



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tıbbi Biyokimya
Yüksek Lisans Tezi

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA AFAMİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Meltem KARTAL
ORCID: 0009-0006-0570-2468

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Turan AKDAĞ
ORCID: 0000-0003-3175-6751

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 141318003 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya – 2023



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sũresince bilgi ve tecrũbeleri ile bana destek olup, yol gũsteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet GũRBİLEK' e ve desteğini hiç esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr. Őđr. Őyesi Turan AKDAĞ' a gũnũlden teőekkũrlerimi sunarım. Bu sũre içinde bana yardımcı olan bũtũn katılımcılara, bu gũnlere gelmemde emekleri olan anne ve babama, her konuda desteğini sũrekli yanımda olan eőime de ayrıca sonsuz teőekkũrlerimi sunarım.

Meltem KARTAL

Ağustos 2023



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TEZ ONAY SAYFASI	vi
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ.....	viii
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitusun Tarihçesi.....	3
2.2. Diabetes Mellitusun Tanımı	4
2.3.Diabetes Mellitusun Nedenleri.....	5
2.4.1. Tip 2 Diabetes mellitus patogenezi.....	12
2.6. Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu.....	13
2.7. İnsülin Direnci	14
2.8. Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glikozu.....	15
2.9. Diabetes Mellitusun ve Bozulmuş Glukoz Toleransının Tanısı	16
2.10. Obezite ile İnsulin Direnci Tip 2 DM ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişki	17
2.11. Diabetes Mellitusun Etkileri.....	19
2.12. Makrovasküler Komplikasyonlar	21
2.13. Kardiyovasküler Hastalıklar	21
2.14. Serebrovasküler Hastalıklar	21
2.15. Periferik Damar Hastalığı	22
2.16. Mikrovasküler Komplikasyonlar	22
2.17.1. Diyabetik nefropati	23
2.17.2. Diyabetik nöropati	24
2.17.3. Diyabetik retinopati	24
2.18. Diyabetik Retinopati Patogenezi	25

2.18.1. Nonproliferatif diyabetik retinopatide patogenez	27
2.18.2. Proliferatif diyabetik retinopatide patogenez	27
2.19. NonProliferatif Diabetik Retinopati (NPDR).....	27
2.20. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Gereç.....	31
3.1.1. Kullanılan cihazlar, kitler ve kimyasallar	32
3.2. Yöntem.....	32
3.2.1. Kan örneklerinin alınması	32
3.2.2. Afamin çalışılması	33
3.2.3. Rutin biyokimyasal parametrelerin çalışılması	33
3.2.4. İstatiksel analiz.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER	50

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Meltem KARTAL**' ın “**Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Afamin Seviyelerinin Araştırılması**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya/14/08/2023

Tez Danışmanı	Dr. Öğr. Üyesi Turan AKDAĞ Necmettin Erbakan Üniversitesi/Meram MYO
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK Necmettin Erbakan Üniversitesi/Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Öznur KÖYLÜ Sağlık Bilimleri Üniversitesi/Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 23/08/2023 tarih ve 20/06 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL

Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Afamin Seviyelerinin Araştırılması başlıklı tez çalışmamın toplam **39** sayfalık kısmına ilişkin, 18.07.2023 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **% 18** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

18/07/2023

Meltem KARTAL

Dr. Öğr. Üyesi Turan AKDAĞ

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

14/08/2023

Meltem KARTAL

TABLULAR LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 1: Diabetes mellitusun tanı kriterleri	16
Tablo 2 : Glikoz toleransının sınıflaması (ADA 2003)	17
Tablo 3 : İdrarda albümin atımı.....	23
Tablo 4 : Diyabetik retinopatide evrelere göre oluşan değişiklikler	30
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler.	32
Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarına ait serum örneklerinde biyokimyasal analiz sonuçları, yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein (high and low-density lipoprotein (HDL,LDL).....	35
Tablo 7: Proliferatif, nonproliferatif retinopatisi olan, retinopatisi olmayan DM hastaları ile kontrol grubu hastalarına ait biyokimyasal sonuçlar; gruplar arasındaki p değeri.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1: Gözün normal yapısı.....28

Şekil 2: Mikroanevrizmalar..... 28



FIGÜRLER LİSTESİ

Figür No	Sayfa No
Figür 1: Tüm gruplarda serum afamin düzeyleri.....	38
Figür 2: Tüm gruplarda serum fruktozamin düzeyleri.....	39
Figür 3: Tüm gruplarda HbA1c yüzdeleri	40
Figür 4: Diabetes mellitus grubunda (n=53) serum afamin ve glukoz değerleri arasındaki korelasyon (p=0.007, r=0.365).....	41
Figür 5: Proliferatif retinopatisi olan diabetes mellitus grubunda (n=19) serum afamin ve glukoz değerleri arasındaki korelasyon (p=0.008, r=0.590).....	41

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tıbbi Biyokimya
Yüksek Lisans Tezi

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA AFAMİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Meltem KARTAL

Konya-2023

Diabetes Mellitus (DM) yüksek morbidite ve mortalite hızı, yüksek tedavi harcamaları ve iş gücü kaybı nedeni ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmesinden dolayı diyabet önemli bir sağlık sorunudur. Diyabetik retinopati oftalmolojinin tüm alt dallarını ve çeşitli yaş gruplarındaki insüline bağımlı ya da bağımsız tüm hastaları ilgilendirmektedir. Çeşitli biyokimyasal mekanizmalar glukoz metabolizmasını değiştirerek diyabetik retinopatinin gelişmesi ve ilerlemesine sebep olmaktadır. Çalışmamızda afamin ve bazı biyokimyasal parametre düzeylerinin diyabetik hastalarda retinopati varlığı ile arasındaki ilişkiler araştırıldı. Çalışmada serum afamin düzeyi, sandviç immunoassay (enzim bağımlı immünosorbent ölçüm/ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Serum glukoz, yüksek dansiteli lipoprotein (high-density lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (low-density lipoprotein (LDL) ve total kolesterol, trigliserit ve fruktozamin seviyeleri; spektrofotometrik yöntemle enzimatik olarak belirlendi. HbA_{1C} ise tam otomatik yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile belirlendi. Glukoz, fruktozamin ve HbA_{1C} düzeyleri DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Çalışmamızda, serum afamin düzeyleri DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). DM hastaları, proliferatif, nonproliferatif ve retinopatisi olmayan hastalar olarak gruplara ayrıldığında, yaş, hastalık süresi, serum glukoz ve afamin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Serum glukoz ve afamin düzeylerinin hem proliferatif hem de nonproliferatifretinopati gruplarında retinopatisi olmayan DM hastalarına göre yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Serum afamin düzeyleri açısından, proliferatif ile nonproliferatif retinopatisi olan DM hasta grupları arasında ve retinopatisi olmayan DM hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Serum fruktozamin düzeyleri açısından tüm katılımcılar değerlendirildiğinde, proliferatif, nonproliferatif ve retinopatisi olmayan DM hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanırken, DM hasta grupları retinopati varlığı ve tipine göre gruplara ayrıldığında anlamlı farkın olmadığı gözlemlendi. Diyabet grubundaki tüm hastalar üzerine yapılan analizde, serum afamin düzeyleri ile serum glukoz ($p=0.007$, $r=0.365$), yaş ($p=0.001$, $r=0.454$) ve hastalık süresi ($p=0.001$, $r=0.469$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca serum fruktozamin, lipid profili ve HbA_{1C} yüzdeleri açısından DM hastalarında retinopati varlığı ve tipine göre yapılan gruplarda önemli fark bulunmamıştır.

Anahtar sözcükler: Afamin; Diabetes mellitus; Retinopati.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Biochemistry
Medical Biochemistry
Master Thesis

INVESTIGATION OF AFAMİN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Meltem KARTAL

Konya-2023

Diabetes Mellitus (DM) is an important health problem due to its high morbidity and mortality rate, high treatment expenditures, and a important burden to both the patient and the society due to loss of workforce. Diabetic retinopathy included all sub-branches of ophthalmology and all insulin-dependent or independent patients in various age groups. Various biochemical mechanisms may cause the development and progression of diabetic retinopathy by changing glucose metabolism. In our study, the relationship between afamin and some biochemical parameter levels and the presence of retinopathy in diabetic patients was investigated. In the study, serum afamin level was measured by sandwich immunoassay (enzyme-linked immunosorbent assay/ELISA) method. Serum glucose, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) and total cholesterol, triglyceride and fructosamine levels were determined by spectrophotometric method with enzymatic method. HbA1C was determined by fully automatic high performance liquid chromatography (HPLC). Glucose, fructosamine and HbA1C levels were significantly higher in the DM group than in the control group. Serum afamin levels were found to be significantly higher in the DM group than the control group ($p < 0.05$). When DM patients were divided into groups as proliferative, nonproliferative and patients without retinopathy, it was observed that there was a significant difference between the groups in terms of age, disease duration, serum glucose and aphamine levels ($p < 0.05$). Serum glucose and aphamine levels were found to be higher in both proliferative and nonproliferative retinopathy groups compared to DM patients without retinopathy ($p < 0.05$). In terms of serum aphamine levels, there was no significant difference between DM patient groups with proliferative and nonproliferative retinopathy, and between DM patients without retinopathy and the control group. When all participants were evaluated in terms of serum fructosamine levels, a significant increase was found in the proliferative, nonproliferative and non-retinopathy DM patient groups compared to the control group, while there was no significant difference when the DM patient groups were divided into groups according to the presence and type of retinopathy. In the analysis performed on all patients in the diabetes group, a significant correlation was found between serum aphamine levels and serum glucose ($p = 0.007$, $r = 0.365$), age ($p = 0.001$, $r = 0.454$), and disease duration ($p = 0.001$, $r = 0.469$). In addition, there was no significant difference in serum fructosamine, lipid profile and HbA_{1C} (%) between the groups according to the presence and type of retinopathy in DM patients.

Keywords: Afamin; Diabetes mellitus; Retinopathy.



1.GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) tüm populasyonlarda ve yaş gruplarında yaygın olarak görülen insülin eksikliği ya da insüline karşı direnç nedeniyle oluşan ve hiperglisemi ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır. Bir yandan yüksek morbidite ve mortalite hızı, diğer yandan yüksek tedavi harcamaları ve iş gücü kaybı nedeni ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmesinden dolayı diyabet önemli bir sağlık sorunudur.

Diabetes mellitus, bütün ırklarda ve toplumlarda görülen bir hastalıktır. Dünyada ve ülkemizde yaygınlığı giderek artan diyabet hastalığının prevalansı; ırk, yaş, diyabet ile ilgili pozitif aile öyküsünün varlığı ve beslenme alışkanlıkları gibi etkenlere bağlı olarak toplum gruplarında farklılık göstermektedir.

Diabetes mellitus Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabet olarak sınıflandırılır. Tip 1 diyabet, pankreasta bulunan beta hücrelerinin otoimmün bir süreç sonunda harabiyeti ile gelişir. Bu hastalar genellikle ömür boyu insülin kullanmalıdırlar. Tip 1 DM genellikle 40 yaşın altındakilerde görülmektedir. Tip 2 diyabet ise sıklıkla erişkinlerde ve obez kişilerde görülmektedir. Bu hastalarda insülin salgılanmasındaki bozukluk ya da dokulardaki insülin almaçlarındaki direnç sonucunda glikoz metabolizması bozulmaktadır.

Diyabetin akut komplikasyonları ile uzun dönemde mikro ve makrovasküler komplikasyonları mevcuttur. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları, aterosklerozla oluşan kardiyovasküler değişikliklerin aynısı olup hiperglisemi varlığında daha ivmelenmiş ve erken olarak ortaya çıkmaktadırlar. Mikrovasküler komplikasyonlar ise, diyabete özgü değişiklikler olup, organsal hasar, sinir sistemi, böbrek ve retinada daha belirgin olarak mevcut olduğundan, sırasıyla; diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati olarak adlandırılır.

Çalışmamız, 30-81 yaşları arasında toplam 53 Tip 2 DM hastası ile 26-68 yaşları arasında hiçbir şikâyeti ve bulgusu olmayan toplam 27 kontrol üzerinde gerçekleştirildi. Bu çalışmada temel olarak serum glukoz, fruktozamin, trigliserit ve afamin düzeyleri ile HbA₁C yüzdeleri DM hasta grubundaki durumuna bakılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitusun Tarihçesi

Tarihte, Diabetes Mellitus hakkındaki ilk tanımlamalara M.Ö. 1500 yıllarında Mısır Uygarlığına ait Ebers papirüslerinde rastlanmıştır. Yunanca ‘dakidiabeinein’ sözcüğünden türetilen diabetesin kelime anlamı, hastaların çok su içmesi ve idrara çıkması vurgulanarak erime hastalığı olarak anlatılmıştır.

M.Ö. 600 yılında Eski Hint Uygarlığındaki ‘Charaksamhira’ adlı tıp kitabında, diyabetin yeri üriner hastalıklar arasında yer almaktadır. Medhumeah adı verilen çok susama ve ağız kokusuyla birlikte ‘ballı idrar’ ile seyreden bir hastalık olarak geçmektedir. Bu hastalığı olan kişilerin genellikle şişman olduğu, kuruyarak ve ağızları kokarak öldükleri belirtilmiştir. M.Ö. 150 yılında Kapadokya’da Areteus, ilk kez ‘diabetes’ adını kullanmıştır (Hatemi 1998, Yılmaz 1997). Dört ciltlik kitabında diyabeti ‘hastalık, nemli vücut ve uzuvlardan oluşur. Salgılar, böbrek ve mesane aracılığı ile dışarı atılır. Hastalardaki su yapımı asla kesilmez. Ancak su kaybı bir bendin açılmış kapağı gibi sürer gider. Bir süre sonra zayıflama en sonunda da ölüm gelir’ diyerek diyabetle ilgili ilk önemli belgeyi sunmuştur. M.S. 9. yüzyılda İslam hekimi Razi ve 10-11. yüzyılda İbn-i Sina, bu hastaların idrarlarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir.

18. yüzyılda William Cullen, ‘Diabetes’ kelimesinin yanına ballı veya tatlı anlamına gelen ‘Mellitus’ kelimesini de ekledi. İdrardaki bu şekerin ‘glikoz’ olduğunu ise Chevreul 1815’ te açıkladı. Diabetes Mellitusdan sorumlu organın pankreas olduğunu ise Oskar Minkowski 1889’ da yaptığı deneyler ile kanıtladı. İnsülini Banting ve Best 1921 yılında keşfettiler. 1955’ te diyabet tedavisinde ağız yoluyla antidiyabetik ilaçlar kullanıma girdi (tolbutamid). 1973’ te Danimarka’ da Nova ve Leo firmaları, saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insülin tiplerini geliştirdiler. Günümüzde ‘Recombinant DNA’ teknolojisi yoluyla tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 1998).

