



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK RETİNOPATİSİ OLAN HASTALARDA TOTAL ANTİOKSİDANT
STATUS VE TOTAL OKSİDANT STATUS DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SİBEL ÇETİN

DÜZCE-2022



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK RETİNOPATİSİ OLAN HASTALARDA TOTAL ANTİOKSİDANT
STATUS VE TOTAL OKSİDANT STATUS DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SİBEL ÇETİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ATTİLA ÖNMEZ

DÜZCE-2022

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Attila ÖNMEZ'e

Uzmanlık eğitimime bilgi, beceri ve tecrübeleri ile katkı sağlayan ve emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Onur EŞBAH, Prof. Dr. Tansu SAV, Doç. Dr. Serkan TORUN, Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ, Dr. Öğr. Üyesi Kürşad ÖNEÇ, Dr. Öğr. Üyesi Salih TOKMAK ve Doç. Dr. Türkay AKBAŞ'a,

Asistanlık dönemim ve tez hazırlanma sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen, her zaman yardımına koşan kıymetli arkadaşlarım Hale Tuğba YEL, Şeyma ÖZDEMİR AYTEKİN, Cevher Burcu ÇANGA ve Aykut ADIYAMAN'a,

Asistanlığım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim Esra SEÇKİN ve Emel YILMAZ KAYA'ya, araştırma görevim boyunca beraber çalışma şansına nail olduğum asistan arkadaşlarıma, Diyaliz Ünitesi, Gündüz Tedavi Ünitesi, Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesi ekibine, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Hayatımın tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim kocaman aileme,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Sibel ÇETİN

2022, DÜZCE

ÖZET

DİYABETİK RETİNOPATİSİ OLAN HASTALARDA TOTAL ANTIÖKSİDANT STATUS VE TOTAL OKSİDANT STATUS DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Diyabetik retinopati, diyabetin en yaygın görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Retinopatinin patogenezinde birçok mekanizma tanımlanmıştır. Oksidatif stres diyabetik retinopati gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada oksidatif stresin belirteçleri olarak total antioksidant status (TAS), total oksidant status (TOS) ve oksidatif stres indexi (OSi) düzeylerinin diyabetik retinopati patogenezindeki rolünü, retinopati erken tanı ve tedavisindeki yerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Göz Hastalıkları polikliniğine Mayıs 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran 18-75 yaş arası diyabetik retinopatisi olan 30 hasta, diyabetik olup retinopatisi olmayan 34 hasta ve bilinen kronik hastalık tanısı olmayan sağlıklı 32 kontrol grubu dahil edildi. Hastaların demografik verileri muayene sırasında kaydedildi. Katılımcılar göz hastalıkları polikliniğinde Optik Koherens Tomografi (OCT) kullanılarak tarandı. Hemogram ve biyokimyasal parametreler için yazılı ya da elektronik kayıtlara geçen hastaların rutin poliklinik kontrollerindeki sonuçlarından yararlanıldı. TAS, TOS ölçümleri MINDRAY-BS400 marka cihazda RelAssay Diagnostosics marka ticari kitlere kalibrasyon-kontrol işlemlerinden sonra kolorimetrik yöntemle analiz edildi. Sonuçlar TAS mmol/L, TOS µmol/L cinsinden verildi. TOS/TAS oranı ile OSi değeri hesaplandı. Elde edilen tüm veriler SPSS 26.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 96 hasta kabul edilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, medeni durum, vücut kitle indexi, bel ve kalça çevresi benzer izlendi. Diyabet süresi, HbA1C, açlık kan şekeri, proteinüri ve trigliserid düzeyleri diyabetik retinopatisi olan grupta yüksek saptandı. TOS ölçümleri, retinopatisi olan grupta ortalama $8.11 \pm 2.87 \mu\text{mol/L}$, retinopatisi olmayan grupta $5.72 \pm 1.44 \mu\text{mol/L}$ ve kontrol grubunda $4.69 \pm 1.40 \mu\text{mol/L}$ ile en düşük kontrol grubunda saptanırken retinopatili hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p:0.000$). TAS, kontrol grubunda $1.26 \pm 0.20 \text{ mmol/L}$ ile anlamlı yüksek, diyabetik hasta grubunda düşük saptandı. Retinopatisi olan grupta $1.09 \pm 0.171 \text{ mmol/L}$, retinopatisi olmayan grupta $1.16 \pm 0.18 \text{ mmol/L}$ olarak düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.139$). OSİ değeri DRP'li grupta 0.76 ± 0.29 bulundu ve TOS değeri ile uyumlu olup yüksek saptandı ($p:0.000$). TOS ve OSİ düzeyleriyle Açlık kan şekeri, HbA1C, TSH, trigliserid arasında pozitif yönde korelasyon izlendi. Diyabetik retinopatiyi öngörmek için yapılan multivariate logistik regresyon analizinde diyabet süresi, toplam insülin dozu ve diüretik kullanımının olması, TOS ve OSİ düzeylerinin yüksek olması diyabetik retinopati için bağımsız bir risk olarak saptamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda diyabetik vakalar ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasıyla; TAS seviyelerindeki düşüklüğün diyabetin kendisi ile yakın ilişkili olduğu ancak retinopatiyi göstermede yetersiz kaldığını gösterilmiştir. TOS ve OSİ ölçümleri diyabetik retinopati gelişimini ön görmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stresin diyabetik retinopati etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. TOS ve OSİ düzeylerinin kalorimetrik ölçümleri diyabetik retinopati erken tanısı, tedavisi ve takibine katkı sağlayabilir. Ancak bu alanda daha büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: diyabetik retinopati, oksidatif stres, TAS, TOS, OSİ

ABSTRACT

INVESTIGATION OF TOTAL ANTIOXIDANT STATUS AND TOTAL OXIDANT STATUS LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

Purpose: DRP is the most common microvascular complication of diabetes. Many mechanisms have been described in the pathogenesis of retinopathy. Oxidative stress plays an important role in the development of DRP. In this study, we aimed to investigate the role of TAS, TOS and OSI levels, as markers of oxidative stress, in the pathogenesis of diabetic retinopathy and their role in the early diagnosis and treatment of retinopathy.

Materials and Methods: Thirty patients with diabetic retinopathy between the ages of 18-75, 34 patients with diabetes but no retinopathy, and 32 healthy control groups without a known chronic disease were included, who applied to the Internal Medicine and Ophthalmology outpatient clinic of Düzce University Faculty of Medicine between May 2021 and December 2021. Demographic data of the patients were recorded during the examination. All patients and healthy controls were screened for retinopathy using Optical Coherence Tomography (OCT) in the Ophthalmology Outpatient Clinic. For hemogram and biochemical parameters, the results of the patients who were recorded in written or electronic records in their routine outpatient clinic controls were used. TAS and TOS measurements were analyzed by colorimetric method after calibration-control procedures on RelAssay Diagnostics brand commercial kits in MINDRAY-BS400 brand device. Results are given in TAS mmol/L, TOS μ mol/L. TOS/TAS ratio and OSI value were calculated. All obtained data were evaluated using SPSS 26.0 statistical package program.

Results: A total of 96 patients were included in the study. Gender distribution, marital status, BMI, waist and hip circumferences were similar between the groups. DM duration, HbA1C, FPS, Proteinuria and TG levels were found to be

higher in the group with DRP. While TOS measurements were found to be the lowest in the control group with a mean of $8.11 \pm 2.87 \mu\text{mol/L}$ in the group with DRP, 5.72 ± 1.44 in the group without DRP, and $4.69 \pm 1.40 \mu\text{mol/L}$ in the control group, it was statistically significant in the patient group with DRP. found high. TAS was found to be significantly higher with $1.26 \pm 0.20 \text{ mmol/L}$ in the control group and low in the diabetic patient group. $1.09 \pm 0.171 \text{ mmol/L}$ in the group with retinopathy, $1.16 \pm$ in the group with DM without retinopathy. It was found to be low as 0.18 mmol/L , but it was not found to be statistically significant. The OSI value was found to be 0.76 ± 0.29 in the group with DRP and was found to be high, consistent with the TOS value. A positive correlation was observed between TOS and OSI levels and FPS, HbA1C, TSH, and TG. In the multivariate logistic regression analysis performed to predict DRP, total insulin dose, use of bolus insulin and diuretics, and high TOS and OSI levels were determined as an independent risk for diabetic retinopathy.

Conclusion: In our study, by comparing diabetic cases and healthy control groups; It has been shown that low TAS levels are closely related to diabetes itself, but it is insufficient to show retinopathy. TOS and OSI measurements have high sensitivity and specificity in predicting the development of diabetic retinopathy. Disruption of the balance between oxidant and antioxidant, oxidative stress has been shown to play an important role in the etiopathogenesis of diabetic retinopathy. Calorimetric measurements of TOS and OSI levels may contribute to the early diagnosis, treatment and follow-up of diabetic retinopathy. However, further prospective studies are needed in this area.

Key words: diabetic retinopathy, oxidative stress, TAS, TOS, OSI

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanımı ve tarihçesi.....	3
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3 DM semptomları ve tanı kriterleri.....	4
2.1.4 Sınıflandırma.....	6
2.2 Diyabetik Retinopati.....	15
2.2.2 DRP sınıflaması.....	18
2.2.3 DRP takip ve tedavisi.....	21
2.3.3 Total antioksidant status (TAS).....	25
2.3.4 Total oksidant status (TOS).....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1 Çalışma Grubu.....	27
3.2 Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplama.....	28
3.3 İstatiksel Analiz.....	28
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	45
6.SONUÇ.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCORD: The Action To Control Cardiovascular Risk In Diabetes

ACE-İ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ADA: American Diabetes Association

AGE: İleri Glikolizasyon Ürünleri

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokerleri

AST: Aspartat Aminotransferaz,

CURES: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial Research Group

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diyabetes Mellitus

DME: Diyabetik Maküla Ödemi

DPP4İ: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

DRP: Diyabetik Retinopati

ETDRS: Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu

FFA: Fundus Floresein Anjiografi

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glumatil Transferaz

GLP-1A: Glucagon Like Peptid Reseptör Agonists

GLUT4: Glikoz Transport Protein 4

Hba1c: Glikozillenmiş Hemogloblin A1c

HDL: High Density Lipoprotein

HHD: Hiperglisemik Hiperosmolar Durum

IDF: The International Diabetes Federation
IGF: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
IL: İnterlökin
IR: İnsülin Direnci
IRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anormallik
LALES: The Los Angeles Latino Eye Study
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LDL: Low Density Lipoprotein
MDA: Malondealdehit
NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO: Nitrik Oksit
NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
OAD: Oral Antidiyabetik İlaçlar
OCT: Optik Koherens Tomografi
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
OSİ: Oksidatif Stress İndeksi
PAH: Periferik Arter Hastalığı
PDRP: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PG: Plazma Glikozu
RNS: Reaktif Nitrojen Türleri
ROC: Receiver Operating Characteristic
ROS: Reaktif Oksijen Türevleri
SGLT: SGLT-2: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2
SOD: Süperoksit Dismutaz
T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus
TAS: Total Antioksidant Status
TG: Trigliserit
TGF B : Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
TOS: Total Oksidant Status
TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

UKPDS: UK Prospective Diabetes Study:

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kronik hiperglisemi patogenezi (30).....	8
Şekil 2. Diyabetik retinopati patogenezi.....	17
Şekil 3. Proliferatif ve Nonproliferatif DRP görüntüleri.....	20
Şekil 4. Çalışma grupları arasında TAS düzeylerinin karşılaştırıldığı box-plot grafiği.....	37
Şekil 5. Çalışma grupları arasında TOS düzeylerinin karşılaştırıldığı box-plot grafiği.....	37
Şekil 6. Kontrol ve hasta gruplarında TAS ve Açlık kan şekeri saçılım ve korelasyon grafiği.....	40
Şekil 7. Diyabetik retinopati grubunda TAS ROC eğrisi analizi.....	40
Şekil 8. Kontrol ve hasta gruplarında TOS ve GFR saçılım ve korelasyon grafiği.....	41
Şekil 9. Kontrol ve hasta gruplarında TAS ve HbA1C saçılım ve korelasyon grafiği.....	41
Şekil 10. Diyabetik retinopati grubunda TOS ROC eğrisi analizi.....	42
Şekil 11. Diyabetik retinopati grubunda OSİ ROC eğrisi analizi.....	43

TABLÖLAR

Tablo 1. DM tanı kriterleri.....	5
Tablo 2. ADA Oftalmolojik muayene programı(5).....	21
Tablo 3. Reaktif Oksijen Türleri (79).....	23
Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	30
Tablo 5. Retinopatisi Olan ve Olmayan Diyabetik Hastalarda Eşlik Eden Hastalıklar.....	31
Tablo 6. DRP'si Olan ve Olmayan Hastalarda Antidiyabetik ve Ek ilaç Kullanımı.....	33
Tablo 7. Çalışma Gruplarının Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	35
Tablo 8. Gruplar Arası Çalışma Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 9. Proliferatif DRP ve Nonproliferatif DRP'li hastalarda parametrelerin değerlendirilmesi.....	38
Tablo 10. DM'li hastaların nefropati ve nöropati durumuna göre parametrelerin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 11. DRP' yi öngörmek için bakılan laboratuvar değerleri ve karakteristik özelliklerin tekli ve çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi.....	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) insülin hormon sekresyonunun ve etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır (1). Özellikle son yıllarda DM prevelansında artış görülmektedir. Bu durum DM'nin küresel bir halk sağlığı yükü olduğunu kanıtlamaktadır. DM'li hastalarda diğer metabolik anormalliklerle sinerji halinde olan kronik hiperglisemi, çeşitli organ sistemlerinde hasara yol açarak, sakat bırakan ve yaşamı tehdit eden sağlık komplikasyonlarının gelişmesine yol açabilir (2).

Diyabetin kronik komplikasyonlarından olan diyabetik retinopati (DRP) hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilmekte ve her 10 kişiden birinde körlüğe kadar ilerlemesi beklenmektedir. DRP; diyabetin geri dönüşü olmayan retina hasarını tetikleyen ilerleyici ve çoğunlukla asemptomatik bir komplikasyondur (3). Etkilenen hastalar için ölümcül bir hastalık olmamasına rağmen duygusal sıkıntılar, günlük işlevselliklerinde azalmayla birlikte yaşam kalitesinde düşme meydana getirir. Hem hastalar hem de sağlık hizmetleri açısından ekonomik yükü de fazladır (3).

