74. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality Comparison of Fasting and 2-Hour Diagnostic Criteria *Arch Intern Med.* 2001; 161:397-404
75. Hanefeld M, Temelkova-KT, Schaper F, Henkel E, Siegert G, Koehler C. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabet Med.* 1999 Mar; 16(3): 212-8.

76. Henkel E, Kohler C, Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M. [Predictors of abnormal glucose tolerance in persons at risk of type 2 diabetes: the RIAD study] *Dtsch Med Wochenschr.* 2002; 127 (18): 953-7.
77. Ersoy C: Hipertansif obez tip 2 diyabetes mellitus'lu hastalarda kalsiyum kanal blokeri amlodipin tedavisinin arteriyel kan basıncı, insülin direnci, glukoz ve lipid metabolizması, serum tümör nekrozis faktör- alfa ve leptin düzeylerine etkisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Yan Dal Tezi, Bursa, 2002
78. Winkler G, Lakatos P, Salamon F, Nagy Z, Speer G, Kovacs M, Harmos G, Dworak O, Cseh K, Elevated serum TNF- α level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients *Diabet Med.* 1999; (16): 207-211
79. Lechleitner M, Herold M, Bischinger CD, Hoppichler F, Dzien A, Tumor Necrosis Factor- alpha plasma levels in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus – observations over 2 years *Diabet Med.* 2002; 19: 949-953
80. Demirbaş B, Güler S, Çakır B, Çulha C, Aral Y, Plasma Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels and Insulin Resistance in Nondiabetic Hypertensive Subjects *Horm Res.* 2002; 58: 283-286
81. Desfaits A-C, Serri O, Renier G, Normalization of plasma Lipid Peroxides, Monocyte Adhesion, and Tumor Necrosis Factor- α Production in NIDDM Patients After Gliclazide Treatment *Diabetes Care* 1998; 21(4): 487-493
82. Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N, Kirchof B, Koizumi K, Döhmen S, Adamis A.P, Non steroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF- α suppression *The FASEB J.* 2002; (16): 438-440
83. Doganay S, Evereklioğlu C, Er H, Türköz Y, Sevinç A, Mehmet N, Şavli H, Comparasion of serum NO, TNF- α , IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus *Eye* 2002; (16): 163-170

84. Kumaramanickavel G, Sripriya S, Vellanki RN, Upadyay NK, Badrinath SS, Arokiasamy T, Sukumar B, Vidhya A, Joseph B, Sharma T, Gopal L. Tumor necrosis factor allelic polymorphism with diabetic retinopathy in India. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 Nov; 54(2): 89-94.
85. Hawrami K, Hitman GA, Rema M, Snehalatha C, Viswanathan M, Ramachandran A, Moha V, An Association in Non-Insulin –Dependent Diabetes Mellitus Subjects Between Susceptibility to Retinopathy and Tumor Necrosis Factor Polymorphism *Hum Immunol.* 1996; 46: 49-54

TEŞEKKÜR

İhtisas dönemim boyunca yakın ilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Őazi İmamoğlu'na, Prof. Dr Erdinç Ertürk'e, ayrıca tezimin oluşmasında değerli yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ercan Tuncel'e, anlayış ve destekleri için Yrd. Doç. Dr. Canan Ersoy'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık dönemim boyunca yetişmemde katkısı olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma, tezimin oluşmasında katkısı olan Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalından Uzm. Dr. Berkant Kaderli'ye, UÜTF Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Barbaros Oral ve Uzm. Biyolog Raziye Ülker'e, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Uzm. Dr. Semra Akgöz'e teşekkür ederim. Bütün bir yıl boyunca çalışmalarımız süresince, minik yavrumuz Erdem'in bakımını büyük fedakârlık ve sabırla sürdürerek, hayatımızı kolaylaştıran kardeşim Vesile Güçlü'ye ve sevgili eşim Dr. Sevil Güçlü'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞİM

1970 yılında Şanlıurfa'nın Birecik ilçesinde doğdum. İlk öğrenimimi aynı ilçede, orta öğrenimimi ise Gaziantep Nizip Lisesinde tamamladım. 1987 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne girdim ve 1993 yılında mezun oldum. 1993 yılında Kayseri Tomarza Şihbarak Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalışmaya başladım ve daha sonra aynı ilçede çeşitli idarecilik görevlerinde bulundum.1996 yılında başladığım askerlik hizmetimi Bolu 2.Komando Tugayı ile birlikte zor ve çetin koşullar altında Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Kuzey Irak Toprakları'nda tamamladım. Askerlik hizmeti sonrası 1998 yılından itibaren Gaziantep'te pratisyen hekim olarak çalışmaya başladım. 6 Yıl aradan sonra 1999 yılında uzmanlık sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Evliyim, Erdem isminde bir erkek çocuğu babasıyım ve İngilizce bilmekteyim.