2.2. Diabetes Mellitusun Tanımı

Diabetes mellitus, insülin hormon salınımının veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu oluşur (Altuntaş 2001). İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç DM gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (Halifeoğlu ve ark 2005).

Diabetes mellitus klinik olarak poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (çok susama), polifaji (çok yeme), kaşıntı ve ağırlık kaybı gibi genel semptomlar verebilir. Hastalığa özel nöropati, nefropati, retinopati gibi yan etkilerle şüphe edilebilir veya tanınabilir (Sağlam 2009). Diyabetin birden fazla değişik tipi vardır. Bu tiplerin oluşmasında genetik yapının, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzının önemli etkileri vardır. Diyabete bağlı olarak; insülin salınımında azalma, plazma glikoz kullanımında azalma ve glikoz yapımında artma gibi etmenler hiperglisemiye yol açar.

Diabetes mellitus hastalığının değişik toplumlarda görülme sıklığının % 1-2 oranında olduğu bildirilmektedir (The Diabetic Retinopati Study Research Group 1976, 1978). Dünya nüfusunun % 6' sında DM hastalığı bulunmakta olup dünya üzerinde 150 milyondan fazla diyabet hastası bulunmaktadır (Meetoo 2007). Önümüzdeki on yıl içerisinde bunun iki katına çıkabileceği hesaplanmaktadır. Bu artış, özellikle Tip 2 DM yaygınlığının artışına bağlıdır. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının ve erişkinlerde körlüğün başta gelen nedenidir. Giderek artmasıyla dünya genelinde başta gelen hasta etme ve ölüm nedeni olmaya aday görünmektedir.

Ülkemizde Tip 2 DM yaygınlığını ölçmek amacıyla yapılan TURDEP çalışmasında oranın % 7,2 olduğu ve 2000 yılındaki nüfus sayısına göre 4,9 milyon diyabetli hasta olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT) oranı % 6,7 olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de 2,6 milyon diyabetli ve 1,6 milyon prediyabetli (gizli şeker) birey vardır. Yani hastaların 1/3' ü diyabetli olduklarının bilincinde değildir (Satman ve ark 2002; Reaven ve Strom 2003; İmamoğlu 2005). Diyabet yaygınlığı 60 yaş üzerinde % 20' yi geçmektedir.

Avrupa’da yapılan son çalışmalarda ise Tip 2 Diabetes Mellitus’ tan önce gelen Bozulmuş Açlık Şekeri (IFG) ve Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT)’ nin giderek arttığını göstermiştir. Özellikle yaşın ilerlemesiyle daha fazla görüldüğüne işaret edilmektedir. 20-44 yaş aralığındaki grupta % 3-5 olan Bozulmuş Glikoz Toleransı sıklığı 65-74 yaş aralığındaki grupta % 20-30’ a yükselmektedir (The DECODE Study Group 1999).

Diyabetin nedeni ve patogenezinin gittikçe daha iyi anlaşılmasıyla hastalığın sınıflaması da sürekli güncellenmektedir. DM’ un bütün tiplerinde ana özellik, hiperglisemidir. Ancak buna neden olan fizyopatolojik mekanizma birbirinden ayrıdır. DM’ un bazı tiplerinde insülin eksikliği ya da insülin salgılanmasında bozukluğa neden olan genetik bir kusur vardır. Bazı tiplerinde ise temel özellik insüline karşı direnç olmasıdır.

2.3. Diabetes Mellitusun Nedenleri

Diabetes mellitus, Tip 1 (insuline bağımlı) ve Tip 2 (insuline bağımlı olmayan) olarak iki gruba ayrılır. Çok çeşitli etmenler bu grupların birbirlerinden ayrılmasında rol oynar. Başlangıç tabloları, çevresel etmenler, kalıtımla ilgileri, yaş, klinik gelişimleri, HLA gen yapıları bu ayırımın yapılmasında önemlidir. Tip 1 diyabetin en önemli sorun beta (β) hücre yıkımıdır. Bu yıkımın sonunda insülin azlığı veya yokluğu görülürken insülin reseptörlerinde de insüline karşı normal olmayan yanıtlar göze çarpar.

Tip 2 diyabette en önemli sorun insülin etkinliğine karşı hücrelerde direnç oluşumudur. Bu oluşan direnç insülin reseptörleri veya post insülin reseptör kusuruna bağlı olabilir. Tip 2 diyabetin bir diğer özelliği de genellikle β hücrelerinde insülin salgınımında ve insülinin yapısında bir bozukluk olmamasıdır. Bu tipte insülin azalması veya yokluğu hastalığın ileri devrelerinde immun çevresel etmenlerle pankreas dokularının azalmasına bağlanabilir.

Diabetes mellitus tiplerinin özellikleri kesin sınırlarla ayrılmış değildir. Bazı olgularda insülin direnci gelişmiş Tip 1 diyabet ve insülin salgı azalması veya yokluğu gösteren Tip 2 diabetes mellitus görülmesi de mümkündür. Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda adacık topluluğunda belirgin olarak β hücresi yıkımı ve insülin azlığı vardır.

Bu hastalarda adacık hücrelerinden glukagon salgılayan A ve somatostatin salgılayan D hücreleri korunmuş durumdadır. β hücre yıkımının iki nedeni olduğu düşünülebilir. Bunlardan birincisi virüsler ikincisi ise immün komplekslerdir. Çeşitli virüsler beta hücresi yıkımından sorumlu kabul edilmişlerdir. Diyabetik duruma getirilmiş farelerde etiyolojik olarak kullanılan çeşitli virüsler, hayvanların adacık ve pankreas dokularında tespit edilmiştir. Tip 1 diyabetli hastaların, hastalıklarının her döneminde hatta balayı devresinde dahi kanda çeşitli antikorların tespiti, immün kompleksin etyolojik diğer bir neden olduğunu gösterir. Bu antikorlar beta hücrelerine karşı selektif etkili olduğu gibi beta hücrelerine karşı sitotoksik etkiye sahip olabilir. Antijen, antikor kompleksinin oluşunun en önemli nedenlerinden biri virüs enfeksiyonları sonucu olabilmesidir.

ADA 1997 raporuna göre DM etiyolojik sınıflaması (Labovitz 1998, Tüzün ve ark. 2004, İmamoğlu 2005)

I. Tip 1 Diabetes Mellitus

- 1. İmmün nedenli
- 2. İdiyopatik

II. Tip 2 Diabetes Mellitus

- 1. Periferik insülin direnci ön planda
- 2. İnsülin sekresyonu yetmezliği önplanda

III. Diğer spesifik tipler

1. Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri

- Kromozom 20, HNF-4a (MODY 1)
- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
- Kromozom 12, HNF-1a (MODY 3)
- İnsülin promoter faktör (IPF -1) (MODY 4)
- HNF 1 beta (MODY 5)
- Neuro D/Beta 2 (MODY 6)
- Proinsülin veya insülin dönüşüm kusuru
- Mitokondrial DNA

2. İnsülin fonksiyonundaki genetik kusurlar

- Tip A insülin direnci
- Lipoatrofik diyabet
- Leprechaunism
- Rabson-Mendenhall Sendromu

- Diğerleri
- 3. Ekzokrin pankreas hastalıkları**
- Pankreatitler
 - Kistik fibröz
 - Travmal pankreatektomi
 - Hemakromatoz
 - Neoplaziler
 - Fibrokalküloz pankreatopati
 - Diğerleri
- 4. Endokrinopatiler**
- Akromegali
 - Glukogonoma
 - Cushing Sendromu
 - Feokromositoma
 - Hipertiroidi
 - Aldosternoma
 - Somatostatinoma
 - Diğerleri
- 5. İlaç ve kimyasal sebepler**
- Tiroit hormonları
 - Vakor (böcek öldürücü ilaç)
 - Nikotik asit
 - Pentamidin
 - Glukokortikoidler
 - Diazoksit
 - Fenitoin
 - Beta adrenerjik agonistler
 - Proteaz inhibitörleri
 - Tiazidler
 - Dilantin
 - Alfa interferon
 - Klozapin
 - Beta blokörler
- 6. Enfeksiyonlar**

- Koksaki virüsü
 - Konjenital rubella
 - Sitomegalovirus enfeksiyonu
7. Otoimmün diyabetin ender görülen formları

- Anti-insülin reseptör antikorları
- Stiff-man Sendromu
- Diğerleri

8. Diğer genetik hastalıklar

- Turner sendromu
- Down Sendromu
- Klinifelter Sendromu
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Porfiri
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Prader Willi sendromu
- Wolfram Sendromu
- Myotonik distorfi

IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Diabetes mellitusun günümüz sınıflamasında bazı farklılıklar yer almaktadır. İnsülin bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM) ve insülin bağımlı olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM) sözcüklerinin kullanımı artık uygun görülmemektedir. Çünkü bu terimler Tip 1 diyabetli (IDDM) hastalarda mutlak insülin gerekliliği olmasına rağmen Tip 2 diyabetli hastalarda (NIDDM) insüline gerek olmayışı esası temel alınarak kullanılmaktaydı. Birçok diyabetli hastada glisemi kontrol altında tutmak için belirli bir evreden sonra insülin kullanılması gerektiğinden insüline bağımlı olmayan terimi sorun teşkil etmektedir. Tip 1 DM her ne kadar 30 yaş altında ortaya çıksa da otoimmün β hücre yıkımı herhangi bir yaşta görülebilmektedir buna karşın Tip 2 DM ise genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak özellikle obezlerde olmak üzere çocukluk döneminde de görülebilmektedir (Sağlam 2009).

ADA 2007 kriterlerine göre diyabet tanı ölçütleri:

A) Diyabetin bilinen belirtilerinin varlığı durumunda rastgele yapılan ölçümde kan şekeri değerinin 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması. Rastgele ile anlatılmak istenen son yenilen yemeğin zamanına bakılmadan gün içi herhangi bir saatte ölçüm yapılmasıdır. Diyabetin bilinen belirtileriyse poliüri, polidipsi ve beklenmeyen kilo kaybıdır. Açlık plazma glikozunun 126 mg/dl (7 mmol/L) den yüksek olması (Açlık ile kastedilen en az son 8 saatte kalori alımının olmamasıdır). OGGT' de 2. saat plazma glikozunun (75 gr anhidroz şekerin çözünmüş şeklinin içilmesi ile yapılır).

B) Kan şekeri düzeyine göre diyabet 2 ana gruba ayrılabilir:

1- Prediyabet: Kan şekeri ölçümüne göre ikiye ayrılır:

a) Bozulmuş açlık kan şekeri: AKŞ 100-125 mg/dl arasındadır.

b) Bozulmuş glikoz toleransı: OGTT yapılan hastada plazma kan şekeri ölçümü 2. saatte 140-199 mg/dl arasındadır.

Bu iki kavram her ne kadar kişide diyabet olmadığına işaret etse bile hastada diyabet ve kardiovasküler hastalık gelişmesi riskine karşı önleyici ya da geciktirici tedbirlerin alınması için uyarıcıdır.

2-Diyabet: Amerikan Diyabet Derneği (ADA), diyabet tanısı için üç farklı yol olduğunu kabul eder. Bununla birlikte AKŞ ölçümünü önermektedir. Diyabet tanısında HbA1c ölçümünün kullanılması bugün için önerilmemektedir. Ancak tedavi başarısının takibi açısından önemli olabilir.

C) Diyabet taraması: Tüm 45 yaş ve üzeri kişilerde özellikle vücut kitle indeksi (VKİ): 25kg/m²

ADA 2007 önerilerine göre DM klinik olarak ise 4 farklı grupta incelenir:

1. Tip 1 DM: İnsülin eksikliğine neden olan pankreas beta hücrelerinin harabiyeti sonucunda gelişir.

2. Tip 2 DM: İnsülin direncinin varlığında, insülin salınmasında azalma olması sonucu gelişir.

3. Diğer özel tip DM: Ekzokrin pankreas hastalıkları, beta hücre genetik hastalıkları, insülin hedef organlarındaki genetik hastalıkları, ilaçlar vs. gibi nedenlerden ortaya çıkan DM.

4. Gestasyonel DM: Hamilelikte ortaya çıkan DM tipidir.

2.4. Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreastan salgılanan endojen insülin hormonu yokluğuna veya eksikliğine bağlı olarak gelişir. Bu nedenle tedavide insülin kesinlikle olmalıdır. Otoimmün (Tip 1A) β hücre yıkımı hastaların % 90' ında görülür. Hastaların % 10' unda da nonotoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı görülmektedir.

Tip 1 A diyabet: Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde, çevresel tetikleyici etkiler (virüsler, toksinler, duygusal stres gibi) ile otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β hücre hasarı oluşur. Hücre kaynağı % 10-20' lere indiğinde klinik belirtiler ortaya çıkar. Başlangıçta adacık otoantikörleri pozitifdir.

Tip 1 B diyabet: Otoimmünite dışı nedenlere bağlı olarak mutlak insülin eksikliği sonucunda gelişir ve kanda adacık otoantikörleri bulunmaz. Her yaşta görülebilir ve hastaların çoğuna 30 yaş öncesinde tanı konulmaktadır. Okul öncesinde (6 yaş dolayında), pubertede (13 yaş dolayında) ve geç ergenlik döneminde (20 yaş dolayında) üç pik görülür. LADA ise daha ileri yaş grubunda görülen formudur (Mogensen 1976).

En çok rastlanan pankreas beta hücrelerinin idiopatik yani nedensiz otoimmün yıkımıdır. Bu duruma Tip 1 DM denilmektedir. Hastalık ansızın baş gösterir. İmmunolojik açıdan beta hücrelerinin % 90' ı harap olduktan sonra klinik tablo birden oluşur. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı yakınmaları veya ketoasidoz koması ilk bulgu olabilir. Hastalığın tanısı ilk defa konulduğunda hasta zayıftır aynı zamanda kural olarak komplikasyon oluşumu görülmemektedir (Warran ve ark 1994; Yılmaz 1996). Diyabet yeni başladığında insülinle yoğun bir tedavi başlar. Bu yoğun tedavi sonrası metabolik asidoz, ketoz ve hipergliseminin düzeltilmesiyle bir yıl veya daha fazla süreli, insülin gereksiniminin olmadığı bir dönem oluşur ve bu döneme honeymoon (balayı) dönemi denir. Ama bir süre sonra tekrar insüline gereksinim oluşur ve hasta insüline bağımlı duruma gelir. Daha sonra ise beta hücre deposu giderek azalır. Klinik başlangıçtan 10 yıl sonra, başlangıç yaşına bakmaksızın beta hücre yıkımı tamamlanır.