DRP 'de fizyopatolojiden sorumlu olan temelde mikroanjiopatidir. Uzun süren hiperglisemik fazda ileri glikolizasyon ürünleri (AGE) ve oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller kapiller yatakta değişikliklere yol açar. Gelişen retinal iskemi inflamatuvar mediatörleri arttırırken, artmış olan damar permeabilitesi neticesinde görme keskinliğini azaltan diyabetik makular ödem gelişir (4). Retinal iskeminin devamı hâlinde sekonder neovasküler dokuların gelişimi ile DRP proliferatif faza girer. Fibroblastik aktivite sonucu gelişen preretinal proliferatif fibrotik membranlar neovasküler membranlar ile beraber traksiyonel retina dekolmanına ve son evre olan burn-out evreye ilerler, görme duyusu kaybedilir. Retinopati tedavisinde kullanılan uygulamalarla görme kaybı önlenabilir ancak görme keskinliği geri

döndürülemez. Bu nedenle retinopatinin erken saptanması son derece önemlidir (5).

Vücutta tüketilen oksijenin yan ürünleri olarak reaktif oksijen türevleri (ROS) üretilir. ROS üretimi metabolizmada antioksidan moleküllerle denge halindedir, dengenin oksidan tarafa kayması oksidatif stresi oluşturur. Oksidatif strese maruz kalan retina hücrelerinde aşırı ROS birikimine bağlı mitekondriyal hasar, inflamasyon, lipid peroksidasyonu, hücrel apoptozis tetiklenir. Sonuç olarak retina hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir (6). Vücutta görev alan antioksidan ve oksidan moleküller birbirleri ile sinerjik etki göstermektedir. Ölçümlerin total olarak yapılması tek tek ölçülmesinden daha değerlidir.

Biz bu çalışmamızda diyabetik retinopatisi olan ve olmayan diyabetik hasta grubu ile non-diyabetik kontrol grubunda Total antioksidant status (TAS), total oksidant status (TOS) düzeylerini karşılaştırarak, bu biyobelirteçlerin diyabetik retinopati etyopatogenezindeki rolünü ve ileride diyabetik retinopati tedavisi, erken tanı yöntemi olarak kullanabilmesi için bir çalışma ortaya koymayı amaçlamaktayız.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı ve tarihçesi

Diyabetes Mellitus, insülin hormonunun plazma seviyesinde ya da etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucu kronik hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır (1). Kronik hiperglisemi tedavi edilmediğinde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara sebep olabilmektedir (2).

Diyabetin tarihçesi antik çağlara kadar uzanmaktadır. İlk olarak M.Ö. 16.yüzyılda Eski Mısır'da Ebers papirüslerinde çok idrara çıkan, aşırı susuzluk çeken ve bitki özleriyle tedavi edilen hastalar anlatılmıştır. M.Ö. 5. Yüzyılda ise Hintli bilim adamları 'bal gibi idrar' terimini kullanmış ve hastalığın zengin kastları etkilediğini pirinç, tahıl ve tatlı yiyeceklerle ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (7). M.S. 2. yüzyılda Kapadokyalı Araetus tarafından "eski Yunanca 'da "sifon" çok miktarda idrar yapımı anlamına gelen 'Diabetes' adı kullanılmıştır. 18.yüzyılda ise "Diabetes"sözcüğüne tatlı, ballı anlamı taşıyan "Mellitus" terimi William Cullen tarafından eklenmiştir (8). On dokuzuncu yüzyılda hastalığın gelişiminin karaciğerden olduğu düşünülse de Mering ve Minkowski 1889 da yaptıkları deneylerle pankeratektomi sonrası köpeklerde diyabet geliştiğini göstermiş ve pankreasın diyabet gelişimde esas organ olduğunu belirtmişlerdir. 1921' de Banting ve MacLeod tarafından insülin keşfedilmiş ve 1955 yılında ilk oral diyabetik olarak Tolbutamid kullanılmıştır. Günümüzde gelişen teknoloji ile insan fizyolojisine en yakın etkiyi gösteren

insülinler üretilmektedir (9) .

2.1.2. Epidemiyolojisi

Diyabet prevalansı günümüzde artarak devam etmekte ve küresel bir sorun oluşturmaktadır. DM 2017 'de dünya nüfusunun %8,8 ini etkilerken bu oranın 2045 yılında %9,9'a yükselmesi beklenmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) Diyabet Atlası'nın ilk yayınlandığı 2000 yılında diyabetli hasta sayısı 151 milyon olarak açıklanırken, 2009'da 285 milyona ve 2013'te 382 milyona yükselmiştir (10). IDF 2021 verilerine göre dünyada 537 milyon diyabetik hasta bulunurken bu rakamın 2030'da 643 milyon ve 2045' te 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabet tanılı yetişkinlerin büyük çoğunluğu orta ve düşük gelirli ülkelerde yaşarken, 2021 yılında diyabet ve diyabete bağlı sebeplerden 6,5 milyondan fazla ölüm gerçekleşmiştir (2).

Ülkemizde Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) 1997-1998 yılları arasında yaptığı çalışmada diyabet sıklığını %7,2 olarak bulmuştur. 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında bu oran %13,7 e yükselmiştir (11,12) . 2021 IDF verilerine göre ise Türkiye'de diyabet prevalansı %14,7 iken bu oranın 2045 yılında %17 'ye çıkması ve Türkiye'nin 2045 yılında en çok diyabetik hasta sayısına sahip ilk 10 ülkeden biri olması beklenmektedir (2) .

2.1.3 DM semptomları ve tanı kriterleri

DM'nin en yaygın semptomları olarak poliüri, polidipsi, noktüri, iştahsızlık veya polifaji, yorgunluk, bulanık görme, kilo kaybı, yara iyileşmesinde gecikmeler, impotans, kaşıntı ve inatçı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları gösterilebilir (13). Hızlı ilerleyen ve yüksek glikoz düzeyi ile seyreden Tip 1 DM hastalarında bu semptomlar sıklıkla gözlenirken, Tip 2 DM hastalarında ise

semptomların görülmesi yıllar sürebilir (14) .

DM tanısı klasik semptom ve komplikasyonlar varlığında kolaylıkla konulabilmektedir. DM tanı kriterleri aşikar DM olarak Tablo.1' de gösterilmiştir. Açlık kan şekeri (AKŞ), OGTT (oral glikoz tolerans testi), HbA1C (glikozillenmiş hemoglobin A1C) ve rastgele plazma glikozu (PG) ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Diyabet tanısı koymak için dört yöntemden biri kullanılabilir. İlk ölçümden sonra acil hiperglisemik ya da diyabetik durumlar dışında aynı ya da farklı bir yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları birbiriyle uymuyor ise sonucu sınır değer üstünde çıkan test tekrarlanır ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise diyabet tanısı konulur (15).

Tablo 1. DM tanı kriterleri

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BG	BAG+BGT
Glikolize hemoglobin	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)			
AKŞ (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.st PG (75 g glikoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları			
DM: Diyabetes Mellitus, AKŞ: Açlık kan şekeri, 2.st PG: 2. saat plazma glikozu, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı **Standardize metotlarla ölçülmelidir				

DM tanı ve takibinde başlıca laboratuvar testi plazma glikoz ölçümüdür, tanı kriteri olarak referans yöntem venöz plazmada glikoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. APG için en az 8 saat açlık gerekir. Rastgele plazma glikozu ise gıda alımına bağlı olmaksızın

günün herhangi bir saatinde ölçülebilir. Rastgele ölçümde 200mg/dl ve üzerindeki değerler, diyabet semptomları da eşlik ediyorsa DM tanısı koydurur (16). Diğer yöntemler ile aşikar diyabet tanısı alamamış hastalarda 8 saatlik açlık sonrası 75 gr glikoz ile standart OGTT yapılır. OGTT hem diyabet hem de prediyabet taramasında önemli role sahiptir. DM tanısı için kullanılan bir diğer tanı yöntemi HbA1c'dir. Minör hemoglobin bileşeni olan HbA1c; glikoz ve HbA' nın etkileşimi ile oluşan spesifik bir glikolize hemoglobindir. Eritrositlerin maruz kaldığı glikoz konsantrasyonu ile sürekli olarak oluşturulur. Bu nedenle HbA1c önceki 120 günlük kan glikoz düzeylerinin ağırlıklı ortalamasını vererek DM tanısı ve tedavisinde kullanılan önemli bir parametredir (17). HbA1c testi, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı tarafından onaylanmış ve Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Denemesi referans testiyle standardize edilmiş veya izlenebilir bir yöntem kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Eritrosit ömrünü değiştiren durumlarda (örneğin; eritropoetin kullanımı, hemolitik anemiler, hemoglobinopatiler), demir eksikliği anemisi, yakın dönemde yapılan kan transfüzyonu veya gebelikte tahlil metodolojisinden bağımsız olarak HbA1c sonuçları etkilendiği için tanıda diğer yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (18).

2.1.4 Sınıflandırma

Diyabetes Mellitus başlıca dört grupta incelenir. Tip 1 Diyabetes Mellitus, tip 2 Diyabetes Mellitus ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) primer; spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formlarıdır.

Tip 1 DM: Hastalarda mutlak insülin eksikliğine sebep olan β -hücre yıkımı vardır. Otoimmün T1DM ve idiyopatik T1DM olarak tiplendirilmektedir. Otoimmün T1DM önceleri "insüline bağımlı diyabet" veya "juvenil diyabet" olarak adlandırılmıştır ve bu form diyabetin %5-10' unu oluşturmaktadır.

Pankreas β -hücreleri hücresel aracılı otoimmünite ile yıkılmaktadır. Otoimmün belirteçler arasında adacık hücresi otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamik asid dekarboksilaz otoantikorlar, anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin otoantikorlar ve çinko taşıyıcıya karşı otoantikorlar bulunur. β hücre harabiyetinde birden fazla genetik faktör ve henüz tam olarak tanımlanamayan çevresel etmenler bulunmaktadır. β -hücre yıkım hızı çocuklarda hızlı seyrederken yetişkinlikte daha yavaş seyirlidir. İdiyopatik T1DM' de ise β hücre yıkımına sebep olacak otoimmün yıkımı gösteren bir kanıt yoktur. Kalıcı insülin eksikliği bulunan hastalarda diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkınlık vardır (19,20) .

Tip 2 DM: “İnsüline bağımlı olmayan diyabet” veya “yetişkin başlangıçlı diyabet” olarak adlandırılan bu tip diyabetin yaygın formudur ve tüm diyabetlilerin %90-95 'ini oluşturmaktadır. Hastalık göreceli olarak insülin salgısında azalma ve periferik insülin direnci nedeniyle insülinin beklenenden daha az etki göstermesiyle ortaya çıkar, β hücrelerinin otoimmün yıkımı gözlenmez. Güçlü genetik yatkınlık gösteren bu formda ailede genetik yoğunluk arttıkça risk de artar (21). Hiperglisemi yavaş seyirlidir, bu durum hiperglisemi semptomlarının uzun dönemde ortaya çıkmasına ve hastaların geç tanı almasına sebep olabilmektedir. Hastaların büyük bir kısmı fazla kilolu ya da obez olarak görülürken, normal vücut kitle indeksine (VKİ) sahip kişilerde ise abdominal yağlanma artışı gözlenmektedir (22). T2DM gelişme riski yaş, obezite ve düşük fiziksel aktivite ile artmaktadır. Gestasyonel DM, polikistik over sendromu, hipertansiyon veya hiperlipidemisi olan hastalarda görülme sıklığı daha yüksektir (23).

Gestasyonel DM: GDM, ilk kez gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde tespit edilen ve değişken şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan glikoz intolerans türü olarak tanımlanmaktadır (24). Normal bir gebelikte plasentadan salgılanan bazı diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi ile seyretmektedir. Gebelikte fizyolojik olarak meydana gelen pankreatik β -hücre hiperplazisinin, artan insülin ihtiyacını

karşılayacak yeterlilikte olmaması durumunda GDM gelişmektedir. Gebeliğin sonlanması ile düzelmesi beklenir (25).

Diğer Spesifik Diyabet Türleri: Bu diyabet formları arasında β -hücre fonksiyonunun genetik kusurları (örn; MODY), endokrinopatiler (örn; Cushing sendromu, akromegali, feokromasitoma), ekzokrin pankreas hastalıkları (örn; pankreatit, travma, cerrahi, tümörler, kistik fibrozis), ilaç veya kimyasal kaynaklı, insülin sekresyonunda ve insülin etkisindeki (örn. lipoatrofik diyabet) genetik kusurlar, diyabet ilişkili genetik sendromlar (örn. Down, Klinefelter, Turner sendromları), enfeksiyonlar (örn; konjenital kızamıkçık, cmv) ve otoimmün aracılı diyabetin nadir formları (örn. sert adam sendromu) gösterilebilir (26).

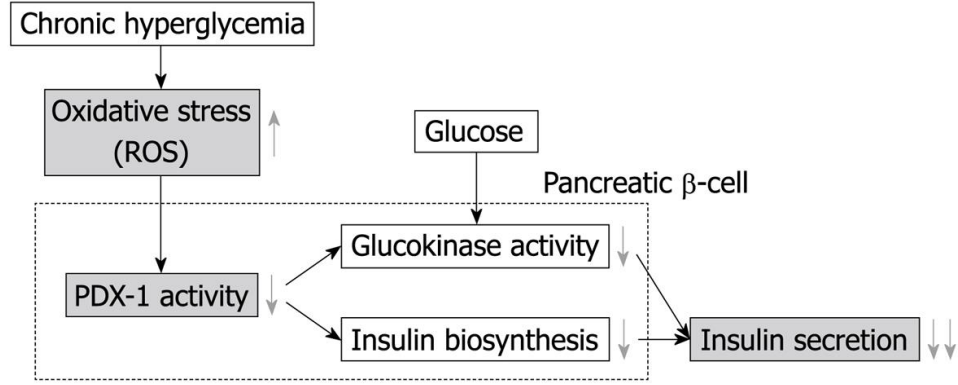
2.1.5 Tip 2 DM patofizyolojisi

Tip 2 DM başlıca karaciğer, kas ve yağ hücreleri gibi insülin hedef dokularında pankreas β -hücre disfonksiyonu ve insülin direncinin kombinasyonu ile ilişkilidir. Pankreastan insülin salgılanması normal olarak karaciğer tarafından glikoz çıkışını azaltır, iskelet kaslarına glikoz alımını artırır ve yağ dokudan yağ asidi salınımını baskılar. İnsülin direnci (IR), insülinin hedef hücrelerdeki metabolik yanıtının azalmasını ifade eder. İnsüline karşı duyarlılığın ve verilen yanıtın azalmasıyla bozulmuş glikoz ve lipid metabolizmasına sebep olur. IR oluşumunda insülin reseptör kaybı, genetik mutasyonlar, iskelet kasında mitekondriyal disfonksiyonlar, serbest yağ asitleri, tümör nekroz faktörleri, leptin, resistin ve adiponektin gibi sitokinlerin rol aldığı düşünülmektedir (27).