2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

Toplumda en sık rastlanılan diyabet tipidir. Tip 2 diyabetteki hiperglisemi genetik kusurlardan kaynaklanmaktadır. Aile öyküsü hemen hepsinde mevcuttur. Fakat çevresel etmenlerin de etkisinin olduğu düşünülmektedir. İlk yakınmalar

genellikle 45 yaş üzerinde başlar, sinsi gidişlidir ve kronik seyirlidir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar olabilmektedir. Hastaların çoğunda obezite mevcuttur (Cecil Textbook of Medicine 2000). Hiperglisemiye rağmen idrarda ve kanda keton cisimleri yoktur veya azdır. Çoğunlukla insülin tedavisi gerekli değildir. Ketoasidoz doğal olarak gelişmez. Yalnızca aşırı hiperglisemi ve hiperozmolarite durumlarında nadiren ketoasidoz koması gelişebilir. Bu hastalarda daha sık görülebilen koma ise yeterli sıvı alınmamasına bağlı olarak gelişen hiperglisemik hiperosmolar nonketotik komadır. Diyabetik hipergliseminin patogenezinde üç önemli etkenin rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar, β hücre insülin salgısının bozulması, insülin direnci ve karaciğerde glikoz üretiminin artışıdır. Hem insülin direnci hem de bozulmuş insülin sekresyonu Tip 2 diyabetin patogenezinde genetik olarak kontrol edilen etkenler olup bunlardan hangisinin birincil ağırlıkta rol oynadığı henüz kesin değildir. Tip 2 diyabetin çoğu formları genetik yatkınlık ve yaygın olarak obezite ile çok yakın ilişkilidir. Obezite insülin direncini artırarak hiperglisemiyi ağırlaştırırken obezite olmadan da DM gelişebilir. Bu yüzden obez ve nonobez DM ayırımı nedensel bir farklılık oluşturur. Buna göre obez DM“ de insülin direnci daha önemlidir (Golay ve ark 1988). Nonobez DM“ de insülin salgı bozukluğu ön plana geçmektedir (Reaven ve ark 1989).

Reaven ve arkadaşları tarafından yakın zamanda insülin direnci sendromu diğer adı ile ‘Sendrom X’ tanımlanmıştır. Periferik insülin direnci, insülin direnci sendromundaki öncül bozukluktur. Periferik insülin direnci, diğer bulgulardan önce ortaya çıkar. Sonrasını obezite, aterosklerozis, hiperlipidemi ve hipertansiyon izler. Hiperinsülinizmin özellikle trunkal obezite ile ilişkisi vardır. İleri sürülen hipotezde, hiperinsülinizmin bir büyüme etkeni gibi rol oynayarak arteriyel duvardaki proliferasyonu uyarır. Makrovasküler hastalığı başlatabileceği sodyumun renaltübüler geri emilimini hızlandırarak ve sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırarak hipertansiyonun gelişmesine neden olabileceği ve son olarak karaciğerden çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin sentezini hızlandırıp ortamdan uzaklaştırılmamalarını yavaşlatabileceği varsayılmaktadır. Koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar bu hastalarda arterioskleroz gelişmesi sonucunda sık olarak görülür. Fakat bu durumlar, DM’ li hastaların hepsinde sık olarak görülen

komplasyonlar nedeni ile Sendrom X' in kesin yöntemlerle ayırıcı tanısının yapılabilmesi bugün için mümkün değildir.

İnsülin direnci sendromundaki öncül bozukluk, periferik insülin direncidir ve bu diğer bulgulardan önce ortaya çıkar. Bunu obezite, aterosklerozis, hiperlipidemi ve hipertansiyon takip eder. Hiperinsülinizmin özellikle trunkal obezite ile ilişkisi vardır. İleri sürülen hipotezde, hiperinsülinizmin bir büyüme etkeni gibi davrandığı arteriyel duvardaki proliferasyonu stimüle edip makrovasküler hastalığı başlatabileceği, sodyumun renal tübüler geri emilimini hızlandırarak ve sempatik sinir sistemi etkinliğini arttırarak hipertansiyonun gelişmesine neden olabileceği varsayılmaktadır. Son olarak karaciğerden çok düşük dansiteli lipoproteinlerin sentezini hızlandırıp ortamdan uzaklaştırılmalarını yavaşlatabileceği varsayılmaktadır.

2.5.1. Tip 2 diabetes mellitus patogenezi

Tip 2 DM patogenezinde beta hücre çalışma bozukluğu, insülin direnci, hepatik glikoz üretimi artışı gibi üç temel metabolik bozukluk sorumludur. Öncül kusur olarak insülin direnci veya insülin eksikliği hatta ikisi birlikte asıl nedendir (Büyükdevrim ve ark 1996, Bağrıaçık 1997, King ve ark 1998). Bunda yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabet heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir. Son yıllarda, öncül kusurun hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin buna bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır (WHO 1985).

Tip 1 diyabeti, Tip 2 diyabetten ayıran belirleyici özellikler vardır. Bunlar;

- 1- Önemli hiperglisemik belirtilerin ani başlangıç öyküsü
- 2- Son zamanlarda belirgin kilo kaybı gözlenmesidir. Tip 2 diyabette belirgin kilo kaybı daha az görülür ve kilo kaybı ise daha yavaştır. Bazı Tip 1 diyabetikler, hızlı kilo kaybından hemen önceki dönemde tanı konulduğunda obez olabilirken buna karşın bazı Tip 2 diyabetikler de zayıf olabilirler. Fenotip açısından insülin direnci olan Tip 2 diyabete benzeyen kilolu hatta obez kişilerde görülen Dual/Duble diyabet ya da Tip 3 diyabet olarak adlandırılan Tip 1 çeşidi de tanımlanmıştır.
- 3- Kendiliğinden gelişen ketonüri veya ketozis mevcuttur. Uzamış açlık hali veya araya giren ciddi hastalıklar, Tip 2 diyabetiklerde ketozise yol açabilir. Bunun dışında ++ veya +++ ketonüri durumu büyük bir olasılıkla Tip 1 diyabeti düşündürür.

4- Glukagon ile uyarılmış C- peptit yanıtı Tip 1 diyabetiklerde yetersizdir. 1 mg İV glukagon sonrası C-peptit düzeyi 0,6 nmol/L' den düşük olup bu durum dışarıdan insülin tedavisini gerektirir.

5- GAD antikorları, ICA, insülin antikorları gibi Otoimmün belirteçler ve Tip 1 diyabete eğilim oluşturan belirli HLA grupları gösterilebilir.

İnsüline bağımlı DM tipi, hastaların aile fertlerinin % 15' inde görülür. Tek yumurta ikizlerindeki görülme olasılığı, çift yumurta ikizlerinden daha yüksektir. Tip 1 diyabetin de Tip 2 diyabet gibi ailesel geçiş oranının yüksek olduğu belirlenmiştir. HLA antijenleri bu hastalığa yatkınlığı belirler ve ayrıca diyabete yatkınlık oluşturan 14 gen saptanmıştır. DQB1 grubunda 57. pozisyonda aspartik asit bulunduğu diyabet nadiren gelişirken 57. pozisyonda aspartik asit yerine başka bir aminoasit (valin) bulunduğu diyabetin gelişme olasılığı artar.

İnsüline bağımlı DM' ye yatkınlık sağlayan antijenin tipi çeşitli ırklarda değişiklik gösterir. Beyaz ırk için HLA B 8, HLA B15, HLA DR 4 ve HLA DR 9, zenci ırk için HLA DR 7, Japonlarda HLA DR 9 diyabete yakınlığa neden olan antijenlerdir.

2.6. Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu

Açlık glikoz seviyesi 80 mg/dl'den 140 mg/dl' ye doğru yükseldiğinde insülin seviyesi sağlıklı bireylere oranla 2-2,5 kat artar. 140 mg/dl' yi geçtiği durumda beta hücre insülin salgısı daha fazla artamaz. Açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da dereceli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık, hepatik glikoz üretimi artmaya başlar ve açlık glisemisinin artmasına sebep olur. 250-300 mg/dl arasındaki açlık glisemi seviyesinde, insülin salgısı önemli ölçüde azalır (Bağrıaçık 1997).

İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etkenler:

1) **İnsülin salgılanmasındaki kantitatif (nicel) bozukluklar:** Normale göre daha fazla insülin salınarak prelinik evrede var olan insülin direncinin aşılmasına çalışılmasıdır. Normal glikoz toleransı devam ettirilir (Bağrıaçık 1997).

2) İnsülin salgılanmasında kalitatif (nitel) bozukluklar:

a- Birinci faz insülin salgısında bozulma: Damar içine glikoz verilmesi ile birlikte ilk 10 dakikada insülin salgısında hızlı artış olur ve 2-4 dakikada en üst değerlere ulaşır. Hızını kaybetmeye ise 6. dakikadan itibaren başlar. Glukagonun hepatik glukoneogenezi arttırıcı etkisi, birinci faz insülin salgısının kaybolması ile belirginleşir. İkinci faz insülin salınmasında da gecikme vardır. Bu da hepatik glikoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisini azaltır.

b- Pulsatil (dalgalanmalı) insülin salgılanmasında bozukluk: İnsülin normalde her 5-15 dakikada bir belirli aralıklarla salgılanır. Bu dalgalanmalı salgılanma, hedef dokularda insülin almaçlarının down regülasyonunu (duyarsızlığı) önler ve insülin duyarlılığının normal sınırlarda kalmasını sağlar. Dalgalanmalı olmayan sürekli salgılanma ise almaçlarda Down regülasyona (duyarsızlığa) yol açarak insülin direncine neden olur. Tip 2 diyabetliler ve birinci derece yakınlarında, kısa süreli ve hızlı dalgalanmalar yerine, daha kısa süreli ve düzensiz dalgalanmalar oluşmaktadır. Bu durum Tip 2 diyabetli ve obez hastalarda metabolik kontrol ve kilo verilmesi ile büyük oranda düzelmektedir ancak bütünüyle normalleşmemektedir.

3) **Proinsülin salgılanmasında anormalikler:** İnsülinin yalnızca % 5' i kadar biyolojik etkinliğe sahip olan proinsülin, insülin etkisinin normal kişilerde % 2-4' ünü oluştururken Tip 2 diyabetlilerde % 8-10' unu oluşturur. Kronik hiperglisemi ve insülin direnci sonucunda, beta hücreleri sürekli uyarılır ve proinsülinin düzeyi yüksek bulunur. Fakat bu hiperinsülinemi gerçek değildir ve artmış proinsülin/insülin göz önüne alındığında insülinopenidir.

4) **Glikoz toksisitesi:** Hiperglisemi beta hücrelerini etkileyerek insülin salgılanmasını baskılar. Aynı zamanda periferik dokularda insülin kullanılmasını azaltır. Ayrıca yüksek glikozla sürekli karşı karşıya kalan beta hücresinde, insülin gen yazılımının bozulduğu bunun da insülinin sentez ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir.

2.7. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal yoğunluktaki insülinin beklenenden daha az biyolojik cevap oluşturması ya da insülinin glikoz kullanımını artırma etkisinin azalmasıdır. İnsülin aslında karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi önler ve hepatik glikoz

üretimini baskılar. Ayrıca, glikozu yağ ve kas gibi periferik dokulara taşır ve glikozun ya glikojen olarak depolanmasına ya da enerji üretmek üzere okside olmasına neden olur. İnsülin direnci oluşumuyla bu dengeler bozulur. Sonuçta beta hücreleri normal işlevini devam ettirmek için insülin salgısını arttırmaya başlar ve sonuçta normal glisemi sağlanır ancak insülin düzeyi 1,5-2 kat artmış olur (Patel ve ark 1995). Bu süreçte beta hücresinde, ilk başta bir bozukluk yoktur. Fakat işlev kaybı başladığında insülin salgısı giderek azalmakta ve diyabet oluşmaktadır.

İnsülin nedenli olan glikoz kullanımındaki kusur ya da insülin direnci yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kası başlıca olmak üzere üç dokuda oluşur. Normalde insülin yağ ve kas dokuda glikozun alımını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasına neden olarak glukoneogenezi ve glukojenolizi engeller ve glikoz üretiminin azalmasına yol açar. Normalde hiperglisemi durumunda hepatik glikoz üretimi baskılanır. Ancak insülin direnci olan hastalarda bu mekanizma bozulmuştur (Franklin ve ark 1999).

2.8. Bozulmuş Glikoz Toleransı Ve Bozulmuş Açlık Glikozu

1960-70' li yıllarda, çok hafif derecede glikoz intoleransı olan hastalar, diyabetli hasta olarak değerlendiriliyordu. Fakat daha sonra bozulmuş glikoz toleransının ve yeni olarak da bozulmuş açlık glikozunun belirlenmesi sonucu, bunların normal glikoz toleransı ile diyabet arasındaki ara metabolik bozukluklar olduğu gösterilmiştir (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus). Bozulmuş glikoz toleransında açlık plazma glikoz düzeyi 100 mg/dl altındadır. Ancak oral glikoz tolerans testi uygulandığında 2. saat plazma glisemi düzeyi 140-199 mg/dl arasındadır. Bozulmuş açlık glikozunda ise açlık plazma glikoz 100 ile 126 mg/dl arasında bulunur. Her iki durumda da normal veya normalin üst sınırında glikozile hemoglobin seviyelerine rastlanır. Bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu, insülin direnci ile yakın ilişki gösterirler. Bu yüzden Tip 2 diyabet ve kardiovasküler hastalıklar için risk oluştururlar. Bozulmuş oral glikoz toleransı saptanan hastaların bir kısmına ilerdeki yıllarda DM tanısı konulur.

2.9. Diabetes Mellitusun ve Bozulmuş Glukoz Toleransın Tanısı

Daha önce yapılan çalışmalarda, diyabetin kendine has ve en yaygın komplikasyonlarından olan retinopati oluşumunun, glikoz yüklemesinden sonraki 2. saatteki 200 mg/dl' ye eşit ya da büyük olması plazma glikoz düzeyi ile yakın ilişkili olduğu, bu değer de 140 mg/dl açlık plazma glikozuna karşılık bulunduğu bildirilmişti (National Diabetes Data Group 1979). Ancak bu konuda yapılan yeni çalışmalarda, bu karşılığın doğru olmadığını, retinopati gelişme açısından gerçekte 120 ve 126 mg/dl arasındaki açlık plazma glikoz düzeylerinin glikoz yüklemesinden sonraki 2. saatteki değerin 200 mg/dl' ye eşit veya büyük plazma glikoz düzeyleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Labovitz 1998, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 1998).

Amerikan Diyabet Derneğine (ADA) göre DM²' nin en kolay tanısı, açlık kan şekerinin en az iki kez art arda ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması durumunda konur. Ayrıca günün herhangi bir saatinde, tokluk ve açlık durumuna bakılmadan rastgele kan şekerinin 200 mg/dl' in üzerinde olması, zayıflama, polidipsi, polifaji, poliüri gibi diyabetik belirtilerin oluşuyla da tanı konulabilir. Herhangi birisinin varlığında kişide DM ile ilgili belirtiler yoksa kesin DM tanısı koyabilmek ölçümlerle bir başka gün, sonucun desteklenmesi gerekmektedir.

1. Diyabet belirtileri ve ≥ 200 mg/dl rastgele plazma glikoz düzeyi:

(Günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glisemi değeri)

- Poliüri
- Polidipsi
- Açıklanamayan ağırlık kaybı

2. Açlık plazma glikoz düzeyi ≥ 126 mg/dl. (En az 8 saatlik tam açlık sonrası)

3. 75 Gram Oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2.saat plazma glikoz düzeyi ≥ 200 mg/dl

Tablo 1: Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri

1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA), DM tanı kriterlerinde düzeltme yapmış ve en son şeklini ise 2003 yılında vermiştir. DM tanısı koyulamayan ancak hiperglisemi tespit edilen kişilere bozulmuş açlık glikozu (IFG) veya bozulmuş glikoz toleransı (IGT) tanısı konulmalıdır. 2003 yılında yapılan

düzeltilme kriterleri içinde yalnızca IFG tanısında değışiklik yapılmıştır. Alt sınırı 110 mg/dl olan açlık plazma glikozu 100 mg/dl' ye düşürülmüştür.

Açlık plazma glikozu

- Normal < 100 mg/dl
- Bozulmuş açlık glikozu ≥ 100 mg/dl ve < 126 mg/dl
- Diyabet ≥ 126 mg/dl

OGTT sırasında 2. Saat plazma glikozu

- Normal < 140 mg/dl
- Bozulmuş glikoz toleransı ≥ 140 ve < 200 mg/dl
- Diyabet ≥ 200 mg/dl

Tablo 2 : Glikoz Toleransının Sınıflaması (ADA 2003)

Tip 2 DM taraması için açlık plazma glikozu veya 75 gr glikoz ile OGTT 2. saat plazma glikozu ölçümü yeterlidir. OGTT ile IGT hastaları teşhis edilebileceği için DM ve kardiovasküler hastalık açısından risk taşıyan daha çok hasta tespit edilebilmiş olur (ADA 2005).

2.10. Obezite ile İnsulin Direnci Tip 2 DM ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişki

Tip 2 DM hastalığı için obezite, önemli bir ön belirleyicidir. Bütün obezlerde Tip 2 DM görülme de Tip 2 DM⁺ lu hastaların büyük çoğunluğunda obezite görülmektedir. Obezlerde var olan insuline karşı duyarsızlık da kişiden kişiye değışiklik sergilemektedir. Ayrıca insulin direnci ile obezite arasında hangisinin diğerinin sonucunda oluştuğu konusunda da kesin bir bilgi yoktur. Bilinenler ise özellikle karın bölgesi obezitesi ile insulin direnci arasında sıkı bir bağlantı olduğudur (Kopelman ve Dunizt 2003).

Obezitede, açlık plazma insülin düzeyi ve oral glikoz tolerans testine insülin cevabı yükselmiştir. Portal plazma insülin düzeyleri (insülin sekresyonu indeksi olarak) abdominal ve alt beden obezite arasında ayırım olmadığını göstermiştir. Yalnız hem bazal hem de intravenöz ve oral glikoz ile uyarılmış hepatik insülin ekstraksiyonu abdominal obezlerde düşük kalmıştır. Kilo artışı hepatik insülin duyarlılığında düşmesiyle ayırt edilmiştir (Kopelman ve Dunizt 2003). Hipertrofik

yağ hücreleri insüline dirençlidir. Kilo kaybıyla birlikte yağ hücrelerinin boyutları küçülür ve insülin bağlanması artar. İnsülin reseptör sinyali düzelir bununla birlikte yemek sonrası insülin aracılı glikoz transportu artar. Obezlerde bozulmuş olan açlık hepatik glikoz çıktısı düzelir (Smith 1996).

İnsülin direncinin ve obezitenin Tip 2 DM' a nasıl dönüştüğü tam olarak belli değildir. Beta hücre yetersizliği, kronik hiperinsülinemiden yıllar sonra görülmektedir. Belirgin hiperglisemi için yağ dokusunun insüline karşı direnci önemli bir basamak olabilir. Çalışmalar obezitede insülin salgılanma örüntüsünün değiştiğini göstermiştir. İnsülin salınımindaki değişiklikler yalnızca insülinin metabolik hormon yönünü etkilemez. Aynı zamanda mitojenik faaliyetlerine de potansiyel aracılık yapar. Hızlı insülin salınımı, obezitede Tip 2 DM gelişmeden önce de bozuktur.

Obezitede insülin direncinin olası araçlarından biri de artmış serbest yağ asitleridir. Obezitede serbest yağ asidi düzeyleri artmıştır. Serbest yağ asidi insülinin uyardığı kaslardaki glikoz kullanımını inhibe eder, hepatik glikoz çıktısını artırır ve insülinin hepatik atımını inhibe eder. Karın boşluğunda bulunan (intra-abdominal) adipositlerde cilt altı yağ dokusuna göre lipolitik aktivitenin daha belirgin olması "intra-abdominal obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin olası nedeni serbest yağ asitleridir" görüşünü destekler.

Obezlerde insülin direncinin bir başka sebebi ise insülin reseptör etkinliği ile sayısının azalması ve postreseptör bozukluklardır. Yağ hücrelerinde GLUT₄ glikoz taşıyıcılarının sayı ve etkinliğindeki bozukluk insülinin uyardığı kastaki glikoz transportunda gözlenen sorunlardan biridir. Bozulmuş glikojen sentezi, insülin direncinin glikojen sentetazı inhibe etmesine bağlı olarak gelişebilir. Obezlerin adipositlerinde artan TNF-alfa (Tümör nekrozis faktör-alfa) insülin direncindeki araçlarından bir diğeridir (Smith 1996).

Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glikoz alımına direnç, glikoz intolerans, hiperinsülinemi, azalmış HDL kolesterol, artmış VLDL kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, birlikteliğinde iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulgular bütününe 'Sendrom X' olarak adlandırmıştır. O dönemde bu tablo içine şişmanlık ve şişmanlık türleri alınmamıştır (Özbey ve Orhan 2003).

2.11. Diabetes Mellitusun Etkileri

DM' nin komplikasyonları, akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır:

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar nonketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları:

I. Mikrovasküler

- Nefropati
- Göz hastalıkları

Retinopati (proliferatif/nonproliferatif)

Makuler Ödem

- Nöropati

Duyusal ve motor (mono ve polinöropati)

Otonomik

II. Makrovasküler

- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

III. Diğerleri

- Gastrointestinal (diare, gastroparezi)
- Genitoüriner (üropati/ seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik bulgular
- Enfeksiyon
- Glokom
- Katarakt
- Periferik damar hastalığı

Diabetes mellituslu hastaların, dokularında ve organlarında işlevsel, biyokimyasal ve morfolojik birtakım değişiklikler oluşur. Akut dönemde meydana gelen metabolik etkiler, yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta öldürücü olabilir. Fakat bugün için en önemli sorun, daha önce bahsedildiği üzere, uzun sürede oluşan büyük ve küçük damarların hastalığıdır ki buna 'kronik vasküler sendrom' da

denilmektedir. Diyabetik mikroanjiopatik değişiklikler, diyabetik metabolik bozukluklarla hızlanmış ateroskleroz tablosudur demek yanlış değildir. Buna karşılık diyabetik mikroanjiopatik değişimler, genelde diyabete özgüdür. Tespit edildiğinde diyabetin varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır (The DECODE Study Group 1999, Tüzün ve ark 2004).

Göz

1. Diyabetik retinopati (vazo proliferatif ve makülopatik)
2. Vitreus kanaması
3. Oküler kas felci
4. Rubeozisiritis
5. Katarakt
6. Glokom

Böbrek

1. İnterkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson)
2. Kronik böbrek yetersizliği
3. Kronik pyelonefritis
4. Renal papiller nekroz
5. Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon

Periferik sinir ve merkezi sinir sistemi

1. Somatik Diyabetik nöropati
2. Diyabetik inmeler
3. Otonom Diyabetik nöropatisi

Kardiovasküler

1. Diyabetik kardiyomiyopati
2. İskemik kalp hastalıkları
3. Diyabetik periferik arter hastalığı
4. Diyabetik arterial organ beslenme bozukluğu

Deri ve bağ dokusu

1. Granulomaannulare
2. Necrobiosislipoidicadiabeticorum
3. Xantomadiabeticorum
4. Fronkuloz ve mikotik enfeksiyonları

Gebelik

1. İri bebek gelişimi insidansında artış
2. Gebelikte miad gecikmesi
3. Konjenital defekt (bebekte)
4. Neonatal ölüm değerlerinde artış ve neonatal hipoglisemi (Yenigün 2001)

2.12. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları, Tip 2 DM için bozulmuş glikoz toleransı (IGT) döneminde başlar. IGT döneminde makrovasküler komplikasyonlar görülmemekle birlikte koroner kalp hastalığı için önemli risk faktörleri olan hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve HDL-kolesterol düzeyinin düşük olması sık görülmektedir. İşte bu nedenlerle makrovasküler komplikasyonlar oluşabilmektedir. Makrovasküler komplikasyonları açısından ise erkek kadın ayrımı yoktur (Hatemi 1988, ADA 1989, Erdoğan 1997, Yenigün 1997).

2.13. Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabette mortalite nedeni, başta koroner arter hastalığı olmak üzere (KAH) kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabetik kadınlarda KAH riski yükselmekte, non-diyabetik erkeklere yaklaşmaktadır (Swislockive ark 1989, Kaplan ve Weidmann 1993, Bağrıaçık 1997).

2.14. Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar, diyabetli hastalarda normal popülasyona oranla daha sık gözlenir, daha yaygın lezyonlar oluşturur ve daha ağır seyreder. Diyabette trombosit agregasyon yani trombosit kümeleşmesi yeteneği artmıştır. Fibrinojenin yarı ömrü diyabetli hastalarda kısalmıştır. Fakat fibrinojen düzeyinin yüksektir. Bu durum karaciğerde fibrinojen üretiminin artışı ile açıklanabilir. Ancak nedeni tam olarak bilinmemektedir. Yüksek fibrinojen düzeyleri trombozun artmasına sebep olabilir, plazma viskozitesini yükseltir, eritrositlerin kümeleşmesini arttırarak küçük dolaşımı güçleştirebilir. Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir. Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler

olaylar da sorgulanmalıdır. İyi metabolik kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Tedavide kümeleşme karşıtı araçlardan faydalanılabilir (Bağrıaçık 1997, Heller ve ark 1998).

2.15. Periferik Damar Hastalığı

Arterioskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin iç tabakasını tutarak lümen daraltan makrovasküler bir hastalıktır (Yenigün 1997). Sıklığı yaşla orantılı olarak artmaktadır. Makroanjiopatinin ortaya çıkışını diyabet hastalığı daha da hızlandırır. Normalde erkeklerde arterioskleroz kadınlara oranla daha ilerleyicidir ve sık olarak görülmektedir. Ancak diyabet hastalarında her iki cinste de aynı sıklıkta görülür. Orta ve büyük arterleri tutan arterioskleroz yanında, diyabetik hastalarda ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diyabete hastır, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden tıkaçıcı bir arterittir. Küçük arterleri tuttuğu için lokal kangrenlere yol açabilir.

Diyabetin sebep olduğu veya oluşumunu hızlandırdığı periferik arter hastalığının, klinikte en sık karşılaşılan şekli diyabetik ayakdır. Bu olay ortopedi kliniklerinde nontravmatik alt üyelerin kesilmesinin yaklaşık % 50' i nedenidir (Bağrıaçık 1997).

2.16. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin süresi uzadıkça özellikle genetik yatkınlığı olası kişilerde kapillerpermeabilite artışı, kapiller bazal membran kalınlaşması, kan vizkositesinde ve akışında artış, trombosit fonksiyonlarında ise bozulma gözlemlenmektedir. Bu değişimlerin sonucunda kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), dokularda iskemik hasar ve mikro trombosit oluşumu görülebilir. Yüksek HbA1c düzeyleri ve kronik hiperglisemi bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar. Mikrovasküler komplikasyonlar, diyabetik nöropati, nefropati ve retinopatidir (Deckert 1992, Bağrıaçık 1997). Dünyada yaklaşık 151 milyon Diabetes Mellitus (DM) hastası vardır. Bunların yaklaşık % 97' si Tip 2 DM' dir (USRDS 2000).

2.17.1. Diyabetik nefropati

En az beş yıl diyabeti olan hastalarda, arteriyel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinürinin yani idrarda protein varlığı, başka bir nedene de bağlı değilse, diyabetik nefropati olarak değerlendirilmektedir (Mogensen 1996). Diyabetik nefropati (DN), diğer böbrek hastalıkları olmadan diyabetli bir hastada sürekli idrar albümin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg fazla albümin atılımıdır. DN, artan sayıda hastada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. ABD’ de son dönem böbrek yetmezliklerinin (SDBY) % 40’ ını DN oluşturmaktadır (Foggensteiner ve ark 2000). Tip 1 ve Tip 2 DM’ da böbrek lezyonlarının patolojisi benzer olmakla birlikte Tip 1 DM’da nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyüktür. Genellikle hipertansiyon (HT) ve kardiovasküler hastalıklar (KVH), nefropati geliştikten sonra oluşur (Mogensen ve Cristenson 1983). Başarılı bir pankreas nakli sonrasında Tip 1 DM’ li hastalarda kan glikozu normal seviyeye getirildikten 10-15 yıl sonra nefropati durumunun gerilediği görülmüştür. Tip 2 DM’ de ise hipergliseminin yanında HT, hiperkolesterolemi, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)’ nün artması önemlidir. Dalla ve arkadaşları, mikroalbuminüri tip 2 diyabet hastalarının 1/3 ünde karakteristik glomerülopati bulunurken 1/3 ünde normal böbrek yapısı bulunduğunu ifade etmektedirler (Dalla ve ark 2000).