İnsülin yağ dokuda trigliseridlerin yağ asidi ve gliserole ayrışmasını sağlayan hormona duyarlı lipaz aktivitesini inhibe eder. IR durumunda bu hormon baskılanamadığı için serbest dolaşan yağ asidi miktarı artar (28). Artmış serbest yağ asitleri ve hiperglisemi yüksek miktarda reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) oluşumunu uyarak oksidatif strese

neden olur. Oksidatif stres durumunda pankreas β -hücre hücrelerinde, insülin geninin promotör aktivitesi (PDX-1 gen aktivitesi) ve mRNA ekspresyonun azaldığı böylelikle insülin gen ekspresyonunun inhibe edildiği gösterilmiştir (şekil 1). Ayrıca oksidatif stres; insülin salgı ve sekresyon yollarının inhibitör mekanizmalarında apoptozise neden olur, insülin reseptörünün ve insülin reseptör substratının fosforilasyonunu, fosfatidilinositol 3-kinazın aktivasyonunu ve glikoz transport protein 4'ün (GLUT4) plazma zarına translokasyonuna transportunu inhibe ederek IR gelişimine katkı sağlar (29,30).

Şekil 1. Kronik hiperglisemi patogenezi (30)



Normal pankreas β -hücreleri insülin etkisinde azalma olduğunda, insülin sekresyonunu veya β -hücre kütesini artırarak yanıt vermeye çalışır. β hücre disfonksiyonu T2DM'nin patogenezinde önemli bir bileşendir. Bozulmuş adacık hücre fonksiyonu, adacık α ve β hücreleri ile ilişkilidir. T2DM hastalarında adacık β hücrelerinin sayısı önemli ölçüde azalır ve α/β oranı artar. Ayrıca α hücrelerinin glikoz duyarlılığı azalır ve glukagon seviyelerini artırarak karaciğerden glikoz salınımına da neden olur (31). Glikoz toksisitesi ve lipotoksiste dahil olmak üzere bozulmuş β hücre fonksiyonundan çeşitli mekanizmaların sorumlu olduğu ve potansiyel olarak beta hücre kaybına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Fizyolojik olarak pankreas β hücrelerinden insülin ile birlikte amilin hormonu da salgılanmaktadır. İnsülin

direnci durumunda insülin sekresyonu ile birlikte amilin sekresyonu da artarak adacık hücrelerinde birikime ve zamanla β hücre disfonksiyonu ile diyabete sebep olmaktadır (32). İntestinal enteroendokrin hücrelerden salgılanarak, glikoz bağımlı pankreastan insülin salınımını stimüle eden inkretinlere karşı gelişen direnç durumunda da β hücre sekresyonunun bozulduğu düşünülmektedir (33).

T2DM kompleks bir metabolik hastalık olup gelişiminde rol oynayan çok sayıda çevresel ve genetik faktör bulunmaktadır. Aday gen ve genom boyu ilişkili çalışmalarda yatkınlık gösteren çok sayıda gen tanımlanmıştır (örn; pankreas hücrelerinde INS, PDX1, PPARGC1A, GLP1R, NR4A3, PARK2, PID1) (34).

2.1.6 Tip 2 DM tedavisi

T2DM tanısı konulduğunda ilk yapılması gereken tüm hastalara ve uygun olduklarında hasta yakınlarına, uzman bir sağlıkçı tarafından hedef kitleye uygun özel bir eğitim verilmelidir. Tedavinin temelini yaşam tarzı değişikliği oluşturmaktadır. Tıbbi beslenme eğitiminde amaç kan glikoz ve lipid düzeylerinin düşürülmesi ve diyabet komplikasyonlarının önlenmesidir (35). Hastanın önceki beslenme rutini göz önüne alınarak dengeli bir diyet uygulanmalıdır. Fiziksel olarak aktif bir yaşam insülin duyarlılığını artırarak kan glikozunu normal seviyede tutar, vücut yağını ve kan basıncını azaltır. Diyabetli bireylere haftada en az 3 güne yayılmış olarak 150 dakika ya da daha fazla orta ağırlıkta egzersiz yapılması ADA tarafından önerilmektedir. Kaliteli bir diyet ve egzersizin yanında, alkol tüketimi, sigara ve uyku alışkanlıkları gibi diğer önemli yaşam tarzı değişiklikleri de önerilmektedir (36).

Diyabet tedavisinde farmakolojik ilaç seçimi hastanın durumu, yaşı, komorbiditeleri, hastalık süresi, diyabet komplikasyonları ve hepsinden

önemlisi kişisel tercihlerine göre yapılmalıdır. İlaç seçiminde HBA1c için hedef aralığın %6,5 ila %7,5 (48-58 mmol/mol) olarak ayarlanması durumunda komplikasyonların en iyi şekilde önlendiği genel olarak kabul edilmektedir (37). Başlıca oral antidiyabetikler; İnsülin sekresyonunu arttıranlar (sulfonilüreler, glinidler), insülin duyarlılığını arttıranlar (biguanidler, tiyazolidinedionlar), glikoz emilimini inhibe edenler (alfa-glikozidaz enzim inhibitörleri), inkretin bazlı tedaviler (dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, GLP-1 analogları) ve SGLT-2 (Sodyum Glikoz Transporter) inhibitörleridir. İnsülinler etki profiline göre; kısa/hızlı/çok hızlı etkili, orta etkili ve uzun/çok uzun etkili olarak üç gruba ayrılır. Kısa ve hızlı etkili insülinler öğün öncesi bolus insülin olarak, orta-uzun ve ultra uzun etkili insülinler ise bazal insülin olarak kullanılırlar (38) . Birinci basamak tedavide çoğunlukla yaşam tarzı değişikliği ile biguanid grubu olan metforminler tercih edilir. Başlangıç ya da glisemik hedefe ulaşamamış hastalarda diğer grup antidiyabetikler ilaçlarla kombinasyon tedavisi verilir. Şiddetli hiperglisemi, kilo kaybı, ketozis gibi katabolik süreçlerin eşlik ettiği, hiperglisemik aciller, akut miyokart enfarktüsü, akut karaciğer ve böbrek yetmezliği, gebelik ve majör cerrahi durumlarda insülin tedavisi tercih edilmelidir (39) .

2.1.7 Diyabetes mellitus komplikasyonları

Diyabetes Mellitus komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Uzun süreli kronik hipergliseminin yol açtığı çoklu organ disfonksiyonları ve akut hiperglisemik aciller ile morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır.

2.1.7.1 Akut komplikasyonlar

Akut komplikasyonlar, Diyabetik Ketoasidoz (DKA), Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD), Laktik Asidoz (LA), hipoglisemiden oluşmaktadır.

Hipoglisemik durum hastaların yaralanma ve ölüm riskini artırır. Hipoglisemi,

plazmada düşük glikoz seviyesi, bu seviyeyle uyumlu semptomlar ve glikoz konsantrasyonu yükseldiğinde semptomların kaybolması olarak tanımlanmıştır. American Diabetes Association (ADA) diyabetik hastalarda hipoglisemi sınırını $PG < 70$ mg/dl olarak kabul edilmiştir. Hastalarda çarpıntı, titreme, soğuk terleme gibi otonomik semptomlar ve düşünme güçlüğü, davranış değişikliği, baş dönmesi, nöbet, koma ve hatta ölüme ilerleyen nöroglikopenik belirtiler görülmektedir (40). Hipogliseminin ana nedeni mutlak veya göreceli insülin fazlalığıdır. Uygulanan insülin dozunun fazlalığı, insülin uygulama hataları, oral antidiyabetik ilaç dozunun fazla alınması, aşırı ve ağır yapılan egzersiz, yetersiz karbonhidrat alımı gibi birçok faktör etkilemektedir. Akut tedavide kliniğin şiddetine göre oral veya iv karbonhidrat verilmelidir. Hastalarda hipogliseminin önlenmesi için glisemik tedavinin gözden geçirilmesi, risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (41).

Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD) diyabetin hızlı tanıma, teşhis ve tedavi gerektiren ciddi komplikasyonlarıdır. DKA ve HHD, insülinopeni ve şiddetli hiperglisemi ile karakterizedir; klinik olarak bu iki durum dehidratasyon derecesi, ketozis ve metabolik asidozun şiddeti ile farklılık gösterir (42). Dolaşımdaki insülinin azalmış etkisi ile anti-insülin hormonların (glukagon, kortizol, katekolaminler vb.) aktive olması sonucu glukoneogenez ve lipoliz meydana gelir. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri karaciğerde keton cisimciğine dönüşür. Ketonemi sonucunda bikarbonat kaybı olur ve yüksek anyon açıklı metabolik asidozdan oluşur. Glikozürinin neden olduğu osmotik diürez hastalarda dehidratasyon ve elektrolit anormallikleriyle sonuçlanır. HHD da ise dolaşımdaki az miktardaki insülinle, ketogenez ve metabolik asidoz önlenmiş olur (43).

DKA'lı hastalar yorgunluk, poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi hipergliseminin klasik bulguları, bulantı, kusma, karın ağrısı, çarpıntı gibi semptomlarla başvurur. $PG > 250$ mg/dL, bikarbonat seviyesi < 15 mEq/L, arteriyel pH < 7.3 , idrar veya kanda yüksek ketonlar ve artmış anyon açıklı metabolik asidoz ile tanısı konulur. HHD'li hastalarda hipotansiyon, taşikardi, deri ve

mukozalardaki kuruluk, şuur bulanıklığı ve serebrovasküler olaylar nedeni ile nörolojik bulgular görülebilmektedir. PG>600 mg/dl ve serum ozmolaritesi >320 mOsm/kg olması ile tanı alır. DKA ve HDD hem T1DM hem de T2DM' de görülebilir, ancak DKA tip 1 diyabetli genç insanlarda daha sık görülürken HDD, Tip 2 diyabetli yetişkin ve yaşlı hastalarda daha sık rapor edilmiştir. HDD %5-16 oranında ölümle DKA' dan daha yüksek mortaliteye sahiptir. Hem DKA hem de HDD' de tedavisinde sıvı ve elektrolit replasmanı, insülin tedavisi ve altta yatan nedenlerin giderilmesidir (44,45) .

Laktik asidoz; altta yatan ciddi bir hastalık durumunda dokulardaki yeterli oksijenasyonun sağlanamaması sebebiyle meydana gelen metabolik asidoz durumudur. Kan laktat düzeyi >5 mmol/l, pH<7,30 bulunur. Ciddi kalp yetmezliği, hipovolemik şok, sepsis, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, kanserler, enfeksiyonlar, metformin ve kokain gibi ilaç kullanımı ile ortaya çıkabilir. Laktik asidoza yatkın altta yatan tetikleyici faktörleri olan hastalarda riskli ilaç kullanımlarından kaçılması önerilmektedir (46).

2.1.7.2 Kronik komplikasyonlar

Diyabetin kronik komplikasyonları başlıca nöropati, retinopati, nefropatiyi içeren mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar (SVH) ve periferik arter hastalığından (PAH) oluşur. Bu iki gruba dahil olmayan gastroparezi, enfeksiyonlar karşı direncin azalması, cinsel işlevsel bozukluklar, diyabetik kadınlarda doğum komplikasyonları gibi komplikasyonlar da gözlenebilir (47).

2.1.7.2.1 Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabet ile ilişkili makrovasküler hastalıklar için diyabetin bağımsız risk faktörü olması yanında, diyabette sıklıkla izlenen hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci de bulunmaktadır.

Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2-6 kat artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme oranı artmıştır (48). Diyabette kan artmış lipolize sekonder trigliserit ve aterojenik küçük, dens LDL (low density lipoprotein) kolestrol düzeyleri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri arteriyel damar duvarına penetre olup oksidatif hasara neden olur, immün sistem tarafından yabancı görülüp lökosit göçünü başlatır. Bu durumda endotel ve düz kas hücrelerinde proliferasyon meydana gelir. Hiperglisemik durumlar doğrudan arter duvarında nitrik oksit salınmasını engelleyerek vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu ve inflamasyon oluşturarak tromboza zemin hazırlar. Otonom nöropatiye bağlı mikrovasküler yatakta dolaşan kan akımının azalması da ani kardiyak ölümlere sebep olabilir (49). Diyabetli kişilerde, korunmuş ya da azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği görülme sıklığı da diyabetik olmayan kişilere göre artmıştır (50). Hipertansiyon, obezite, dislipidemi, sigara kullanımı, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü, kronik böbrek yetmezliği ve albüminüri gibi kardiyovasküler risk faktörleri yönünden tüm diyabetik hastalar yılda bir kez sistematik olarak değerlendirilmelidir (51).

Serebrovasküler hastalık riski geleneksel faktörlerden bağımsız olarak diyabetik hastalarda iki kat fazla görülür. Artmış kan glikoz düzeyi ve yüksek HbA1C düzeyi ile hastalık riskinin arttığı ve iyileşme sürecinin uzadığı gösterilmiştir. Diyabet hem hemorajik hem de iskemik inme riskinin artırırken, diyabetin tromboza yatkınlık oluşturması sebebiyle iskemik olaylardaki etkisi daha fazladır (52).

Periferik arter hastalığı riski diyabetin süresi, hastanın yaşı ve nöropati varlığı ile korele izlenir. Diyabetik olmayan alt ekstremitte ampütasyonlarının en sık nedenidir. Hiperglisemi ve dislipidemiye bağlı ateroskleroz ve otonom nöropatiye bağlı anhidroz ve vasküler kan akışının sağlanamamasına sebep olur. Hastalarda progresif daralmaya bağlı intermitten klaudikasyo, istirahatle ağrı ve ülserasyon görülebilmektedir (53).