	Dakikada	24 Saatte
Normoalbuminüri	<20 mikogram	<30miligram
Mikroalbuminüri	20-200mikogram	30-300miligram
Makroalbuminüri	>200mikogram	>300miligram

Tablo 3 : İdrarda Albumin Atımı

Nefropati gelişimi 5 aşamada olur;

- 1.Glomerüler hiperfiltrasyon evresi
2. Sessiz evre (albüminin normal olduğu evre)
- 3.Nefropati başlangıç evresi (mikroalbuminüri evresi)
4. Klinik nefropati (makroalbuminüri evresi)
5. Son dönem böbrek yetmezliği evresi (SDBY)

Diyabetin erken tanısında mikroalbüminüri testi kullanılır. 3 yöntemle mikroalbüminüri değerlendirilebilir;

1. 3-4 saatlik idrar biriktirilerek albümin ölçülebilir,
2. 24 saatlik idrar toplanır ve kreatinin ile birlikte değerlendirilir veya
3. Günün herhangi bir zamanındaki spot idrarda albümin/kreatinin oranı hesaplanır.

2.17.2. Diyabetik nöropati

Diyabetin süresi ve hiperglisemi ile yakın ilişki içindedir. Diyabetik nöropatiler için farklı özellikleri dikkate alınarak farklı sınıflamalar yapılmıştır. En sık kabul gören sınıflama;

1. Simetrik polinöropati
2. Fokal ve multifokal nöropati
3. Mikst nöropati şeklindedir.

En sık görülen nöropati, periferik simetrik sensöryel polinöropatidir. Özellikle alt ekstremiteleri etkiler ve çoğunlukla görülen belirtiler uyuşma, karıncalanma, özellikle geceleri artan yanmalardır.

Hipergliseminin sonucunda sorbitol yolu daha fazla işler ve hücre içinde sorbitol birikmesine neden olur. Bu sorbitol gibi polioll olan myoinositolün ise sinir hücrelerinin dışına çıkar. Membran Na-K/ATPaz etkinliği azalır ve sinir iletimi yavaşlamaya başlar. Bunun yanında akson içindeki nörotransmitter, enzim gibi maddelerin de taşınımı yavaşlar. Nöropatinin başlangıç evresinde metabolik etmenler ön plandayken diyabetin süresi uzadıkça vasküler-iskemik bozukluk da devreye girmektedir.

2.17.3. Diyabetik retinopati

Diyabetin gözdeki etkisi diyabetik retinopatinin ilk defa 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanması ile başlar (Davidson 1991). Diyabet, gözyaşı yapımında ve kornea hassasiyetinde azalma, epitelial keratopati, gecikmiş yara iyileşmesi, katarakt, kornea endotelial değişiklikleri gibi komplikasyonların yanı sıra, makula ödemi ve iskemisinden, vitre hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanına kadar uzanan değişik patolojilere yol açabilmektedir, insüline bağımlı diyabetik annelerin çocuklarında optik atrofi de gözlemlenmiştir (Davidson 1991). Dolayısıyla, diyabetik

göz hastalığı oftalmolojinin tüm alt dallarını ve çeşitli yaş gruplarındaki insüline bağımlı ya da bağımsız tüm hastaları ilgilendirmektedir. Diyabet gözde; göz kapakları, konjonktiva, kornea, ekstraoküler kaslar, iris, lens ve retina olmak üzere hemen tüm oküler yapılarında komplikasyonlara neden olmaktadır. Komplikasyonlarının % 84' ü retina ile ilgilidir. Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük sebeplerindendir. Dünya nüfusunun resmi olarak % 1,5-2 sinde diyabet vardır. Türkiye' de tahmini rakam 2 milyon kişidir. Bu nüfusun % 25' inde herhangi bir seviyede DR mevcuttur. Wisconsin diyabetik retinopati epidemiyoloji çalışmasına göre başlangıçta retinopatisi olmayan Tip 1 Diyabeti olan hastaların on dört yıllık takipleri sonunda %96' sında retinopati geliştiği saptanmıştır (Klein ve ark 1998). Bir başka çalışmada ise ilk kontrollerinde retinopatisi olmayan tip 2 DM' li hastaların 6 yıllık takipleri sonunda % 41' inde retinopati geliştiği saptanmıştır (Stratton ve ark 2001).

Çeşitli biyokimyasal mekanizmalar glukoz metabolizmasını değiştirerek diyabetik retinopatinin gelişmesi ve ilerlemesine sebep olmaktadır. Uzun süren hiperglisemi varlığında retinadaki aldoz redüktaz enzimatik (sorbitol yolu) veya proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu metabolik anomaliler oluşmaktadır (Robert 1991).

2.18. Diyabetik Retinopati Patogenezi

Diyabetik retinopatinin patogenezinin temelinde yatan olay mikroanjiopatidir. Öncelikli olarak arterioller, kapiller ve venüllerde tutulum görülür ancak hastalık ilerledikçe daha büyük damarlarda da tutulum olabilir. Retinopati tablosunda hem mikrovasküler tıkanıklığa hem de mikrovasküler sızıntıya ait bulgular gözlenir. Mikrovasküler tıkanıklıkta; kapiller endotelial bazal membran kalınlaşması, kapiller endotel ve perisit hücre hasarı ile endotelial proliferasyon, azalmış oksijen transportu, trombosit yapışkanlığı ve kümelenmesinde artış gibi süreçler sorumludur. Diyabet hastalığında DR gelişiminde rolü olduğu bilinen bazı metabolik yollar mevcuttur. Bu yollar artmış oksidatif stres, protein kinaz-C aktivasyonu, enzimatik olmayan glikolizasyon, poliyol yolu ve artmış nitrik oksit seviyesidir (Aiello 2002, Jakus ve Rietbrock 2004).

Aldoz redüktaz polyol yolundaki anahtar enzimdir. Aldoz redüktaz adlı enzim hücre içinde biriken yüksek konsantrasyondaki glikoz moleküllerini alkol moleküllerine çevirir (sorbitol, galaktitol). Bu moleküller osmotik etki ile hücrede su toplanmasına ve hücre hasarına neden olurlar. DM' de retinal perisitler ve Schwann hücrelerinde aldoz redüktazın yüksek konsantrasyonlarda olduğunun gösterilmesi DR ve nöropati gelişiminde aldoz redüktaza bağlı hasarın sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (Levent ve Özay 2002). Nonenzimatik glikozilasyonda ise şeker molekülleri reaktif moleküllere kovalent şekilde bağlanıp proteinlerin, nükleik asitlerin ve makrofaj gibi hücrelerin fonksiyonlarında değişikliğe neden olmaktadır (Levent ve Özay 2002).

Oksidatif stres ile azalmış oksijen transportu sonucu gelişen hipoksi de kapiller endotelyal hasar yaratan diğer bir faktördür (Levent ve Özay 2002). Hiperglisemi bazal membran kalınlaşmasını, yeni damar oluşumunu kolaylaştırır (Antonetti ve ark 2006).

Kapillerleri çevreleyen ve damar duvarının yapısal bütünlüğünü sağlayan perisit hücrelerinin hiperglisemi durumunda fonksiyonları bozulur. Damar duvar bütünlüğünün bozulması ve kapiller dilatasyon mikroanevrizma oluşumuna neden olur. Hiperglisemi bazal membran kalınlaşmasını, endotelyal hücre proliferasyonunu yani yeni damar oluşumunu kolaylaştırır (Antonetti ve ark 2006).

Mikrovasküler tıkanma sonucu oluşan retinal hipoksi ve iskemi sonucu yeterli beslenemeyen retina, beslenemeyen bölgeleri kanlandırabilmek için normalde mevcut olmayan yeni damarlar (neovaskülarizasyon) oluşturur. Neovaskülarizasyonun başlaması ile proliferatif evreye geçilmiş olur (Antonetti ve ark 2006). DM, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının bozulmasına, retinada damar hasarlanmasına ve iç kan retina bariyerinin bozulmasına yol açar. Bunun sonucunda iskemi gelişir ve vasküler geçirgenlik artar. DR temel olarak retina metabolizması ve vasküler destek arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Kan içeriği retinaya yönelerek retinal ödem, sert eksuda, yüzeysel ve/veya intraretinal hemoraji şeklinde bulguları oluşturmaktadır (Ciulla ve ark 2003).

2.18.1. Nonproliferatif diyabetik retinopatide patogenezi

Hipergliseminin DR gelişimi ve ilerlemesi için ana risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Retina, glukozun hücre içine taşınması için insüline gerek duyulmayan az sayıdaki birkaç dokudan biridir. İnsülin yerine, glukozun retina hücrelerine girmesini glucose-transporter-1 (GLUT-1) molekülü kolaylaştırmaktadır. Hiperglisemi, sorbitol yolağı, protein kinaz-C aktivasyonu, serbest radikal formasyonu (oksidatif stress) ve NADH eksilmesi yoluyla hücre içinde yüksek glukoz düzeylerine yol açar. NADH eksikliği hücre içinde bir 'yalancı hipoksi' durumuna yol açmaktadır (Ciulla ve ark 2003).

Hipergliseminin bir diğer etkisi ise, proteinlerin non-enzimatik glikasyonu sonucunda ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşumudur. Diyabetik retinada ileri glikolizasyon son ürünlerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu ürünler artmış oksidatif strese ve hücre ölümüne yol açarlar. Başlangıç DR' nin erken dönemlerinde dejenere oldukları bilinen perisitler, ileri glikolizasyon son ürün reseptörleri salınımını arttırmaları. Bu nedenle ileri glikolizasyon son ürünlerinin olumsuz ve zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler (Ciulla ve ark 2003).

Nonproliferatif diyabetik retinopati, oftalmoskopik olarak mikroanevrizmalar, intraretinalhemoraji ve vazodilatasyon gibi vasküler lezyonların görülmesiyle değerlendirilir ve derecelendirilir (Antonetti ve ark 2006). Kapiller tıkanıklık ilerleyici NPDR' nin karakteristik elementi olabilir. Histopatolojik çalışmalar DR' de glial hücrelerin damar duvarına doğru göç ederek lümeni tıkadığını ortaya koymaktadır (Campochiaro ve Hackett 2003).

2.18.2. Proliferatif diyabetik retinopatide patogenezi

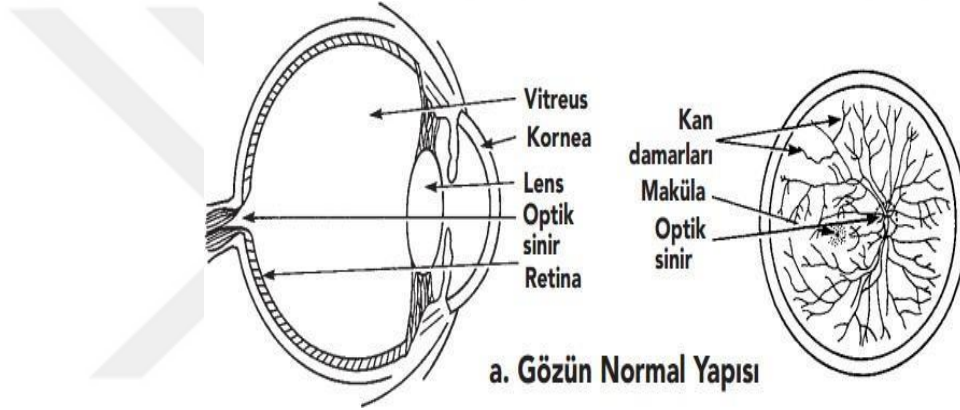
Proliferatif diyabetik retinopati, şiddetli NPDR' de görülen kapiller tıkanıklık ve retinadaki hipoksiyi düzeltmek için ortaya çıktığı düşünülen optik diskin, retinanın ve/veya irisin neovaskülarizasyonudur (Campochiaro ve Hackett 2003, Fong ve ark 2004).

2.19. NonProliferatif Diabetik Retinopati (NPDR)

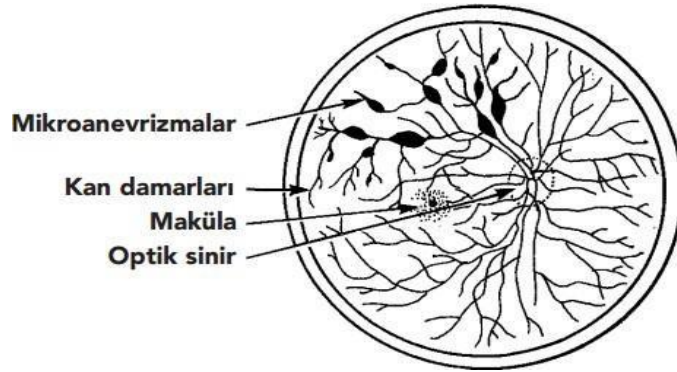
Lezyonların ağırlığına göre hafif, orta, ağır ve şiddetli olmak üzere klinik olarak dört alt başlık içinde değerlendirilir.

a- Hafif NPDR

Retinopatinin başlangıç evresidir. Mikroanevrizmaların görüldüğü dönemdir. Diyabetik hastalarda perisit hücrelerindeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir (Ashton 1963, Lobo ve ark 2004).



Şekil 1: Gözün normal yapısı.



Şekil 2: Mikroanevrizmalar

b- Orta NPDR

Mikroanevrizmalar ve retinalhemoraji sayısı artmıştır. Yumuşak yangısal ödem sıvısı, venöz boğumlanmalar ve intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) görülmeye başlamıştır.

c- Ağır NPDR

Mikroanevrizmalar, hemorajiler, venöz değişiklikler, İRMA tabloya hakimdir. Yumuşak yangısal ödem sıvıları da saptanır. Hemorajiler ve mikroanevrizmalar tüm retinal alanda saptanabilir seviyededir.

d- Şiddetli NPDR

Ağır NPDR' nin daha yaygın ve daha yoğun şeklidir. Yaygın arterioler tıkanıklıklar, yumuşak yangısal ödem sıvısı, venöz değişiklikler ve özellikle İRMA yoğunluğu ve genişliğinde artış görülür.

2.20. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

Retina yüzeyinde yeni damar oluşumu gözlenir. Bununla birlikte fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile belgindir. PDR tanısı koyabilmek için retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumunun ve fibröz doku proliferasyonunun olması şarttır.

a- Erken PDR

Retinal yeni damarlanmalar ve minimal fibröz doku proliferasyonu ile özdeşleşmiştir.

b- Yüksek Riskli PDR

Yeni damarlanmalar vitreusa doğru ilerlemiştir. Beraberindeki fibröz doku belirginleşmiştir. Bunlara preretinal ve vitre içi kanamalar eşlik eder.