2.1.7.2.2 Mikrovasküler komplikasyonları

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati gelişmiş ülkelerde kronik böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Diyabetik nefropati yaklaşık olarak T1DM'li hastaların %30'unu T2DM'li hastaların %40'ını etkilemektedir (54). Diyabetik nefropati glomerüler hiperfiltrasyon ile başlayıp, mikroalbuminüri, mikroalbuminüri, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) düşme ve son dönem böbrek yetmezliği olarak ilerler. T1DM tanılı hastalar tanı anından 5 yıl sonra, T2DM'li hastalar ise tanı anından itibaren yıllık olarak nefropati açısından taranmalıdır (55). Mikroalbuminüri hastalığın seyri ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili en karakteristik bulgusudur (idrarda albümin/kreatinin oranının>30 mg/gr). Hiperglisemi protein kinaz C aktivasyonu ile kan akışında anormalliklere, vasküler ve kapiller tıkanıklığa; endotelin-1, TGF- β 1, anjiotensin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi faktörlerin salınmasına neden olur. Bu durum angiogenesis ve oksidatif strese yol açarak nefropati gelişimine yol açar (56). Diyabetik nefropatinin önlenmesinde iyi glisemik ve tansiyon kontrolü sağlanması önemlidir. Diyabetik hastalarda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörü, antidiyabetik GLP-1A (Glucagon like peptid reseptör agonists) ve SGLT-2 (Sodyum glukoz ko-transporter 2) inhibitörlerinin hem nefropati gelişimini hem de kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (57).

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati kompleks bir patofizyolojisi olan, sinir sisteminin hem otonom hem somatik komponentini etkileyen heterojen bir hastalıktır. Diyabet tanısı konulduğunda hastaların %10'unda nöropati saptanırken 20 yılın sonunda bu oran %50 ye yükselmektedir. Diyabetik nöropatinin en yaygın şekli hastaların yaklaşık %90'ını oluşturan distal simetrik sensorimotor ve otonomik nöropatidir (56). Periferik sinir hasarı oluşumunda hiperglisemi ile tetiklenen oksidatif stres, sorbitol birikimi, gelişmiş glikolizasyon son ürünleri

ile protein kinaz c ve polimeraz yollarının aktivasyonu suçlanmaktadır. Diyabetin süresi, sigara, obezite, ileri yaş, dislipidemi ve hipertansiyon durumunda risk artar (58). Distal simetrik polinöropatili hastalar 'eldiven çorap' tarzında değişen derecelerde uyuşma, yanma, karıncalanma ve yanma şikayetleri ile başvururlar. Otonomik nöropatik tutulumla bağlı ortostatik taşikardi ve bradikardi, senkop, gastroparezi, özefagus disfonksiyonu ve mesane disfonksiyonu da görülebilir. Diyabetik nöropatinin ilerlemesini yavaşlatmak glisemik kontrol sağlanmalı, hastalara nöropatik ağrı için pregabalin, duloksetin veya gabapentin gibi farmakolojik tedaviler verilebilmektedir (59).

2.2 Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati diyabetin yaygın görülen, diyabetin süresi ve kötü glisemik kontrole yakın ilişkili nörovasküler bir komplikasyondur. Çalışma çağı nüfusunda görülen önlenebilir görme kaybının en sık nedenidir. Diyabetli hastaların yaklaşık üçte birinde DRP görülebilmekte ve her 10 kişiden birinde körlüğe kadar ilerlemesi beklenmektedir. DRP diyabetin, geri dönüşü olmayan retina hasarını tetikleyen ilerleyici ve çoğunlukla asemptomatik bir komplikasyondur. Kliniğin sessiz seyretmesi sebebiyle görme kaybı fark edildiğinde önemli ölçüde patolojik bir durum oluşmuştur. DRP ölümcül bir hastalık olmamasına rağmen hastalarda duygusal sıkıntılar, günlük işlevselliklerinde azalmayla birlikte yaşam kalitesinde düşme meydana getirir. Hem hastalar hem de sağlık hizmetleri açısından ekonomik olarak da yükü fazladır (3).

Diyabetik retinopati hem mikrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonların bağımsız bir belirleyicisidir. Diyabetik hastada retinopati olması nefropati gelişme riskini de artırır, glomerüler filtrasyon hızındaki

düşüş ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (60). Periferik vasküler nöropati ve kardiyovasküler otonom nöropati ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve serebral enfarkt, ateroskleroz, koroner kalp hastalıkları için risk oluşturduğu belirtilmiştir (61).

2.2.1 Epidemiyoloji

Diyabetik retinopatiden ilk olarak 19.yy. ortalarında Appolinaire Bouchart tarafından diyabetik hastalarda görme kaybına yol açan, gözde ön segmentte meydana gelen değişiklikler olarak bahsedilmiştir. Eduard Jäger diyabette retina tutulumunu in vivo olarak göstermiş ve Stephen Mackenzie ve Edward Nettleship 1877'de diyabetle ilişkili değişikliklerin ilk histopatolojik kanıtını sunarak, makula dejenerasyonunu tanımlamışlardır. DRP tanısı ve sınıflaması için en iyi gelişmeler 1961'de fundus floresein anjiyografinin (FFA) ortaya çıkmasıyla meydana gelmiştir (62).

Nüfus artışı, toplumlarda yaşlı popülasyonda artış, kentleşme, fiziksel atkivitede azalma, diyet alışkanlıklarının değişmesi ile diyabet sıklığının artması, diyabetin komplikasyonlarının da artmasına sebep olmaktadır. IDF tarafından 2015-2018 yılları arasında yapılan meta-analiz çalışmasında; küresel prevelans %27,0 olarak açıklanırken, en düşük DRP prevelansı Avrupa' da %20,6 ve en yüksek prevelans ise Afrika bölgesinde %33,8 olarak saptanmıştır. T1DM li hastalardaki retinopati sıklığı tüm bölgelerde T2DM den yüksek bulunmuştur (63). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada 40 yaş üstü diyabetik yaklaşık 10 milyon hasta taranmış, DRP kaba prevelans %40,3, görme kaybı %8,2 olarak bulunmuştur (64).

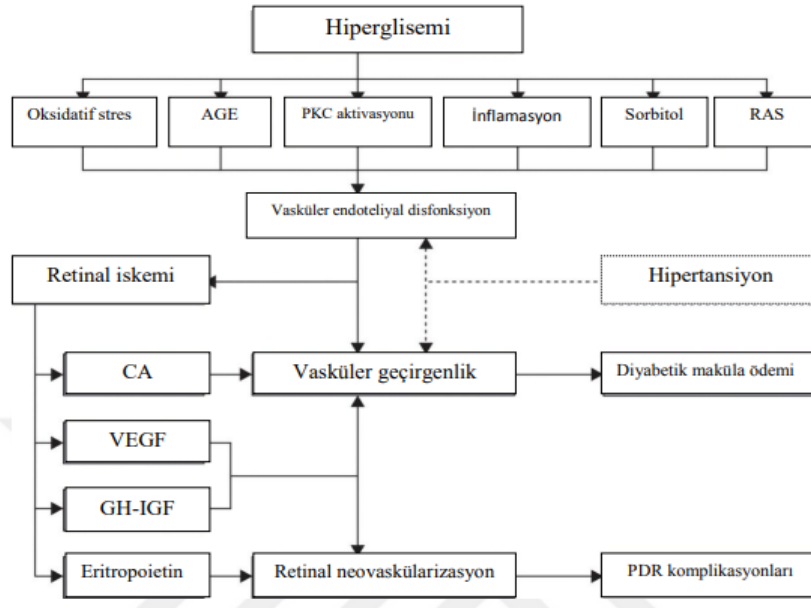
Türkiye'de 2000 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada, 30 yaş altı T1DM'li hastalarda %31,2 T2DM'li hastalarda %27,7 diyabetik retinopati saptanırken, 30 yaş ve üstü grupta sırasıyla %50,5 ve %22,7 olarak bulunmuştur. 30 yaş ve üstü yeni diyabet tanısı alan hastalarda, tanı anında diyabetik retinopati

prevalansı %9,8 iken proliferatif DRP ye ilerlemiş hastalar %0,7 olarak gösterilmiştir(65). 2012 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise diyabetik hastaların %15,3'ünde diyabetik maküla ödemi ve %32'sinde DRP saptanmıştır (66).

2.2.2 DRP patogenezi

Diyabetik retinopati, kan retina bariyer geçirgenliğinin bozulması, endotelial hücre ve perisitlerin kaybı, vasküler bazal membranlarda kalınlaşma, retinal, nöronal ve glial anormallikler gibi tüm fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri içerir. DRP gelişimi için tanımlanan mekanizmalar arasında sorbitol ve AGE birikimi, oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, inflamasyon ve renin-anjiyotensin sisteminin ve vasküler endotel büyüme faktörünün up regülasyonu bulunur (67).

Şekil 2. Diyabetik retinopati patogenezi



Kronik hiperglisemi durumunda glikoz molekülleri lizin moleküllerinin amino grubuna bağlanarak ‘amodori ürünü’ adı verilen bir ara ürün oluştururlar. Bu glikolize proteinler çapraz bağlar yaparak AGE'leri meydana getirir. AGE'ler, katıldığı metabolik olaylarda önemli değişikliklere neden olur; retina işlevselliğini etkileyen makrofajlar vasküler endotelial ve düz hücreler gibi farklı hücre tiplerinde reseptörlerine bağlanarak protein kinaz aktivasyonu, serbest radikal oluşumunu artırarak etki gösterirler. Reaktif oksijen radikalleri proteinlerin aminoasit dizilimlerinde modifikasyonlara yol açar. Protein ve lipid oksidasyonu, hastalarda DNA hasarı meydana getirmektedir (4).

Glikoz alımı insülininden bağımsız olan dokularda (lens, endotel, nöron gibi) glikoz sorbitole dönüştürülerek enerji için kullanılabildiğinden polyol (sorbitol) yolunun aktivitesi artar. Sorbitol yolu; aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimlerinin rol aldığı biyokimyasal bir yoldur. Glikoz aldoz redüktaz ile sorbitole çevrilir ve daha sonra sorbitol fruktoza okside olur. Lens, kornea ve retina gibi hücrelerde bulunan indirgenmiş glutatyon protein dışı tiyol ve doğal antioksidandır. Glutatyon antioksidan görevinin yanı sıra DNA sentezi ve hücre proliferasyonunda da görev alır. Glutayonu indirgenmiş formda tutmak için nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ihtiyaç vardır. Sorbitol

üretimi sırasında NADPH kullanımının artması sonucunda hücrelerde antioksidan mekanizmada bozulma meydana gelmiş olur. Bir diğer mekanizma olarak sorbitol güçlü bir hidrofilik alkoldür ve hücre zarlarından diffüze olma yeteneği çok azdır, retinal kılcal damarlarda ozmotik hasara ve hücre ölümüne neden olur (68).

Diyabetin erken dönem özelliklerinden biri de insülin etkisini bozan yağ dokudan sitokin salınımını tetkileyen inflamasyon durumudur. İnflamasyon, retina sisteminin inflamatuvar yanıtı, hiperglisemi, AGE'ler ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi farklı ve heterojen faktörler tarafından tetiklenebilir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), TNF- α , indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz-2 (COX2), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sitokinler, anjiyotensin II, renin-anjiyotensin sistemi ve lipidler gibi proinflamatuvar mediatörlerin artmasına sebep olurken, bu durumun maküler ödem, iskemi ve neovaskülarizasyona yol açabileceğini gösterilmiştir. iNOS, IL-1, IL-6, IL-12 ve tümör nekrozis faktör (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu retinada mikroglialar hücreler tarafından apoptoz tetiklenir ve hücre ölümleri meydana gelir (69).

Anijogenezis kapillerlerden yeni damar oluşumunu ifade etmektedir. VEGF, platelet kaynaklı büyüme faktör, transforme edici faktör (TGF)ve anjiotensin tarafından uyarılırken; interferon alfa, anjiostatin ve endostatin tarafından baskılanmaktadır. VEGF'nin retina perisit ve endotel hücrelerinde spesifik bağlanma reseptörleri olması sebebiyle diyabette retina perfüzyon bozukluğuna katkıda bulunmaktadır (70).

2.2.2 DRP sınıflaması

Diyabetik retinopati retinal iskemi, neovaskülarizasyon, makula ödemeine yol açan ilerleyici bir durumdur. Uygun tedavi seçimleri ile görme kaybının %90

ından fazlası önlenabilir. Bu nedenle DRP'yi evrelendirip uygun tedavi seçilmesi son derece önemlidir. Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu'nun (ETDRS) sınıflamasına göre Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDRP) ve Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDRP) olmak üzere iki grupta incelenir. Mikroanevrizmalar, retina içine kanama, sert eksuda, yumuşak eksuda, arterioler tıkanma, intraretinal mikrovasküler anormallik (İRMA), venöz bozukluklar olmak üzere tanımlanan lezyonlara dayalı sınıflandırma yapılır. NPDR devresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, PDRP devresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur (4,71).

1.Nonproliferatif Diyabetik Retinopati:

NPDRP diyabetik retinopatinin proliferatif sürecinin henüz başlamadığı, hastaların genellikle asemptomatik olduğu sessiz evresidir (şekil A) Bu evrede eğer maküla ödemi gelişmemiş ise hastaların görme keskinliği çoğunlukla korunmaktadır. Bu dönem başlıca 4 evreye sınıflandırılmaktadır. Bunlar hafif, orta, ileri ve şiddetli NPDR evreleridir (72).

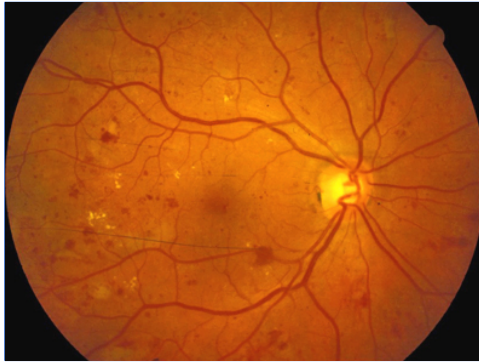
a) Hafif NPDR: retinopati başlangıç evresidir. Seyrek mikroanevrizmalar ve az sayıda küçük retinal hemorajiler görülür.

b) Orta NPDR: Mikroanevrizmalar ve/veya retinal hemoraji sayısı artmış, dört retinal kadranın en az birinde yaygın şekilde mevcuttur. Yumuşak eksudalar, venöz boğumlanmalar ve İRMA görülmeye başlamıştır.