Nonproliferatif Evre
1. Perisit hücresi değişimleri → mikroanevrizmalar
2. Bazal membran kalınlaşması → geçirgenlik artışı
3. Arteriyolerhyalinozis → arteriyol lümeninde daralma
4. Venüldilatasyon ve tortüozite değişimleri
5. Retina komplikasyonları → sert eksudalar, mikrohemoraji
6. Maküla değişimleri → maküla ödemi, iskemikmakülopati
7. Vasküler değişimler → kapiller tıkanma
8. Retina komplikasyonları → yumuşak eksudalar

9. İnraretinalmikrovasküler anormallikler (İRMA)
Proliferatif Evre
1. Vasküler değişimler → neovaskularizasyon 2. Hemorajiler → preretinal, intravitreal 3. Retina dekolmanı (traksiyona bağlı)

Tablo 4 :Diyabetik retinopatide evrelere göre oluşan değişiklikler



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamız, 30-81 yaşları arasında toplam 53 Tip 2 DM hastası ile 26-68 yaşları arasında hiçbir şikâyeti ve bulgusu olmayan toplam 27 kontrol üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 07.03.2014 tarih ve 2014-618 sayılı kararı ile Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı alındı.

Hasta grubu Meram Tıp Fakültesi Endokronoloji ve Göz Hastalıkları polikliniğine, rutin kontrolüne gelen, sözlü ve yazılı onamı alınan gönüllü hastalardan oluşturuldu. DM tanısı Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre konuldu (açlık kan glukozu ≥ 126 mg/dL, HbA_{1c} \geq %6.5, OGTT 2. saatinde veya randomize plazma glukozu ≥ 200 mg/dL). DR sınıflaması ve derecelendirilmesi ise ETDRS kriterlerine göre yapıldı (lit).

Hastanın kontrol için polikliniğe geldiği gün acil renal sorun, kardiyovasküler olaylar, inme, kontrolsüz hipertansiyon, herhangi bir enfeksiyöz hastalığı düşündürür şikayetlerinin ve muayene bulgularının bulunması, acil tıbbi (interstisyel hastalığa bağlı solunum yetmezliği gibi) durum bulunması halinde hasta çalışmaya alınmadı. Hastalarda dahil edilmeme kriterleri, koroner arter hastalığı varlığı, periferel vasküler hastalık, mevcut enfeksiyon hastalığı, tromboembolik olay, göze ait diğer durumlar (glokom, retinal venöz oklüzyon gibi) olarak belirlendi. DM hastalarında, aşikar proteinürisi olan vakalar (proteinüri, >300 mg/gün) çalışmaya alınmadı. Hastaların, klinik ve demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ilaç kullanımı, sigara alışkanlığı, kilo, boy gibi) kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), kg/m² olarak hesaplandı (Tablo 5.).

Kontrol grubu olarak çeşitli nedenlerle (ailede diyabet varlığı, görme kusuru gibi) Meram Tıp Fakültesi Endokronoloji ve Göz hastalıkları polikliniğine başvuran ve fizik muayene ve tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmayan vakalar dahil edildi.

	Diyabet Grubu (n= 53)	Kontrol Grubu (n= 27)	P değeri
Yaş	55.5±10.9	45.6±11.6	<0.05
Cinsiyet (E/K)	26/27	16/11	>0.05
VKİ (kg/m ²)	29.7±5.2	25.8±3.2	<0.05
Sigara (+/-)	8/45	2/25	>0.05
Hastalık süresi (yıl)	15.5±8.2	-	
İnsülin kullanımı (+/-)	41/12	-	
Retinopati (+/-)	36/17	-	

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubuna ait Demografik Özellikler

3.1.1. Kullanılan cihazlar, kitler ve kimyasallar

- Santrifüj (Hettich Rotofix 32)
- Vortex (Welp)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler
- Shaker (DPC marka)
- -80°C derin dondurucu (New Brunswick U570 Premium)
- Etüv (Nüve marka)
- Otomatik ELISA okuyucusu ve yıkayıcısı (Biotek, ELx50 marka)
- Afamin kiti (CloudClone Corp. Houston, TX USA, katalog no: Sec284-Hu)

3.2. Yöntem

3.2.1. Kan örneklerinin alınması

Diabetes mellitus hastalarında rutin poliklinik kontrollerinde glukoz, HbA_{1c}, hemogram, hsCRP, sedimentasyon, lipid paneli gibi tetkikler istenmektedir. Kontrol grubu ise; Endokronoloji ve Göz hastalıkları polikliniğine başvuran ve yapılan tetkik ve muayenesinde bir patoloji saptanamayan ve sabah laboratuvar istemi olan vakalardan oluşturuldu. Vaka ve kontrol grubundan çalışma amacıyla ilave kan alınmadı. Bir gece açlığı takiben sabah aç karnına kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alındı ve pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örneklerinden rutin poliklinik istemi olan parametreler aynı gün içerisinde çalışıldı. Serum afamin düzeyleri için ayrılan örnekler -80° C de çalışma gününe kadar saklandı.

3.2.2. Afamin alışılması

Serum afamin düzeyi, sandviç immunassay (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışan kit kullanılarak ölçüldü. Testin alışma Şekli ve prensibi kısaca Őu Őekildedir; konsantrasyonu 200 ng/mL stok standarttan dilüsyon ile diğer standartlar hazırlandı (100; 50; 25; 12.5; 6.25; 3.2 ng/mL). Serum numunelerine, 1000 kat dilüsyon uygulandı (nce 1:10 sonra 1:100 dilüsyon). Human afamin antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 100'er μL konulduktan sonra üzeri kapatılarak 37° C' de 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamındaki sıvı yıkama yapılmadan uzaklaştırıldı. Sonrasında her bir kuyucuğa 100' er μL Detection reagent A eklendi. zeri kapatılarak 37° C' de 1 saat boyunca inkübasyona alındı. Tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandıktan sonra 100'er μL Detection reagent B eklenip, üzeri kapatılarak karanlık ortamda ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 5'er kez yıkama işlemi uygulandı. 90 μL substrat solüsyonu eklendikten 20 dakika sonra, her bir kuyucuğa 50'er μL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar afamin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Çalışmada standart dilüenti kr olarak kullanıldı. Kr absorbansından tüm standart ve numune absorbansları çıkartıldı. Standart afamin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin afamin konsantrasyonları ng/mL cinsinden hesaplandı. Kit fynde belirtilen ölçüm aralığı 3.2-200 ng/mL idi. Çalışma sonunda tüm katılımcılara ait serum afamin konsantrasyonlarının ölçüm aralığı içinde olduğu görüldü.

3.2.3. Rutin biyokimyasal parametrelerin çalışılması

Serum glukoz, yüksek dansiteli lipoprotein (high-density lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (low-density lipoprotein (LDL) ve total kolesterol, trigliserit ve fruktozamin seviyeleri; spektrofotometrik yöntemle enzimatik metot ile ölçüm yapan ticari kitler kullanılarak Abbot Architect 16000 cihazında kantitatif olarak ölçüldü. HbA₁C, tam otomatik yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) Tosoh HLC-723 G8 (Tosoh Corp., Tokyo, Japonya) cihazında belirlendi.

3.2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS 15.0). Çalışma gruplarına ait verilerin normal dağılıma uygunluk analizleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapıldı. Çalışmamızda gruplara ait normal dağılıma uyan sonuçlar $X \pm SD$ olarak, uymayanlar ise median (minimum-maksimum) olarak verildi. Normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız t testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler için ise non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyon için Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda, her iki gruba ait yaş ve VKİ açısından gruplar arasında fark tespit edilirken (<0.05), cinsiyet ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (>0.05) (Tablo 5). DM hasta grubunda yeni tanı alan hasta bulunmamaktadır. Bu hastalara ait hastalık süresi, insülin kullanımı ve retinopati varlığına ait bilgiler Tablo 5’ te gösterilmiştir. Çalışmamızda, DM ve kontrol grubuna ait elde edilen biyokimyasal parametre sonuçları Tablo 6’ da verilmiştir.

	DM Grubu (n= 53)	Kontrol Grubu (n= 27)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	208.4±94.0	102.9±13.3	<0.05
Fruktozamin (µmol/L)	298.1±64.2	206.1±19.1	<0.05
HbA _{1c} (%)	9.6±2.5	5.5±0.5	<0.05
Trigliserit (mg/dL)	151.9±55.9	112.2±46.7	<0.05
Total kolesterol (mg/dL)	193.3±38.7	186.9±29.1	>0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	116.5±30.9	114.6±29.2	>0.05
HDL kolesterol (mg/dL)	43.0±9.9	45.6±11.6	>0.05
LDL/HDL oranı	2.9±1.0	2.6±0.9	>0.05
Afamin (ng/mL)	128.3±42.4	75.5±33.4	<0.05

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarına ait Serum Örneklerinde Biyokimyasal Analiz Sonuçları Yüksek ve Düşük Dansiteli Lipoprotein (high and low-density lipoprotein (HDL, LDL))

Tablo 6' da görüldüğü gibi serum glukoz, fruktozamin, trigliserit, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ve afamin düzeyleri ile HbA₁C yüzdeleri normal dağılıma uymaktadır. Glukoz, fruktozamin ve HbA₁C düzeyleri DM grubunda beklenildiği gibi kontrol grubuna göre anlamlı yüksektir (<0.05). Ayrıca, DM grubunda serum lipid parametrelerinden yalnızca trigliserit düzeyleri anlamlı yüksek bulunurken (<0.05), diğer parametreler açısından fark saptanmadı (>0.05). Çalışmamızda, serum afamin düzeyleri DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu (<0.05). Tablo 5' te belirtildiği gibi DM ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Yapılan logistik regresyon analizinde, DM grubunda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olarak bulunan serum glukoz, fruktozamin ve afamin düzeyleri ile HbA₁C yüzdelerinin yaştan bağımsız olduğu görüldü (p>0.05).

Çalışmamıza dahil edilen 53 DM hastasının, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) yani erken tedavi diyabetik retinopati çalışma grubu kriterlerine göre 36 tanesinde retinopati varlığı tespit edildi (Tablo 5). Retinopatisi olan hastaların var olan patolojilerine ait retinopati tipine göre incelendiğinde 19 tanesinin proliferatif ve 17 tanesinin ise nonproliferatif retinopatiye sahip olduğu görüldü. Bu hastalardaki biyokimyasal ve klinik değerlendirmelere ait sonuçlar Tablo 7' de gösterilmiştir.

	PDR (n=19)	NPDR (n=17)	DR olmayan DM (n=17)	P ^a değeri
Yaş (yıl)	58.6±5.6 ^c	60.4±9.3 ^d	47.5±12.6	<0.05
Hastalık süre (yıl)	20.4±6.5 ^{b,c}	15.5±4.4 ^d	9.2±8.3	<0.05
Cinsiyet (E/K)	11/8	8/9	7/10	>0.05
Glukoz (mg/dL)	238.2±100.0 ^c	229.1±93.9 ^d	154.3±63.6	<0.05
Fruktozamin (µmol/L)	321.1±77.8	292.6±38.0	278.0±63.8	>0.05
HbA1c (%)	9.7±2.7	9.5±2.1	9.6±2.7	>0.05
Trigliserit (mg/dL)	135.5±62.9	159.7±51.7	168.7±44.9	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)	193.5±46.9	195.5±33.6	190.2±32.8	>0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	118.9±36.4	116.9±24.9	112.2±31.5	>0.05
HDL kolesterol (mg/dL)	42.7±9.8	42.4±9.1	44.4±11.8	>0.05
LDL/HDL oranı	2.9±1.0	2.9±0.8	2.8±1.2	>0.05
Afamin (ng/mL)	155.1±21.2 ^c	146.9±25.3 ^d	79.5±30.5	<0.05

Tablo 7: Proliferatif, Nonproliferatif Retinopatisi Olan, Retinopatisi Olmayan DM hastaları ile Kontrol Grubu Hastalarına Ait Biyokimyasal Sonuçlar p^a ; gruplar arasındaki p değeri

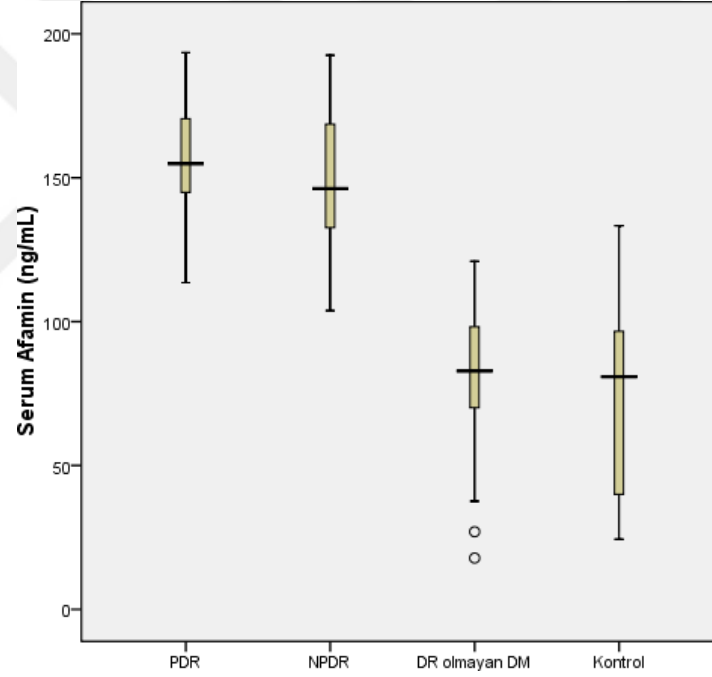
b; PDR ve NPDR arasındaki fark p<0.05,

c; Grup PDR ve DR olmayan DM arasındaki fark p<0.05,

d; NPDR ve DR olmayan DM arasındaki fark p<0.05

Diabetes mellitus (DM), Diabetik retinopati (DR), Proliferatif retinopatisi olan DM (PDR), Nonproliferatif retinopatisi olan DM (NPDR), Vücut kitle indeksi (VKİ), Yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein (High and low-density lipoprotein (HDL, LDL)

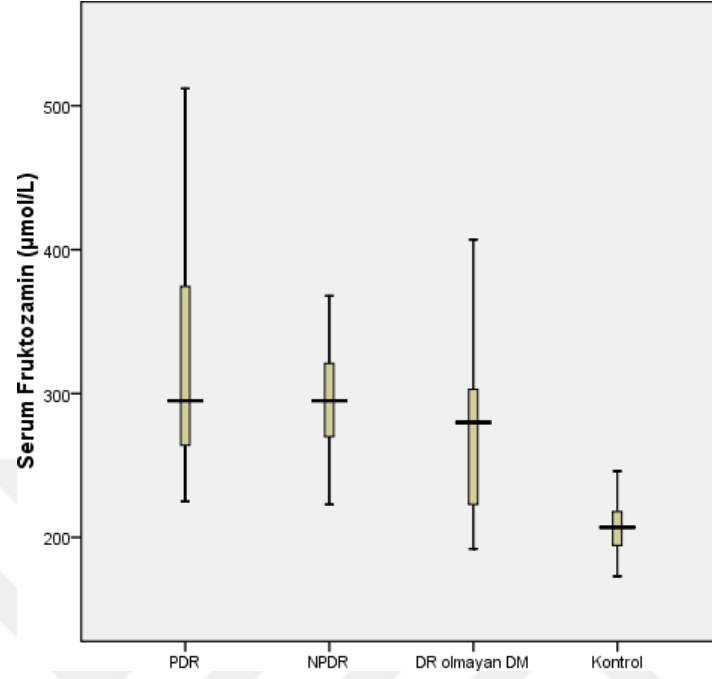
Tablo 7' de görüldüğü gibi DM hastaları, proliferatif, nonproliferatif ve retinopatisi olmayan hastalar olarak gruplara ayrıldığında, yaş, hastalık süresi, serum glukoz ve afamin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Ayrıca, cinsiyet, serum fruktozamin ve lipid profili bakımından karşılaştırılan üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Serum glukoz ve afamin düzeylerinin hem proliferatif hem de nonproliferatifretinopati gruplarında retinopatisi olmayan DM hastalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Yapılan tek yönlü kovaryans analizinde (ANCOVA), serum afamin düzey farklılıklarının yaştan ve hastalık süresinden bağımsız olduğu görüldü ($p>0.05$). Serum afamin düzeyleri açısından, proliferatif ile nonproliferatif retinopatisi olan DM hasta grupları arasında ve retinopatisi olmayan DM hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Figür 1).



Figür 1: Tüm gruplarda serum afamin düzeyleri. Diabetes mellitus (DM), Diabetik retinopati (DR), Proliferatif retinopatisi olan DM (PDR), Nonproliferatif retinopatisi olan DM (NPDR).

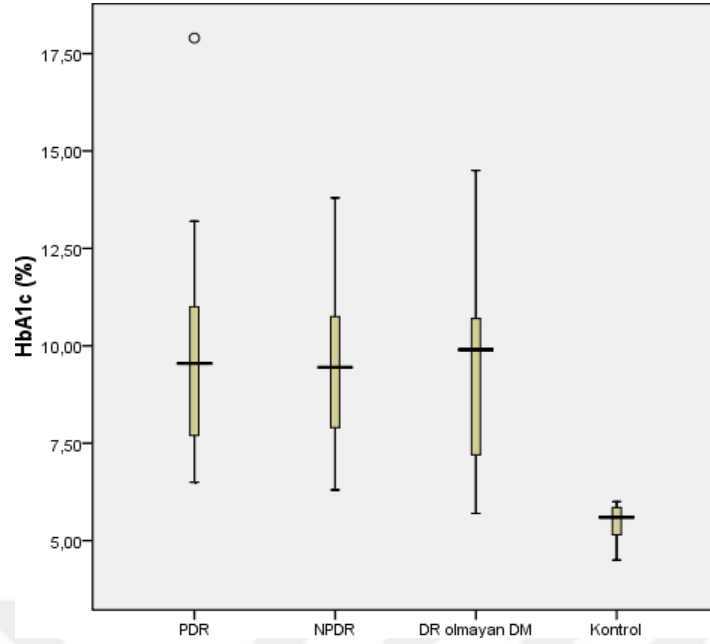
Serum fruktozamin düzeyleri açısından tüm katılımcılar değerlendirildiğinde, proliferatif, nonproliferatif ve retinopatisi olmayan DM hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanırken, DM hasta grupları retinopati varlığı ve tipine göre gruplara ayrıldığında anlamlı farkın olmadığı gözlemlendi (Figür 2). Yapılan tek yönlü kovaryans

analizinde, serum fruktozamin düzey farklılıklarının yaş ve hastalık süresinden bağımsız olduğu görüldü ($p>0.05$).



Figür 2: Tüm gruplarda serum fruktozamin düzeyleri. Diabetes mellitus (DM), Diabetik retinopati (DR), Proliferatif retinopatisi olan DM (PDR), Nonproliferatif retinopatisi olan DM (NPDR).

Çalışmamıza dahil edilen tüm katılımcılar HbA₁C yüzdeleri açısından değerlendirildiğinde, proliferatif, nonproliferatif ve retinopatisi olmayan DM hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanırken, DM hasta grupları retinopati varlığı ve tipine göre gruplara ayrıldığında anlamlı farkın olmadığı gözlemlendi (Figür 3). Yapılan tek yönlü kovaryans analizinde, HbA₁C düzey farklılıklarının yaştan ve hastalık süresinden bağımsız olduğu görüldü ($p>0.05$).

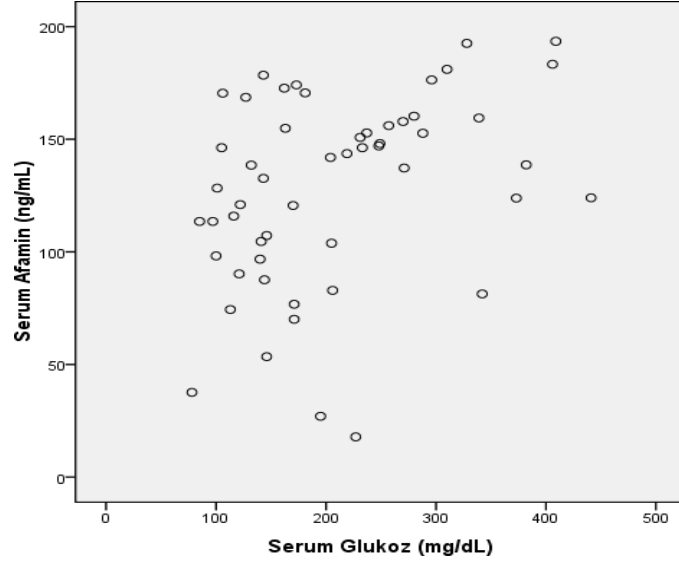


Figür 3: Tüm gruplarda HbA1c yüzdeleri. Diabetes mellitus (DM), Diabetik retinopati (DR), Proliferatif retinopatisi olan DM (PDR), Nonproliferatif retinopatisi olan DM (NPDR).

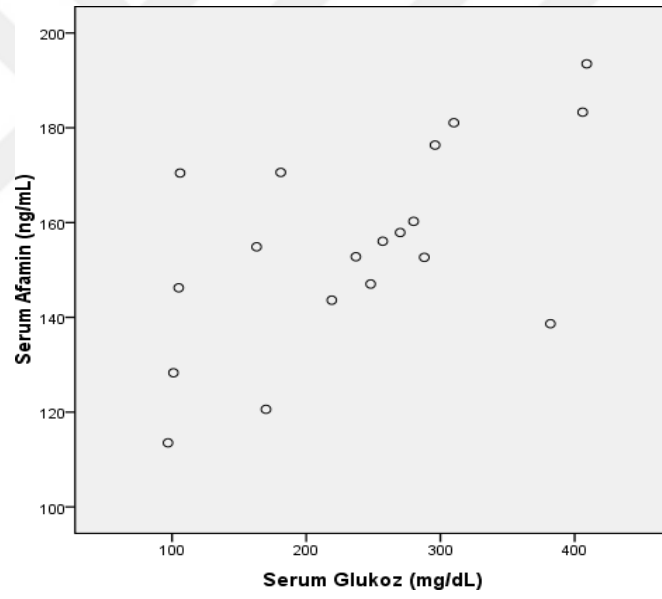
Diyabet grubundaki tüm hastalar dahil edildiğinde, yapılan korelasyon analizinde, serum afamin düzeyleri ile serum glukoz ($p= 0.007$, $r= 0.365$) (Figür 4), yaş ($p= 0.001$, $r= 0.454$) ve hastalık süresi ($p= 0.001$, $r= 0.469$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca serum fruktozamin seviyeleri ile HbA₁C ($p= 0.015$, $r= 0.340$), serum glukoz ($p= 0.000$, $r= 0.501$) ve hastalık süresi ($p= 0.023$, $r= 0.321$) arasında anlamlı korelasyonlar saptandı. Yalnız proliferatif retinopatisi olan DM hastaları dahil edildiğinde; serum afamin ve glukoz seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p= 0.008$, $r= 0.590$) (Figür 5). Ayrıca, serum fruktozamin ve glukoz seviyeleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($p= 0.014$, $r= 0.551$).

Yalnızca nonproliferatif retinopatisi olan DM hastaları dahil edildiğinde; serum fruktozamin ve glukoz seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p= 0.005$, $r= 0.653$). Yalnızca, retinopatisi olmayan DM hastaları dahil edildiğinde ise; serum afamin ile HDL kolesterol ($p= 0.028$, $r= -0.630$) arasında negatif ve LDL/HDL oran ($p= 0.015$, $r= 0.682$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca, aynı grupta serum fruktozamin ile HbA₁C ($p= 0.004$, $r= 0.655$) ve LDL/HDL oran ($p= 0.049$, $r= 0.577$) arasında korelasyon bulundu.

Kontrol grubunda ise serum fruktozamin ve glukoz arasında ($p= 0.002$, $r= 0.564$) anlamlı pozitif korelasyon saptandı.



Figür 4: Diabetes mellitus grubunda (n= 53) serum afamin ve glukoz değerleri arasındaki korelasyon ($p= 0.007$, $r= 0.365$).



Figür 5: Proliferatif retinopatisi olan diabetes mellitus grubunda (n=19) serum afamin ve glukoz değerleri arasındaki korelasyon ($p= 0.008$, $r= 0.590$).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, serum glukoz, fruktozamin, trigliserit ve afamin düzeyleri ile HbA₁C yüzdeleri DM hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. DM hasta grubunda retinopati varlığı ve tipi açısından bakıldığında; serum afamin ve glukoz seviyelerinin proliferatif ve nonproliferatif retinopatisi olan DM hastalarında retinopatisi olmayan DM hastalarına ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. Ancak, serum glukoz ve afamin seviyeleri açısından proliferatif ve nonproliferatif retinopatisi olan DM hasta grupları arasında fark bulunmadı. Ayrıca serum fruktozamin, lipid profili ve HbA₁C yüzdeleri açısından DM hastalarında retinopati varlığı ve tipine göre yapılan gruplarda fark bulunmadı.

Göz arkasında lokalize olan ışık duyarlı sinir tabakası olan retina, ince kan damarlarında besin ve oksijen ihtiyacını karşılayarak canlılığını korumaktadır. Hem Tip 1 hem de Tip 2 DM seyri sırasında vakaların yaklaşık dörtte birinde retinopati gelişebilmektedir (vanReyk ve ark 2003). DR, hastalarda görme keskinliğinde azalma ve hatta körlüğe yol açabilen bir durumdur. DR patogeneğinde, yüksek kan glukoz seviyeleri retinal kapillerleri zayıflatarak damardan çevre dokulara sızıntıya yol açtığı bilinmektedir. Damar dışına gerçekleşen kanamalar retina fizyolojisini bozan skar oluşumuna neden olur. Kan retinal bariyerin bozulmasına neden olan hiperglisemi sonucunda kan proteinlerinin damar dışına sızıntısı, makulanın şişmesine ve kalınlaşmasına yol açan makular ödeme de neden olmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın ayrıntılı moleküler süreci ve tanısal belirteçleri tam anlaşılammıştır (Stiti 2010, Ehrlich ve ark 2010, Crawford ve ark 2009).

Diyabetik retinopati ilişkili plazma proteinlerinin araştırıldığı bir çalışmada, tanıdan sonraki beş yıl içinde retinopati gelişimi olan DM hastaları ile tanıdan sonraki on yıl içinde retinopati gelişimi gerçekleşmeyen DM hastaları dahil edilmiştir. Proteomik analizle plazma proteinlerinin ifadeleri değerlendirildiğinde; inflamatuvar cevap ve koagülasyon ile ilişkili proteinlerde ifade değişimi saptanmıştır (Lu ve ark 2013).

Bu çalışmada diyabetik retinopati ile ilişkili bulunan proteinlerden bir kısmına ait literatür bilgisi bulunmaktadır. Örneğin; fibrinojen izoformları, antitrombin-III, haptoglobin, serum amiloid P komponenti, apolipoprotein A-1, fibronektin, laminin, vitronektin, α -2 makroglobulin gibi belirteçler ile DR arasında ilişkinin gösterildiği literatür bilgileri mevcuttur. Afamin başlıca, karaciğerde sentez edilen albuminin aksine ileri derecede glikozillenen 75 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (Jerkovic ve ark. 2005, Kratzer ve ark.

2009). Afamin özellikle α ve γ tokoferol olmak üzere vitamin E formunu invitro ve invivo ortamlarda bağlamaktadır. Ayrıca bu iki formun izomerleri içinde bağlama bölgeleri içermektedir (Kratzer ve ark. 2009, Voegele ve ark. 2002).

Bununla birlikte; lösinden zengin α -2 glikoprotein, afamin, D vitamin bağlayan protein, gelsolin, sitokeratin 8, protein arjinin N-metil transferaz belirteçleri ile diyabetik retinopati ilişkisi ilk kez Lu ve ark (2013) tarafından ortaya konmuştur. Vitamin E bağlayıcı protein olan afaminin diyabetik retinopatili hastalarda azalan plazma konsantrasyonları ile ROS un uzaklaştırma kabiliyeti arasında negatif ilişki patogeneizde önemli olabileceği sonucuna varılmıştır (Lu ve ark. 2013).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Serum afamin seviyelerinin DM hastalarında kontrol gruba göre anlamlı olarak belirlendiği çalışmada, elde edilen veriler doğrultusunda afamin düzeylerinin belirlenmesinin DM' in diyagnoz, prognoz ve hastalık yönetimi gibi uygulamalara katkı sağlayabileceği öngörülmektedir. Ayrıca diyabetik retinopatinin değerlendirilmesinde farklı gruplar (proliferatif, nonproliferatif retinopatisi olan, retinopatisi olmayan DM hastaları) ile ilgili klinik ipuçları verebileceği düşünülmektedir. Afaminin diabetes mellitus ve diyabetik retinopati tanısındaki rolü, bu hastaların takibi kapsamındaki katkısını belirlemek için daha fazla ve geniş kapsamlı ileri araştırmalar önerilir.