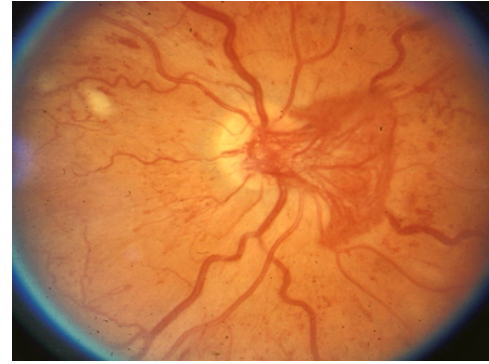
c) İleri NPDR: Mikroanevrizmalar, hemorajiler, venöz değişiklikler, İRMA tabloya hakimdir. Yumuşak eksudalar da saptanır. Hemorajiler ve mikroanevrizmalar tüm retinal kadrarlarda, venöz kalibrasyon değişiklikleri en az iki retinal kadranda, İRMA en az bir retinal kadranda saptanabilir düzeydedir. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %52, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski %60' ır.

d) Şiddetli NPDR: Ağır NPDR' nin daha yaygın ve daha yoğun şeklidir. Yaygın arterioler tıkanıklıklar, yumuşak eksudalar, venöz değişiklikler ve özellikle İRMA yoğunluğu ve genişliğinde artış görülür. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %75' tir. 4-2-1 kuralına göre saptanabilir. Dört kadranda ciddi retina kanamaları veya 2 kadranda venöz boncuklanma veya en az 1 kadranda orta derece İRMA izlenmesi, ciddi NPDR evresine gelindiğinin göstergesidir.

Şekil 3. Proliferatif ve Nonproliferatif DRP görüntüleri



A.Nonproliferatif DRP



B.Proliferatif DRP

2- Proliferatif Diyabetik Retinopati:

NPDRP bulgularına ek olarak retina ve optik disk üzerinede gelişen fibrovasküler proliferasyonlar, iris ve iridokorneal açıda oluşan neovaskülarizasyonlar vardır (şekil B) Bunlara bağlı komplikasyonlarla göz kaybedilebilir. Erken PDR ve yüksek riskli PDR olmak üzere iki grupta incelenir.

a) Erken PDR: Retinal neovaskülarizasyonlar ve minimal fibröz doku proliferasyonu ile karakterizedir.

b) Yüksek Riskli PDR: Neovaskülarizasyonlar vitreusa doğru ilerlemiş ve beraberindeki fibröz doku belirginleşmiştir. Bunlara preretinal ve vitre içi

hemorajiler eşlik eder.

2.2.3 DRP takip ve tedavisi

DRP gelişen hastaların çoğunda makula ödemi veya PDRP ortaya çıkana kadar semptom gözlenmez. Retinopati tedavisinde kullanılan uygulamalarla görme kaybı önlenemez ancak görme keskinliği geri döndürülemez. Bu nedenle retinopatinin tedavisi öncelikli olarak hastaların uygun aralıklarla oftalmolojik açıdan taranmasını gerektirmektedir. Uluslararası Oftalmoloji Konseyi ve Amerikan Diyabet Derneği tarafından diyabetik retinopati taramasına yönelik güncel kılavuzlara göre tarama muayenelerinin yapılması önerilmektedir (5).

Tablo 2. ADA Oftalmolojik muayene programı(5)

Hasta Grubu	Önerilen İlk Muayene	Minimum Rutin Takip
Tip 1 Diyabet	Diyabet başlangıcından sonraki 5 yıl içinde	DRP** varsa yılda 1 kez DRP yoksa 2 yılda bir
Tip 2 Diyabet	Diyabet teşhisi sırasında	DRP** varsa yılda 1 kez DRP yoksa 2 yılda bir
Önceden diyabeti olan gebe veya gebelik planı olan hastalar	Gebelik öncesi veya ilk trimesterda *DRP gelişme riski ve ilerlemesi hakkında danışmanlık verilmesi	Retinopati derecesine göre her trimesterda ve doğum sonrası 1 yıl boyunca
**anormal bulgular varlığında daha sık takip gerekebilir DRP: diyabetik retinopati		

Göz immünolojik olarak hem içi hem dış kan-retina bariyeri tarafından

korunmaktadır. Topikal tedavilerle nadiren terapötik etki elde edilebilmesi sebebiyle tedavisi oldukça güçtür. Kan şekeri, kan basıncı ve serum kolesterol seviyesinin optimal tıbbi kontrolüne ek olarak, çeşitli göz içi tedavileri diyabetik retinopati için standart tedaviler haline gelmiştir (73). Mevcut oküler tedaviler arasında intravitreal kortikosteroidler, intravitreal anti-VEGF ajanları, lazer fotokoagülasyon ve cerrahi müdahaleler, ayrıca genişleyen sistemik tedaviler yelpazesi bulunmaktadır. Diyabetik makule ödemli hastalarda bevacizumab, aflibercept, ranibizumab gibi anti-VEGF ajanları kullanılırken DPR'si olan hastalarda panretinal lazer fotokoagülasyonun görme kaybı riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (74).

2.3 Oksidatif Stres

Organizmada oksijen kullanımı sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen türevleri ve bu moleküllerin zararlı etkilerini engelleyen antioksidan moleküller denge halindedir. Oksidatif stres terimi ilk olarak Helmut Sies tarafından 1985 yılında 'oksidanlar ve antioksidanlar arasında, oksidanlar lehine oluşan dengesizlik 'olarak tanımlanmıştır (75). Yapılan çalışmalarda bu oksijen türevlerinin sadece zararlı etkilerinin olmadığı, metabolizmada düzenleyici görevlerde yer aldığını gösterilmiştir.

ROS'ların (reaktif oksijen türevleri) yarı ömrü kısadır, depolanmazlar. Yapım ve yıkım süreçleri dinamik olarak sürdürülmektedir. Son gelişmelerle birlikte oksidatif stres, kararlı durumdaki ROS düzeylerinin akut veya kronik artışının hücrenin metabolik ve sinyal yollarının bozulmasına, hücrede oksidatif modifikasyonlara yol açan bir durum olarak tanımlanmıştır (76).

Serbest oksijen türlerinin oluşumu antioksidan sistemlerin kapasitesini aştığında, protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asitlerle kolayca reaksiyona girerek geri dönüşümsüz fonksiyonel değişikliklere veya hücre ölümüne

sebeep olabilir. Meydana gelen oksidatif stres kanser, hipertansiyon, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kardiyovasküler ve nörovasküler hastalıklar gibi kronik ve dejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar (77).

Diyabette glikoz oksidasyonu, proteinlerin glikozilasyonu sonrası oksidatif hasarlanması ile serbest radikal oluşumu artar. Bu durum antioksidan savunmaların azalmasına, hücrede organel ve enzimlerin zarar görmesine, artan lipid peroksidasyonuna ve insülin direnci gelişime sebep olur (6) . Oksidatif stres diyabetik vasküler komplikasyonlarının oluşumunu da tetiklemektedir. Hiperglisemik durumla tetiklenen NAPH oksidaz yolağı ile protein kinaz C tarafından serbest radikaller oluşturulur ve vasküler endotel hücrelerinde apoptoz ve nekroz tetiklenir (78).

2.3.1 Serbest radikaller

Serbest radikal, dış orbitalinde bir ya da daha çok eşleşmemiş elektron içeren reaktif, yüksek enerjili atom veya moleküllere verilen isimdir. Sahip oldukları eşlenememiş elektronlar nedeniyle reaktif yapıya sahip olup başka moleküllerle kolayca etkileşime girebilirler ve karşıdaki moleküllerin yapılarının bozulmasına neden olabilirler (79) . Elektronlarını çiftler halinde bulunduran kararlı yapıda olup daha zayıf şekilde reaksiyona giren moleküllere ise non-radikaller denir. Serbest radikaller daha çok oksijen kaynaklı olabildiğı gibi nitrojen kaynaklı da olabilirler (80).

ROS ve RNS'ler etki mekanizmaları dikkate alındığında pro-oksidan ya da oksidan olarak tanımlanır. ROS; serbest radikal ve non-radikal türevlerini kapsar. Bu iki grup yeni oksijen türevleri oluşturmak için birbirleri ile reaksiyona girebilirler; iki süperoksit anyonu non-radikal hidrojen peroksiti oluşturabilirken, hidrojen peroksit geçiş metallerini kullanarak hidroksil radikali oluşturmak için parçalanabilir (81).

Tablo 3. Reaktif Oksijen Türleri (79)

Radikaller	Non-Radikaller
Süperoksit (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil (OH^-)	Lipit hidroperoksitler ($LOOH$)
Alkoksil (LO^-)	Hipoklorik asit ($HOCl$)
Peroksit ($LOO^\cdot$)	Ozon (O_3)
Hidroperoksit (HO_2)	Singlet Oksijen (1O_2)
Lipid peroksit (LOO)	

ROS, endojen ve ekzojen kaynaklardan üretilebilir. Hava ve su kirliliği, sigara dumanı, alkol, ultraviyole ışınlar, pişirme sırasında organik yiyeceklerin yakılması, asbet ve benzen gibi hava kirleticileri, ilaçlar (siklosporin, bleomisin, takrolimus vb.) ve demir, bakır civa gibi metal iyonları ekzojen olarak alınır ve organizmada serbest radikallere ayrıştırılır (82,83).

Fizyolojik koşullarda çok sayıda enzim (ksantin oksidaz, nitrik oksit sentetaz, p450 sitokromlar) tarafından ve mitokondri, sitoplazma, endoplazmik retikulum, peroksizom gibi çeşitli hücre bölümlerinde metabolik metabolik yan ürün olarak ROS üretilir. Mitokondride oksidatif fosforilasyonun yan ürünü olarak meydana gelen reaktifler ROS'un çoğunluğunu oluşturur (84). ROS diğer önemli kaynağı Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzim kompleksidir. Memeliler, çeşitli uyaranlara yanıt olarak sitoplazmada ROS üreten yedi NADPH oksidaza (NOX1–5 ve DUOX1–2) sahiptir. Fagositik hücrelerde NOX aktivasyonu ile bakterisidal etkili süperoksit yapımı sağlanırken; immün olmayan hücrelerde hücreler arası haberleşme, migrasyon, hücre adezyonu, büyüme faktörlerin salınımı, apoptoz, gen ekspresyonu gibi çeşitli yollarda görev alır. ROS düzeyinin korunması hücresel yapıların olgunlaşması ve konak savunması gibi mekanizmalar için çok önemlidir (85).

2.3.2 Antioksidanlar

Antioksidan terimi, doğrudan reaktif oksijen ürünlerini ortadan kaldıran, biyomoleküllerin oksidasyonunu engelleyerek yeni ROS oluşumu engelleyen ya da serbest radikallerin hasarını ortadan kaldıran moleküllerin tümüne verilen isimdir (86). Antioksidan mekanizmalar birbirleriyle sinerjik halde çalışan enzimatik ve enzimatik olmayan sistemlerden oluşmaktadır. Antioksidanlar endojen kaynaklı olabileceği gibi diyet takviyesi ile ekzojen olarak da elde edilebilir (87).

İnsanlarda enzimatik antioksidanlar ROS'u yok edebilme becerileri nedeniyle yoğun ve aktif oksidatif saldırılara karşı koruyucu olup; birincil ve ikincil savunma olarak ayrılır. Birincil antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinden oluşur (88). SOD üretimi oksidatif stres altında hızla indüklenir, süperoksiti oksijen ve hidrojen peroksit'e dönüştürerek serbest radikallere karşı konakçı savunmasında görev alır (89). Glutatyon peroksidaz enzim ailesi, hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitlerin indirgenmesinde rol oynayarak hücre içinde bulunduğu yere göre hücre membran stabilizasyonu, insülin salınımı, hücre çoğalması, spermatogenez gibi çeşitli görevlerde yer alır (90). İkincil enzimatik antioksidanlar ise glutatyon redüktaz ve glikoz-6- fosfat dehidrogenaz dan oluşurlar, radikalleri doğrudan nötralize etmezler, diğer endojen antioksidanları destekleyici görev alırlar(90). Enzimatik olmayan başlıca antioksidanlar ise glutatyon, ürik asit, bilirubin, melatonin, koenzim Q, ferritin, seruplazmin gibi moleküllerden oluşur (91).

Endojen antioksidan sistemi, birçok indirgeyici özellikleri olan ekzojen antioksidanlarla sinerjik olarak çalışır. C vitamini, E vitamini, β -karotenler, eser elementler (selenyum, çinko, manganez, kükürt), polifenol bileşikler diyetle alınan başlıca antioksidanlardır. A ve E vitamini lipidlerin peroksidasyonunu önlerken, çinko hem SOD' un yapısına katılarak hem de serbest radikal

retiminde inhibitör rol oynamaktadır (6,92).

2.3.3 Total antioksidant status (TAS)

Vücutta oksidatif stresin zararlı etkilerini yok edebilmek için enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan moleküllerden oluşan karmaşık bir sistem bulunmaktadır. ROS dengesini sağlayabilmek için hücre, hücre zarı ve hücre dışı sıvılardaki antioksidanların miktarı artırılır, yeniden düzenlenir. Antioksidan moleküllerin büyük çoğunluğu plazmada dolaşım halinde bulunmaktadır (93).

Farklı antioksidanlar arası iř birliği, ROS'lara karşı tek başına yaptıkları etkilerden daha fazladır. Birincil antioksidan olarak görev alan C vitaminin aynı zamanda α - tokoferol radikaline elektron taşıyarak E vitamini oluşumunu indüklemesi farklı antioksidanlar arasındaki sinerjik duruma örnektir (94). Bu nedenle toplam antioksidan kapasitesinin ölçümü, tek tek antioksidanların ölçümünden daha değerlidir. Farklı antioksidanların plazmada ayrı ölçümleri pahalı, zaman alıcı ve karmaşık teknikler içerir. Plazma TAS seviyelerinin ölçümleri için geliştirilmiş yöntemler bulunmaktadır. Genelde bir tür serbest radikal üretilip, bu radikale karşı oluşan antioksidan seviyesi ölçülür. En yaygın olarak 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat) (ABTS) bazlı kolorimetrik yöntemler kullanılır (95).

2.3.4 Total oksidant status (TOS)

Oksidan moleküller endojen üretildiği gibi ekzojen olarak da alınabilir. Organizmadaki farklı oksidan türevleri plazmada tek tel ölçülebilir ancak pratik değildir ve oldukça zahmetlidir. Oksidan moleküllerin birbirleri ile aditif etki göstermesi nedeniyle total oksidan durumunun belirlenmesi daha uygundur. ROS lmleri için kolorimetrik, floresan, kemilüminesans gibi yöntemler kullanılabilmektedir (96) .

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidanlar arasındaki dinamik bir denge ile sağlanmaktadır. Toplam oksidan ve antioksidan miktarının oranlaması ile, oksidatif stres belirteci olan OSİ hesaplanmış olur. OSİ ne kadar düşükse, oksidatif strese maruziyet de o kadar düşüktür (97).

$$\text{Oksidatif stres indexi (OSİ)} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.})}{\text{TAS (mmol trolox Equiv./L.)} \times 100}$$

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 24.05.2021 tarihli, 2021/128 karar numaralı izni alınarak ve Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenerek, Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak hazırlanmış prospektif, kesitsel, vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Göz Hastalıkları polikliniğine Mayıs 2021-Aralık 2021 tarihleri

arasında başvuran 18-75 yaş arası diyabetik retinopatisi olan 30 hasta, diyabetik olup retinopatisi olmayan 34 hasta ve bilinen kronik hastalık tanısı olmayan sağlıklı 32 kontrol grubundan yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- DM tanısı olanlar
- 18-75 yaş ve arası olanlar
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olanlar

Dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük 75 yaşından büyük olanlar
- Gebeler
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Malignitesi olanlar
- Aktif vasküler hastalığı olanlar
- DRP dışında retinopatisi olanlar
- Son Dönem Böbrek yetmezliği olanlar
- Kronik Karaciğer Hastalığı olanlar
- B12 veya Folat eksikliği olanlar
- Demir eksikliği anemisi olanlar

3.2 Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplama

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun poliklinik başvuruları sırasında medeni durum, yaş, diyabet süresi, kullanılan ilaçlar, eşlik eden hastalık varlığı, sigara kullanımı sorgulanarak not edildi. Sistemik fizik muayeneleri yapılarak boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri kaydedildi. Boy ve kilo bilgilerinden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Tanita BC 601 marka vücut

kompozisyon cihazı ile Fat mass ölçümü yapıldı. Göz hastalıkları polikliniğinde Optik Koherens Tomografi (OCT) kullanılarak retinopati açısından tarandı. Seçilen hastaların rutin kontrollerinde çalışılan hemogram, açlık kan şekeri, HbA1C, LDL, HDL (high density lipoprotein), TG (trigliserit), kreatinin, üre, spot idrarda protein/ kreatinin oranı, C Peptit, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), GGT (gama glumatil transferaz), LDH (laktat dehidrogenaz), CK (kreatinin kinaz), TSH (tiroid stimulan hormon), vitamin B12, folat, ferritin değerlendirildi. Hemogram ve biyokimyasal parametreler için yazılı ya da elektronik kayıtlara geçen hastaların rutin poliklinik kontrollerindeki sonuçlarından yararlanıldı. Hastalardan uygun koşullarda 8 saatlik açlığı takiben rutin venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alınmış 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilip elde edilen serum 1,5 ml'lik eppendorf tüplerine koyularak -80°C'de saklanmıştır. TAS, TOS ölçümleri için çalışma günü-80°C de bekletilen serum örnekleri oda ısısında çözündürüldü. MINDRAY-BS400 marka cihazda RelAssay Diagnostosics marka ticari kitlere kalibrasyon-kontrol işlemlerinden sonra kolorometrik yöntemle analiz edildi. Sonuçlar TAS mmol/L, TOS µmol/L cinsinden verildi. TOS/TAS oranı ile OSI değeri hesaplandı.

3.3 İstatiksel Analiz

Çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın tespit edilebilmesi için gerekli minimum örneklem genişliği %80 güç ve %5 l. tip hata koşulları altında, TAS (etki büyüklüğü=0,367) için 25, TOS (etki büyüklüğü=0,414) için 20 olarak hesaplanmıştır. Güç analizi PASS v.15 demo sürümü ile yapılmıştır. Tüm veriler SPSS 26.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli verilerden normal dağılıma uyanlar Ortalama $\pm$ Standart Sapma; uymayanlar ortanca değer (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin

karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi; normal dağılım gösteren verilerde iki ayrı grubun belli bir değişkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için de Student-t testi, çoklu grupların değerlendirilmesinde one way ANOVA testi kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında, Ki kare testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyonların incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizinden yararlanılmıştır. Bağımsız prediktörlerini bulmak için Univariate ve Multivariate logistik regresyon analizi yapıldı. TAS, TOS, OSI düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarını ayırmadaki gücünü hesaplamak için ROC (receiver operating characteristic) analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 alınmış ve $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 30 retinopatisi olan, 34 retinopatisi olmayan diyabetik hasta ve 32

sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Retinopatisi olan grubun yaş ortalaması 58 ± 12 yıl, retinopatisi olmayanlar 61 ± 8 yıl ve kontrol grubunda 49 ± 13 yıl saptanmış, grupların yaş ortalaması istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p:0.000$). Gruplar arası cinsiyet, medeni durum, sigara kullanımı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Vakaların antropometrik parametre ölçümleri yapıldı; VKİ, fat mass, bel çevresi ve kalça çevresi ortalamalarına göre istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.050$).

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Retinopatisi olan N:30	Retinopatisi olmayan N:34	Kontrol N:32	p
Yaş, ortalama yıl $\pm$ SD	58 $\pm$ 12	61 $\pm$ 8	49 $\pm$ 13	0.000**
Cinsiyet				
Kadın, n (%)	17 (%56.6)	20 (%58.8)	18 (%56.2)	0.975
Erkek, n (%)	13 (% 43.4)	14 (%41.2)	14 (%42.8)	
Medeni Durum				
Evli, n (%)	26 (%86.2)	27 (%79.4)	24 (%75)	0.498
Bekar, n (%)	4 (%13.4)	7 (%20.6)	8 (%25)	
Sigara kullanımı				
Aktif, n (%)	1 (%3.3)	4 (%11.7)	5 (%15.6)	0.440
Beden kitle indeksi, ortalama $\pm$ SD	31.7 $\pm$ 9.0	29.3 $\pm$ 9.6	29.3 $\pm$ 5.7	0.437
Fat Mass, ortalama $\pm$ SD	29.6 $\pm$ 11.6	32.5 $\pm$ 9.4	29.1 $\pm$ 9.9	0.354
Bel çevresi, ortalama $\pm$ SD	94 $\pm$ 23	96 $\pm$ 8	94 $\pm$ 12	0.337
Kalça çevresi, ortalama $\pm$ SD	103 $\pm$ 17	103 $\pm$ 9	103 $\pm$ 9	0.509

Retinopatisi olan ve olmayan hastalar eşlik eden hastalıklar açısından

karşılaştırılmış sonuçlar Tablo 5'te verilmiştir. Retinopatisi olan gruptakilerin diyabet süresi 16(4-28) yıl, retinopatisi olmayan grupta 10(2-20) yıl saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p:0.000). Diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonları yönünden değerlendirildiğinde her iki grup arasında diyabetik nefropati yönünden fark yoktu (p:0.111). DRP'si olan grubun 24'ünde (%80), DRP'si olmayan gruptakilerin 17'unda (%50) diyabetik nöropati saptanmış ve anlamlı fark bulunmuştur (p:0.013). Eşlik eden SVH (Serebrovasküler Hastalıklar) açısından DRP'li grupta anlamlı yükseklik bulundu (p:0.028). Hastalar arasında hipertansiyon, dislipidemi, KAH (Koroner Arter Hastalığı), PAH (Periferik Arter Hastalığı), KY (Kalp Yetmezliği) ve hipotiroidi açısından istatistiksel fark yoktu (p>0.050).

Tablo 5. Retinopatisi Olan ve Olmayan Diyabetik Hastalarda Eşlik Eden Hastalıklar

	Retinopatisi olan N:30	Retinopatisi olmayan N:34	p
DM Süresi, ortalanca yıl (min-max)	16 (4-28)	10 (2-20)	0.000**
Diyabetik nefropati, n (%)	24 (%80)	21 (%61.7)	0.111
Diyabetik nöropati, n (%)	24 (%80)	17 (%50)	0.013**
Hipertansiyon , n (%)	20 (%66)	20 (%58.8)	0.518
Dislipidemi, n (%)	14 (%46.6)	16 (%47)	0.765
Koroner arter hastalığı , n (%)	7 (%23)	6 (%17)	0.573
Serebrovasküler hastalık, n (%)	4 (%13.3)	0	0.028**
Periferik arter hastalığı , n (%)	3 (%10)	2 (%5.8)	0.540

Kalp Yetmezliği , n (%)	1 (%3.3)	0	0.283
Hipotiroidi, n (%)	7 (%23.3)	8 (%23.5)	0.985

Diyabetik hasta gruplarında antidiyabetik tedavi ve ek ilaç kullanımı karşılaştırması Tablo 6'da gösterilmiştir. Retinopatisi olanların %23,3'ü, retinopatisi olmayanların %76,4 'ü sadece oral antidiyabetik ilaç kullanmakta idi (p:0.000). OAD (oral antidiyabetik ilaçlar) ve insülin birlikte kullanım oranı, retinopatili grupta %56,6, retinopatisi olmayan grupta %23,6 olarak saptandı (p:0.007). Sadece insülin tedavisi alanlar retinopatisi olan grupta %20 iken, retinopatisi olmayan grupta sadece insülin kullanan hasta yoktu(p:0.006).

Hasta grupları OAD kullanımı açısından değerlendirildiğinde retinopatisi olanların 20'si (%66,6), retinopatisi olmayanların 33'ü (%97) metformin kullanmaktaydı ve istatistiksel olarak fark saptandı (p:0.01). Gruplar arasında diğer oral antidiyabetikler (Sülfonilüre, Pioglitazon, Akarboz, GLP-1 A, DPP 4-İ, SGLT-2 i) kullanımı açısından farklılık saptanmadı (p>0.050). Uzun etkili insülin kullanımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arası detemir kullanımında fark yoktu (p:0.825). Glargin kullanımı DRP'li grupta istatistiksel olarak yüksek bulundu(p:0.003). Bolus insülin kullanımı retinopatili grupta 13 (%43,3) retinopati olmayan grupta 2 (%5,8) olarak anlamlı farklı bulundu (p:0.000). Karışım insülin kullanımının retinopatisi olan grupta (%26,6) olmayan gruba (%2,9) göre daha yüksek olduğu saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p:0.006).

Diyabetik retinopatisi olan ve olmayan hasta grupları arasında diüretik kullanımı DRP'si olan grupta 13 (%43,3), DRP olmayan grupta 7 (%20,5) olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0.050). Diğer ek ilaçlardan asetilsalisilik asit, antihipertansif ilaçlar (ACE-İ/ARB (Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri), kalsiyum kanal blokeri, β bloker, α bloker) ve statin kullanımı yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklılık yoktur (p>0.050).

Tablo 6. DRP'si Olan ve Olmayan Hastalarda Antidiyabetik ve Ek ilaç Kullanımı

	Retinopatisi olan N:30	Retinopatisi olmayan N:34	p
Sadece OAD, n (%) *	7 (%23,3)	26 (%76,4)	0.000
OAD+İnsülin, n (%) *	17 (%56,6)	8 (%23,6)	0.007
Sadece İnsülin, n (%)	6 (%20)	0	0.006
Sülfonilüre, n (%)	7 (%23,3)	7 (%20,5)	0.985
Metformin, n (%)	20 (%66,6)	33 (%97)	0.01
Pioglitazon, n (%)	4 (%13,3)	5 (%14,7)	0.875
Akarboz, n (%)	1 (%3,3)	1 (%2,9)	0.928
GLP-1 A, n (%) *	2 (%6,6)	0	0.418
DPP4-İ, n (%) *	13 (%43,3)	20 (%58,8)	0.372
SGLT-2 İ, n (%) *	8 (%26,6)	8 (%23,5)	0.772
Glarjin, n (%)	12 (%40)	3 (%8,8)	0.003
Detemir, n (%)	3 (%10)	4 (%11,7)	0.825
Bolus insülin, n (%)	13 (%43,3)	2 (%5,8)	0.000
Karışım insülin, n (%)	8 (%26,6)	1 (%2,9)	0.006
Asetil salisilik asit, n (%)	8 (%26,6)	8 (%23,5)	0.772
ACE-İ/ARB, n (%)	14 (%46,6)	18 (%52,9)	0.616
Diüretik, n (%)	13 (%43,3)	7 (%20,5)	0.050
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	13(%43,3)	11 (%32,3)	0.365

β bloker, n (%)	7 (%23.3)	3 (%8.8)	0.111
α bloker, n (%)	0	2 (%5.8)	0.117
Statin, n (%)	9(%30)	10 (%29.4)	0.959
*OAD:oral antidiyabetik, *GLP-1 A: glucagon-like peptide-1 analogları, *DPP 4-İ: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri,* SGLT-2 i: Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri, ACE-i/ARB: Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)			

Diyabetik retinopatisi olan, retinopatisi olmayan ve kontrol gruplarının laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 8’ de gösterilmiştir. Hemogram tetkikleri değerlendirilen hastaların hemogram parametreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.050$). Anemi paneli tetkiklerinde vitamin B12 değerleri retinopatili grupta 377(143-1925) pg/mL, retinopatisi olmayan grupta 293(143-808) pg/mL ve kontrol grubunda 297(53-658) pg/mL olarak istatistiksel farklılık saptandı ($p=0.010$). Çalışma grupları arasında ferritin, folat, TSH ve CRP açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.050$).

Gruplar arası açlık kan şekeri; retinopatili grupta ortalama 198 ± 81 mg/dl, retinopatisi olmayanlarda 150 ± 55 mg/dl ve kontrol grubunda 91 ± 10 mg/dl bulundu, retinopatili grupta diğer iki gruba göre yüksek derecede anlamlı yüksek saptandı ($p:0.000$). HbA1c düzeyleri, açlık kan şekeri ile uyumlu, retinopatili grupta $8,5\pm 1,8$, retinopatisi olmayanlarda $7,3\pm 1,4$ ve kontrol grubunda $5,4\pm 0,3$ olarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p:0.000$). Gruplar arası C-peptit ve kreatinin açısından fark yoktu ($p>0.050$). Spot idrar proteinüri miktarı, retinopatili grupta ortalama 220mg, retinopatisi olmayan grupta 68,5 mg, kontrol grubunda 54 mg olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.003$).

Karaciğer fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında AST, ALT, GGT açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu($p>0.050$). Lipid paneli karşılaştırmasında HDL ve total kolesterol arasında farklılık yoktur($p>0.050$). Trigliserid düzeyi, retinopatisi olan grupta ortalama 148 mg/dl, retinopatisi olmayan grupta 134 mg/dl ve kontrol grubunda 109 mg/dl idi ($p:0.012$). LDL karşılaştırması ise; retinopatisi olan grupta ortalama 89mg/dl,

retinopatisi olmayan grupta 99 mg/dl ve kontrol grubunda 113 mg/dl olarak fark saptandı (p:0.017).