7. KAYNAKLAR

- Aiello, L. P. (2002). The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol*, 47 Suppl 2, S263-9.
- Altuntaş, Y. (2001). Diabetes mellitusun tanımı, tanısı ve sınıflaması. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2.baskı. İstanbul: *Nobel tıp kitabevi*, p51-8.
- American Diabetes Association. (1989). Role of cardiovascular risk factor in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes care*, 12, (573-579).
- American Diabetes Association. (2005). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 27 (Suppl.1), s37-S42.
- Antonetti, D. A., Barber, A. J., Bronson, S. K. et al. (2006). Diabeticretinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*, 55(9), 2401-11.
- Asakawa, H., Tokunaga, K., Kawakami, F. (2000). Elevation of fibrinogen and thrombin-antithrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus patients with retinopathy and nephropathy. *J Diabetes Complications*, 14(3), 121-6.
- Ashton, N. (1963). Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Br J Ophthalmol*, 47(9), 521-38. doi: 10.1136/bjo.47.9.521.
- Bağrıaçık, N. (1997). 'Tanı Komplikasyonlara yaklaşım ve tedavi konsensüs el kitabı'. *Nova Nordisk diyabet servisi yayınları* İstanbul.
- Bağrıaçık, N. (1998). Diyabet ve tedavisi. Nurettin Uycan Basım sanayi 1988. 44. Tüzün, M.: Diyabet ayak ve tedavisi *Asya TıpYayınevi*, İzmir 2-6, 12-24,
- Barcelona, P. F., Luna, J. D., Chiabrando, G. A., Juarez, C. P., Bhutto, I. A., et al. (2010). Immunohistochemical localization of low density lipoprotein receptor-related protein 1 and alpha (2)-Macroglobulin in retinal and choroidal tissue of proliferative retinopathies. *Exp Eye Res*, 91(2), 264-72. doi: 10.1016/j.exer. 05.017. Epub Jun 1.
- Büyükdevrim, S., Yılmaz, M. T., Satman, İ., Dinçoğlu, N., Karşıdağ, K., et al. (1996). Diyabetolojiye Giriş, Laboratuvar ve klinik tanı kriterlerinin standardizasyonu.
- Campochiaro, P. A., & Hackett, S. F. (2003). Ocular neovascularization: a valuable model system. *Oncogene*, 22(42), 6537–6548. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206773>.
- Casaroli Marano, R. P., Preissner, K. T., Vilaró, S. (1995). Fibronectin, laminin, vitronectin and the receptors at newly-formed capillaries in proliferative diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 60(1), 5-17.
- Cecil Textbook of Medicine. (2000). 21st edition. W.B.Saunders Company; 2000, ISBN:0-7216-7995-1, p: 1263-1283.
- Ciulla, T. A., Amador, A. G., & Zinman, B. (2003). Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes care*, 26(9), 2653-2664.
- Cogan, D. G., Toussaint, D., Kuwabara, T. (1961). Retinal vascular patterns, diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 66(3), 366-78.
- Crawford, T. N., Alfaro, D. V. 3rd, Kerrison, J. B., Jablon, E. P. (2009). Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev*, 5(1), 8-13.
- Dalla Vestra, M., Saller, A., Bortoloso, E., Mauer, M., & Fioretto, P. (2000). Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes & metabolism*, 26 Suppl 4, 8-14.
- Davidson, J. K. (1991). Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease, *Thime Medical Puplichers*, p: 427-444.
- Deckert, T., kofeod-Enoveoldsen A., Norgorad K. et al. (1992). Microalbuminuria: implication for micro and macrovascular disease. *Diabetes care*, 15 : (1181-1191).
- Deguchi, Y1., Maeno, T., Saishin, Y., Hori, Y., Shiba, T., Takahashi, M. (2011) Relevance of the serum apolipoprotein ratio to diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 55(2): 128-31.
- American Diabetes Association (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 35 Suppl 1(Suppl 1), S64-S71. <https://doi.org/10.2337/dc12-s064>
- Ehrlich, R., Harris, A., Ciulla, T. A., Kheradiya, N., Winston, D. M., et al. (2010). Diabetic macularoedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathologica l process. *Acta Ophthalmol*, (3), 279-91.
- Elder, G. E., Mayne, E. E., Daly, J. G., Kennedy, A. L., Hadden, D. R., et al. (1980). Antithrombin III activity and other coagulation changes in proliferative diabetic retinopathy. *Haemostasis*, 9(5), 288-96.
- Engerman, R. L. (1989). Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*; 38(10):1203-6.
- Erdoğan, G. (1997). Diabetes Mellitusun tedavisi 1.Baskı *Bilimsel Tıp Yayınevi* Ankara.
- Esser, P., Bresgen, M., Weller, M., Heimann, K., Wiedemann, P. (1994). The significance of vitronectin in proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 32(8), 477-81.
- Fong, D. S., Aiello, L., Gardner, T. W., King, G. L., Blankenship, et al., & American Diabetes Association (2004). Retinopathy in diabetes. *Diabetes care*, 27 Suppl 1, S84-S87.
- Frank, N. R. (1991). On thepathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 98(5), 58693.

- Franklin, S. S., Khan, S. A., Wong, N. D., Larson, M. G., & Levy, D. (1999). Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 100, 354-60.
- Friendwald, J. S. (1950). Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 33(8), 1199.
- Foggensteiner, L., Mulroy, S., & Firth, J. (2001). Management of diabetic nephropathy. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94(5), 210-217.
- Golay, A., Felber, J. P., Jequier, E., DeFronzo, R. A., Ferrannini, E. (1988). Metabolic basis of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diab Metab Rev*, 4, 727-47.
- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airle House classification. ETDRS report number 10. Early treatment diabetic retinopathy study research group. (1991). *Ophthalmology*, vol. 98, supplement 5, pp. 786-806.
- Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H. & Telo, S. (2005). Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi*, 10 (3), 117-122.
- Hatemi, H. (1996). Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*, 7, pp: 497-499.
- Hatemi, H. (1988). Diyabet komplikasyonları ve risk faktörleri Diabetes Mellitusun (ed. H. Hatemi) Alemdar Ofset *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları*, pp: 313-343.
- Heller, R. S., Clorke, P., Daly, H., Davis, I., McCulloch, D. K., et al. (1998). Group education for obese patients with type II DM, greater successes at less Cost. *Diabetes Medicine*, 5, 552-556.
- Henricsson, M., Nyström, L., Blohmé, G., Ostman, J., Kullberg, C. et al. (2003). The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes care*, 26(2), 349-354.
- Patel, P., Mirakhur, A., El-Magd, K. M., El-Matty, A. N., & Al-Ghafri, D. (2007). Type 2 Diabetes and its Characteristics during Ramadan in Dhahira Region, Oman. *Oman medical journal*, 22(3), 16-23.
- İmamoğlu, S. (2005). Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E İç Hastalıklar, *Nobel & Günes Tıp Kitabevi İstanbul*, pp: 692-719.
- Jakus, V., & Rietbrock, N. (2004). Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiological research*, 53(2), 131-142.
- Jerkovic, L., Voegelé, A. F., Chwatal, S., Kronenberg, F., Radcliffe, C. M., et al. (2005). Afamin is a novel human vitamin E-binding glycoprotein characterization and in vitro expression. *Journal of proteome research*, 4(3), 889-899.
- Kaplan, N. M., Weidmann, P. (1993). Introduction is hypertension a metabolic disease (editorial). *Am. Hearth J*, 125, 1485-7.
- Kawai, S., Nakajima, T., Hokari, S., Komoda, T., Kawai, K. (2002). Apolipoprotein A-I concentration in tears in diabetic retinopathy. *Ann Clin Biochem*, 39(Pt1), pp 56-61.
- King, H., Aubert, R. E., Herman, W. H. (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence numerical estimates, and projections. *Diabetes care*, 9, pp: 1414-1431.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., & Cruickshanks, K. J. (1994). The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 112(9), 1217-1228.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., & Cruickshanks, K. J. (1998). The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 105(10), 1801-1815.
- Kopelman, P. G., Dunitz, M. (2003). Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul.
- Kratzer, I., Bernhart, E., Wintersperger, A., Hammer, A., Walzl, S., et al. (2009). Afamin is synthesized by cerebrovascular endothelial cells and mediates alpha-tocopherol transport across an in vitro model of the blood-brain barrier. *Journal of neurochemistry*, 108(3), 707-718.
- Labovitz, HE. (1998). Diagnosis and classification of diabetes mellitus, In Labovitz HE, Ed. Therapy for diabetes mellitus and related disorders, *American Diabetes Association Clinical Education Series*, 3th edition, Virginia, 4-7.
- Levent, A., Özay Ö. (2002). Diabetik makula ödeminde medikal tedavi. *Ret-Vit*, 10, 203-208.
- Lobo, C. L., Bernardes, R. C., Figueira, J. P., de Abreu, J. R., & Cunha-Vaz, J. G. (2004). Three-year follow-up study of blood-retinal barrier and retinal thickness alterations in patients with type 2 diabetes mellitus and mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 122(2), 211-217.
- Lu, C. H., Lin, S. T., Chou, H. C., Lee, Y. R., Chan, H. L. (2013). Proteomic analysis of retinopathy-related plasma biomarkers in diabetic patients. *Arch Biochem Biophys*, 529(2), 146-56.
- Meeto, D., McGovern, P., Safadi, R. (2007). An epidemiological overview of diabetes across the world. *Br J Nurs*. Sep 13-27;16(16):1002-7.
- Mogensen, C. E., Cristenson, C. K., Vittingis, E. (1983). The stages in diabetic nephropathy. *Diabetes*, 32(Supp 12), 64-78.
- Mogensen, C. E. (1976). Progression of nephropathy in long term diabetics with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest*, 36, 383-8.
- Mogensen, C. E., Christensen, C. K., & Vittinghus, E. (1983). The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*, 32 Suppl 2, 64-78.

- Mullins, R. F., Russell, S. R., Anderson, D. H., Hageman, G. S. (2000). Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J*, 14(7), 835-46.
- Muraoka, K., Shimizu, K. (1984). Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 91(12), 1440-1446.
- Nakhoul, F. M., Marsh, S., Hochberg, I., Leibu, R., Miller, B. P., et al. (2000). Haptoglobin genotype as a risk factor for diabetic retinopathy. *JAMA*, 284(10), 1244-5.
- National Diabetes Data Group. (1979). Classification and Diagnosis of diabetes mellitus and categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28, 1039-57.
- Özbey, N., Orhan, Y. (2003). Diabetes Mellitus, Türkiye, pp: 69-70.
- Patz, A. (1982). Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 94(6), 715-43.
- Reaven, GM., Hollenbec, CB., Chen, Y-DI. (1989). Relationship between glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*, 32, 52-9.
- Robert, N. Frank. (1991). On the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Opht*, 98, 586-593.
- Ryan, S. (1989). (Editor), Retina. In: Davis MA. Proliferative diabetic retinopathy. St Louis: *CVMosby CO*, 367-402.
- Sağlam, G. (2009). Tip 2 diabet hastalarında farklı diyabet ve hipertansiyon tedavilerinin metabolik kontrol, mikroalbüminüri ve hipertansiyon üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Şefliği, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul.
- Satman, İ. (2001). Diyabetes mellitusun epidemiyolojisi. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diyabetes mellitus. 2.inci baskı. İstanbul: *Nobel tıp kitabevi*, pp 69- 84.
- Shaw, J., Zimmet, P. (2002). Epidemiology of type 2 diabetes an increasing problem, also in dialysis units. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: *Science Press*, pp: 21- 30.
- Smith, S. R.(1996). Obesity: The endocrinology of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 25(4), pp: 921-942.
- Stitt, A. W. (2010). AGEs and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51(10), 4867-74.
- Stratton, I. M., Kohner, E. M., Aldington, S. J., Turner, R. C., Holman, R. R., et al. (2001). UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*, 44(2), 156-163.
- Swislocki, A. L. M., Hoffman, B. B., Reavan, G. M. (1989). Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens*, 2, 419-23.
- The DECODE Study Group. (1999). Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The Lancet*, 354, 617-621.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1976). Preliminary report on effects of photo coagulation therapy. *Amj Ophthalmol*, 81, 1.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1978). Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*, 85, 82.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997). Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20 (Suppl.1), 1183-97.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1998). American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 21 [Suppl. 2], B1-B167.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1999). Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 22(Suppl.1), (pp 5-19).
- Tüzün, M., Yılmaz, C., Kabalak, T. (2004). Endokrinoloji El Kitabı, 3. baskı. *İzmir Güven Kitabevi*, pp: 609-700.
- US Renal Data System. USRDS (2000). Annual Report, National Institutes of Health, *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. Bethesda, MD.
- vanReyk, D. M., Gillies, M. C., Davies, M. J. (2003). The retina: oxidative stress and diabetes. *Redox Rep*, 8(4), 187-92.
- Voegelé, A. F., Jerković, L., Wellenzohn, B., Eller, P., Kronenberg, F. et al. (2002). Characterization of the vitamin E-binding properties of human plasma afamin. *Biochemistry*, 41(49), 14532-14538.
- Warram, J. H., Krolewski, W. C. (2005). Epidemiology of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: *Lippincott Williams&Wilkins*, M, 341-54.
- Warran, J. H., Rich, S. S., Krolewski, A. S. (1994). Epidemiology and genetics of diabetes mellitus in: Diabetes Mellitus, Kahn CR WeirGc: Ed *Phyiledelphia Lea & Febiger*, pp: 201-205.
- World Health Organization. WHO StudyGroup. (1985). Diabetes Mellitus. Geneva. *Tech Rep Ser*, 727, 1-113.

- Yenigün, M. (2001). Diabetik makroanjiopati (diabetik makrovasküler hastalık) Her yönüyle Diabetes Mellitus adlı kitabından Editör: Yenigün M. *Nobel Tıp Kitabevi*, İstanbul, s: 315.
- Yenigün, M. (1997). Kardiyovasküler Diyabet İÜ Basımevi ve film merkezi. İstanbul 126-128, 144-148. Yılmaz, M.T. (1997). Editörden Galenos. *Aylık Sağlık Meslek Dergisi*, 1, 3, 1997.
- Yılmaz, M. T. (1996). Tip 1 diyabetin otoimmün patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi* 7, pp: 51



8. EKLER

EK 1 Etik Kurul Kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 37

Toplantı Tarihi: 07-03-2014

Karar Sayısı:2014/618:Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Aysun TOKER' in “**Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Afamin Seviyelerinin Araştırılması**” başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 03.03.2014 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Aysun TOKER' in sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
Başkan