Tablo 7. Çalışma Gruplarının Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Retinopatisi olan N:30	Retinopatisi olmayan N:34	Kontrol N:32	P
WBC (10 ³ /mm ³)	7.4±3.1	6.7±1.7	6.3±6.1	0.154
Hemoglobin,	12.8±1.3	12.5±1.2	13.3±1.6	0.061
Platelet(10 ³ /mm ³)	254.8±71.7	257.8±65.5	257.8±65.5	0.972
CRP (mg/dL) *	0.3(0.06-2.6)	0.31(0.05-4.6)	0.1(0.0-4.5)	0.742
Vitamin B12(pg/mL) *	377 (143-1925)	293(143-808)	297(53-658)	0.010
Folat(ng/mL) *	7.5(3.5-20)	8.0(3.7-20)	6.4(1.5-19)	0.117
Ferritin(ng/mL) *	38 (10.6-189)	35.5(9.5-399)	54.3(6.2-336)	0.417
TSH (ulU/mL) *	1.3 (0.6-355)	1.9(0.5-7.7)	1.5(0.1-6.7)	0.336
Açlık kan şekeri(mg/dL),	198±81	150±55	91±10	0.000
HbA1C (%)	8.5±1.8	7.3±1.4	5.4±0.3	0.000
C-peptit (ng/ml) *	1.4 (0.0-6.4)	2.3 (0.6-10.5)	2.1(0.7-12.0)	0.201

Kreatinin (mg/dL)	0.7±0.2	0.8±0.2	0.7±0.1	0.36 2
Proteinüri(mg)) *	220(8-8246)	68.5(4-6262)	54(6-334)	0.00 3
AST, (IU/L)	17±6	18±6	19±7	0.37 7
ALT, (IU/L)	18±6	18±6	20±13	0.43 3
GGT(IU/L) *	19 (9-118)	18(9-92)	16(6-56)	0.18 7
HDL (mg/dL)	47.8±16.1	50.5±12.3	50.1±12.6	0.71 2
Kolesterol(mg/dl) *	180±47	181±30	188±38	0.66 6
Trigliserid (mg/dL*	148(52-740)	134(50-374)	109(31-301)	0.01 2
LDL (mg/dL),	89±39	99±29	113±31	0.01 7
<i>Sonuçlar ortalama ± SD(standart sapma) olarak verilmiştir. *CRP, B12, folat, ferritin, TSH, C-peptit, proteinüri, kolesterol, trigliserid değerleri normal dağılmaması sebebiyle ortanca(min-max)) ile ifade edilmiştir. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, TSH: Tiroid stimulan hormon, B12: B 12 vitamini</i>				

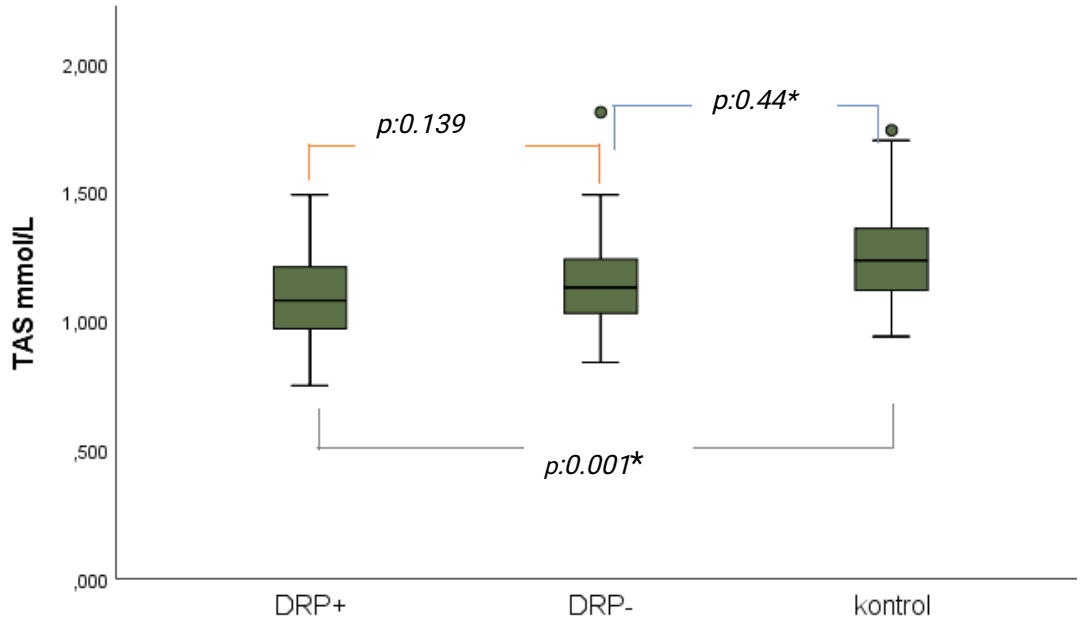
Çalışma grupları arasında TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir. Retinopatisi olan diyabetik hasta grubunda ortalama TAS düzeyi 1.09±0.17 mmol/L, retinopatisi olmayan diyabetik grupta 1.16±0.18 mmol/L, kontrol grubunda ise 1.26±0.20 mmol/L idi (p:0.003). Retinopatisi olan diyabetik hasta grubunda TAS değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır (p:0.001), ancak diyabetik hasta grubunda retinopatisi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p:0.139). TOS ölçümleri, DRP'si olan grupta ortalama 8.11±2.87 µmol/L, DRP'si olmayan grupta µmol/L 5.72±1.44 ve kontrol grubunda 4.69±1.40 µmol/L saptanmış olup, DRP'si olan grupta diğer iki kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (P:0.000). OSİ

değeri karşılaştırması, DRP'li grupta ortalama 0.76 ± 0.29 , DRP'si olmayan grupta 0.50 ± 0.16 ve kontrol grubunda 0.37 ± 0.12 idi, TOS değeri ile uyumlu olup DRP'li olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p:0.000$).

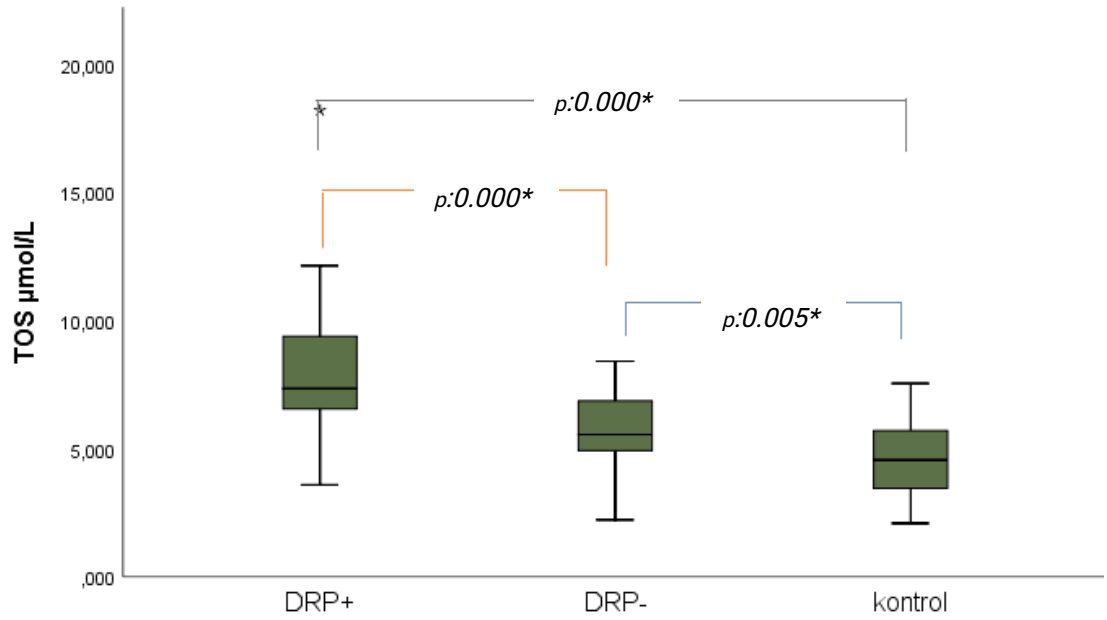
Tablo 8. Gruplar Arası Çalışma Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Retinopatis i olan N:30	Retinopatisi olmayan N:34	Kontrol N:32	P
TAS mmol/L,	$1.09 \pm$	1.16 ± 0.18	1.26 ± 0.20	0.003
TOS $\mu\text{mol/L}$,	8.11 ± 2.87	5.72 ± 1.44	4.69 ± 1.40	0.000
OSI (AU), ortalama $\pm$ SD	0.76 ± 0.29	0.50 ± 0.16	0.37 ± 0.12	0.000
<i>TAS: Total antioksidant status, TOS: Total oksidant status, OSI: oksidatif stres indexi</i>				

Şekil 4. Çalışma grupları arasında TAS düzeylerinin karşılaştırıldığı box-plot grafiği



Şekil 5. Çalışma grupları arasında TOS düzeylerinin karşılaştırıldığı box-plot grafiği



Diyabetik retinopatisi olan hasta grubunun, proliferatif DRP ve nonproliferatif DRP alt gruplarına göre parametrelerin karşılaştırılması Tablo 10'da

gösterilmiştir. Proliferatif DRP tanılı hastaların ortalama TOS: 9.6 ± 3.4 $\mu\text{mol/L}$ değeri, nonproliferatif DRP'li grupta TOS: 7.1 ± 2.03 değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p:0.019$). Her iki grup arasında TAS ve OSİ açısından istatistiksel fark yoktur ($p>0.050$).

Tablo 9. Proliferatif DRP ve Nonproliferatif DRP'li hastalarda parametrelerin değerlendirilmesi

	Proliferatif DRP N:11	Nonproliferatif DRP N:19	P
TAS mmol/L, ortalama $\pm$	1.10 ± 0.13	1.08 ± 0.19	0.749
TOS $\mu\text{mol/L}$, ortalama $\pm$	9.6 ± 3.4	7.19 ± 2.03	0.019**
OSİ, ortalama $\pm$ SD	8.7 ± 2.7	6.9 ± 2.8	0.094

Çalışmamızdaki diyabetik hastalar nefropati ve nöropatisine göre gruplandırılıp TAS, TOS parametreleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 11). Nöropatisi olan grupta TAS 1.09 ± 0.16 ve nöropatisi olmayan grupta 1.19 ± 0.19 görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p:0.048$). TOS değeri nöropatisi olan grupta 7.32 ± 2.6 mmol/L saptandı, nöropatisiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p:0.030$). Gruplar arası OSİ; nöropatili grupta ortalama 6.83 ± 2.6 olarak görüldü, nöropatisi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p:0.022$). Diyabetik nefropati açısından değerlendirildiğinde, gruplar arası TAS, TOS ve OSİ açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

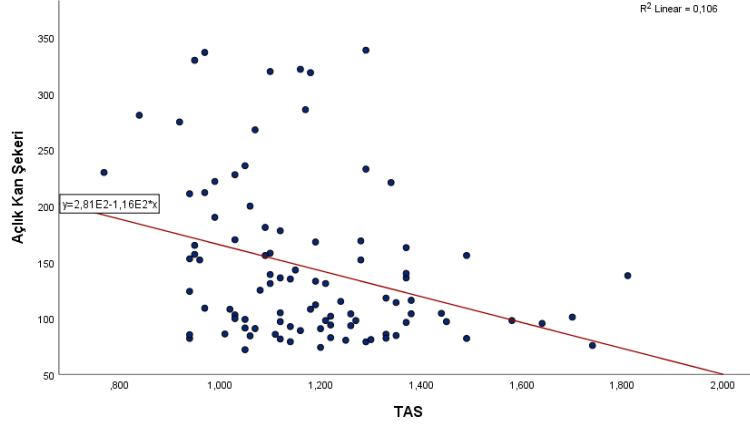
Tablo 10. DM'li hastaların nefropati ve nöropati durumuna göre parametrelerin

değerlendirilmesi

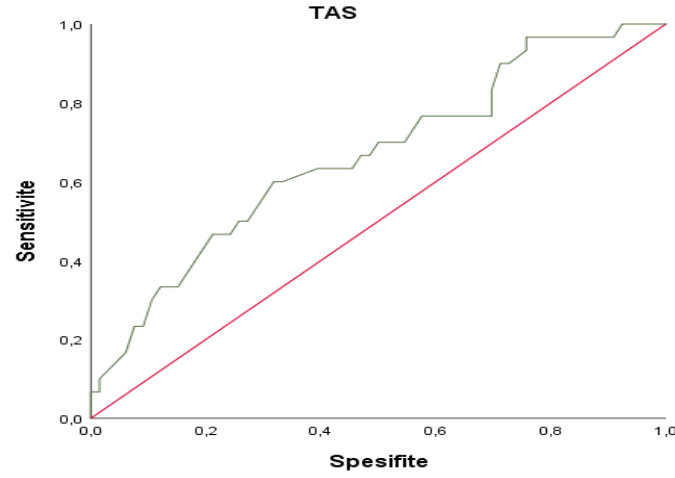
	TAS $\mu\text{mol/L}$	TOS $\mu\text{mol/L}$	OSİ
Nöropatisi olan N:41	1.09 $\pm$ 0.16	7.32 $\pm$ 2.6	6.83 $\pm$ 2.6
Nöropatisi olmayan N:23	1.19 $\pm$ 0.19	5.9 $\pm$ 2.05	5.27 $\pm$ 2.3
p	p:0.048	p:0.030	p:0.022
Nefropatisi olan N:45	1.14 $\pm$ 0.18	7.15 $\pm$ 2.6	6.49 $\pm$ 2.81
Nefropatisi olmayan N:19	7.15 $\pm$ 2.6	6.08 $\pm$ 2.01	5.74 $\pm$ 2.17
p	p:0.331	p:0.121	p: 0.303

Çalışmamızda TAS düzeyleri ile diğer parametrelerin korelasyon analizi yapıldı. TAS ile TOS, OSİ, diyabet süresi, açlık kan şekeri ve HbA1C arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi (sırasıyla; p:0.019 r:-0.239, p:0.000 r:-0.544, p:0.001 r:-0.326, p:0.000 r:-0.353). İnsülin kullanımı (glarjin, detemir, bolus insülin) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (p:0.033 r:0.216, p:0.001 r:0.288).

Şekil 6. Kontrol ve hasta gruplarında TAS ve Açlık kan şekeri saçılım ve korelasyon grafiği



Şekil 7. Diyabetik retinopati grubunda TAS ROC eğrisi analizi

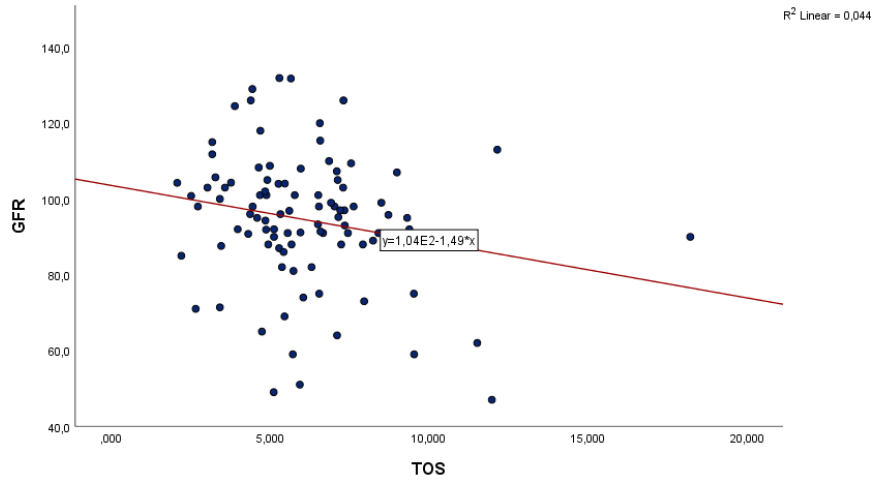


	AUC	Cut-Off	Duyarlılık	Özgüllük	p
TAS	0.665	1.13	%63.3	%60.6	0.010**

Çalışmamızda TAS parametresi, ROC analizinde AUC (eğri altı alan):0.665 tespit edilmiş, cut-off:1.13 değerinde %63,3 duyarlılık ve %60,6 özgüllük ile

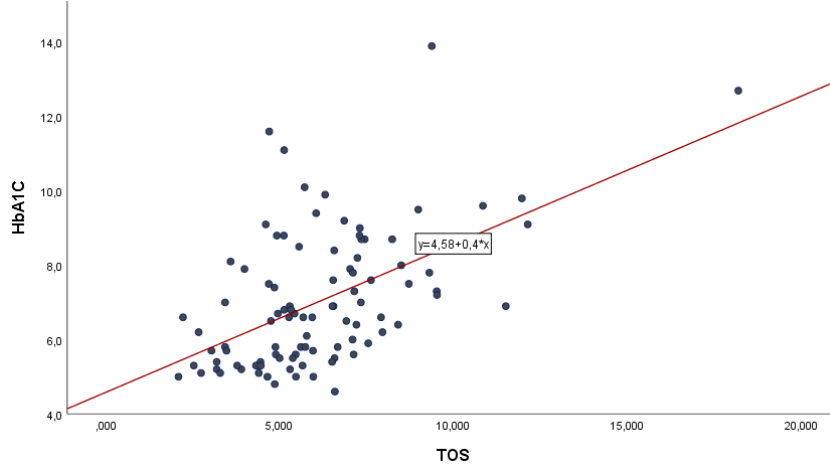
retinopati varlığını tespit etmede anlamlı bulunmuştur ($p:0.010$, $AUC:0.665$)
Çalışmamızda TOS düzeyleri ile diğer parametrelerin korelasyon analizinde OSİ, diyabet süresi, açlık kan şekeri, HbA1C, TSH, üre, kreatinin, GGT ve trigliserid arasında pozitif korelasyon izlenirken ($p<0.005$); TAS, GFR (glomeruler filtrasyon hızı) ve diüretik kullanımı ile negatif yönde korelasyon izlendi ($p<0.05$).

Şekil 8. Kontrol ve hasta gruplarında TOS ve GFR saçılım ve korelasyon grafiği

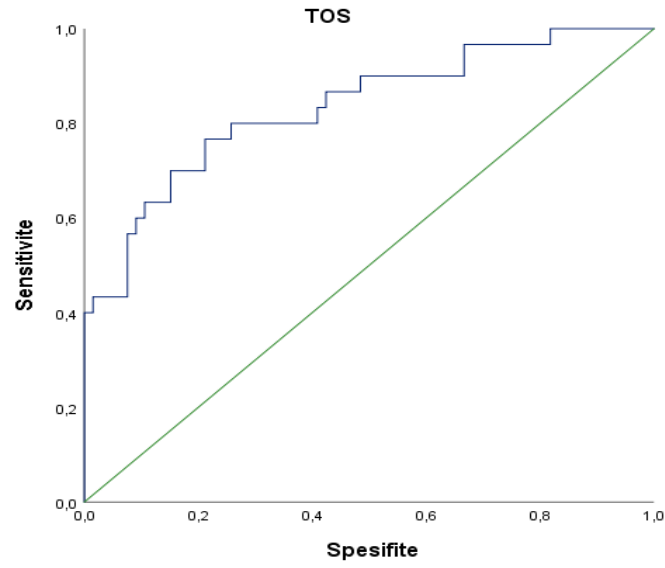


Şekil 9. Kontrol ve hasta gruplarında TAS ve HbA1C saçılım ve korelasyon

grafiği



Şekil 10. Diyabetik retinopati grubunda TOS ROC eğrisi analizi

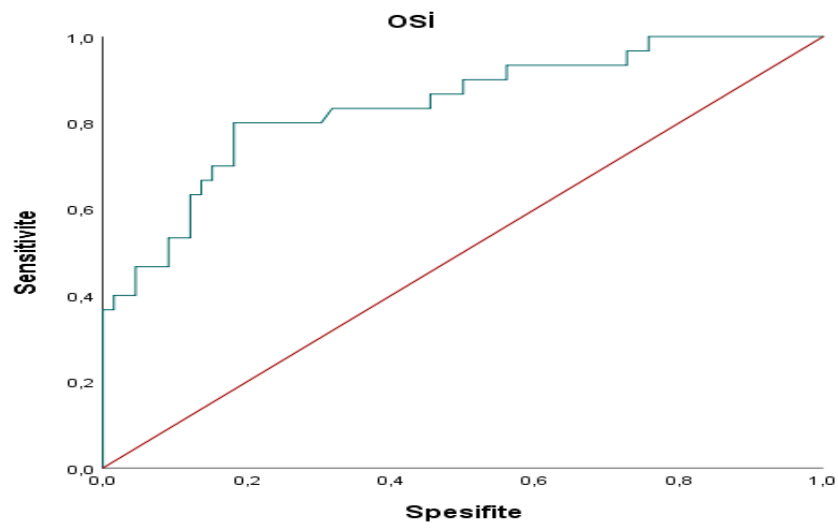


	AUC	Cut-Off	%Duyarlılık	%Özgüllük	p
TOS	0.834	6.51	%76.7	%75.8	0.000**

Çalışmamızda DRP için yaptığımız ROC analizinde; TOS, 6.51 cut-off değerinde %76,7 duyarlılık ve %75,8 özgüllük ile retinopati varlığını tespit etmede anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$, AUC:0.834)

OSİ düzeyleri ile korelasyon analizi yapıldığında; metformin, akarboz, DDP4-İ, SGLT-2 İ ve insulin kullanımı arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0.005$)

Şekil 11. Diyabetik retinopati grubunda OSİ ROC eğrisi analizi



	AUC	Cut-Off	%Duyarlılık	%Özgüllük	p
OSİ	0.840	5.28	%80	%80.3	0.000**

Diyabetik retinopati için yaptığımız ROC analizinde; OSİ cut-off:5.28 değerinde %80 duyarlılık ve %80,3 özgüllük oranı ile retinopati varlığını tespit etmekte anlamlı olduğu görülmüştür (p:0.000 AUC:0.965)

Tablo 11. DRP' yi öngörmek için bakılan laboratuvar değerleri ve karakteristik özelliklerin tekli ve çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi

	Univariate			Multivariate		
Parametreler	B	Std. Error	p	B	Std. Error	p
DM süresi	0.170	0.077	0.027*	0.165	0.075	0.028*
Toplam insülin dozu	0.028	0.013	0.037*	0.047	0.028	0.013*
LDL	-0.028	0.014	0.039*	-0.028	0.013	0.029*
Proteinüri	0.000	0.000	0.094	0.000	0.000	0.049*
TOS	0.635	0.277	0.022*	0.648	0.274	0.018*
Diüretik kullanımı	-1.308	0.862	0.129			
TAS	2.386	2.083	0.252			
OSİ	0.673	0.211	0.001*			
DM: diyabetes mellitus, TOS:total oxidant status TAS:total antioxidant status OSİ:oksidatif stres indexi , LDL: low density lipoproteins						

Çalışmamızda, diyabetik retinopatinin bağımsız prediktörlerini bulmak için yaptığımız Univariate logistik regresyon analizinde; DM süresi (Beta (B), 0.170; p:0.027), toplam insülin dozu (Beta (B), 0.028; p:0.039), LDL (Beta (B), -0.028; p:0.039) TOS (Beta (B), 0.637; p:0.022) ve OSİ (Beta (B), 0.673; p:0.001) değerlerinin DRP'yi bağımsız olarak istatistiksel anlamlı öngördüğü saptandı.

Multivariate logistik regresyon analizinde ise DM süresi (Beta (B), 0.165; p:0.028) toplam insülin dozu (Beta (B), 0.047; p: 0.013), proteinüri (Beta (B), 0.000; p: 0.049), LDL (Beta (B), -0.028; p:0.029) TOS (Beta (B), 0.497; p: 0.020) ile birlikte DRP 'i öngördüğü saptandı.

5.TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus yaygın görülen kronik seyirli, yüksek kan şekeri seviyesi ile karakterize, tedavi edilmediği takdirde yaşam kalitesini bozan, çoklu sistem ve organları etkileyen, diyabetin komplikasyonlarına bağlı mortalite ve morbidite oranını artıran bir hastalıktır (98) . 2021 IDF verilerine göre dünyada 537 milyon diyabetik hasta bulunmaktadır ve bu sayının artması beklenmektedir (2) . Çin'de yapılan kohort çalışmasında 15.000 hasta izlemiş, on yıllık takip sonunda tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının diyabeti olan hasta grubunda %10 daha fazla olduğu gösterilmiştir (99) . DM' ye bağlı iş gücü kaybı, diyabetin doğrudan ve sebep olduğu komplikasyonların maliyeti hem bireysel hem de ulusal bazda yüksek maliyet yüküne sebep olmaktadır (100) .

Diyabetin en yaygın ve ciddi komplikasyonlarından biri olan retinopati, çalışma çağında edinilmiş körlüğün en sık sebebidir (67) . Avrupa'da yayınlanan bir meta-analiz çalışmasında Tip 2 DM bireylerin %25,7' sinde diyabetik retinopati saptanırken Tip 1 DM 'de bu oran %50 ye ulaşmaktadır (101). DRP'nin diyabetik hastalarda serebrovasküler ve kardiyovasküler

hastalık, diyabetik nefropati gibi diğer komplikasyonların gelişimi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (102,103) . Kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, oksidatif stres başlıca risk faktörü olarak gösterilmektedir. DRP çoğunlukla asemptomatik seyreder, görme kaybını azaltmaya yönelik tedaviler ciddi komplikasyonlar oluşmadan verildiğinde etkilidir (104). Biz de bu çalışmamızda diyabetik retinopatinin patogenezinde bulunan oksidatif stres belirteçlerinin rutin laboratuvar tetkikleri ile birlikte değerlendirilerek, TAS ve TOS düzeylerinin erken tanı ve tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmesini çalışmayı hedefledik.

DRP gelişimde katkısı olan demografik risk faktörleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Hasta yaşının retinopati üzerine etkisini inceleyen Ahmed ve ark. 15 yıl süre ile izledikleri 977 hastada ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (105). Singapur'da yapılan 742 hastalık bir kohort çalışmasında ise DRP'li hastaların daha genç yaş grubunda olduğunu saptarken, Pekin' de yapılan 10 yıllık insidans çalışmasında ise hasta yaşı ile retinopati arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (106,107). Bizim çalışmamızda diyabetik hasta grupları arasında yaşın oksidatif stres etkisini en aza indirmek için benzer yaş grupları dahil edilmiştir ancak kontrol grubuna ek hastalığı olmayan sağlıklı kontroller dahil edildiğinden yaş ortalaması hasta grubuna göre düşük saptanmıştır. DRP'de cinsiyet faktörü üzerine Amerika'da yapılan 40 yaş üzeri 6700 hastalı büyük çaplı bir çalışmada erkeklerin %38'inin kadınların %27,1 'nin diyabetik retinopatiye sahip olduğu gösterilmiştir (108) . Kajiwar ve ark. tarafından yürütülen bir retrospektif çalışmada ise DRP'nin kadınlarda %21,0 ile erkek cinsiyete göre (%12,2) daha yüksek bir prevalans gösterdiği bildirilmiştir (109). Yapılan bazı çalışmalarda ise diyabetik retinopati ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (110–112) . Çalışmamızda gruplar arasında kadın ve erkek oranı benzer olup, cinsiyet açısından farklılık bulunmadı.

Sigara dumanı, ROS ve RNS dahil olmak üzere çeşitli kimyasal bileşiklerden oluşmaktadır. Sigaranın oksidatif stresi tetiklediği ve diyabetik hastalarda

retinopati gelişiminde risk teşkil edebileceği ön görülmüştür (113). Çin’de yapılan 10 yıllık bir çalışmada aktif ve pasif sigara içiciliğinin DRP gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu savunulmuştur(114). Bu çalışmanın aksine sigara içmenin DRP gelişiminde koruyucu etkisi olabileceğini gösteren bir çalışma da mevcuttur (115). Bizim çalışma gruplarımızda sigara içiciliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Obezite diyabetik hastalarda hipergliseminin tetiklediği mitekondriyal hasar, epigenetik değişiklikler ve endotel hasarıyla birlikte retinopati riskini artırır (116). Obezite VKİ, bel çevresi, bel kalça oranı ile tanımlanabilir. Zhu ve ark. yayınladığı bir meta-analiz çalışmasında proliferatif olmayan DRP için obezite yüksek riskli olarak bulunmuştur (117). Hoorn’un çalışmasında da VKİ ile retinopati gelişimi arasında benzer pozitif ilişki saptanmıştır (118). Diğer yandan Adam ve ark tarafından yapılan çalışmada ise VKİ’nin diyabetik retinopati gelişimi üzerine koruyucu etkisi saptanırken bel/kalça oranının DRP gelişimi için risk olduğu gösterilmiştir (119). Chen ve ark yaptığı çalışmada düşük VKİ ve yüksek bel/kalça oranına sahip bireylerde DRP gelişiminin bel çevresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120) . Obezite ile ilgili farklı çalışmalar mevcut olup bizim çalışmamızda gruplar arasında VKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı ve fat-mass oranları açısından benzer bulundu.

Diyabet süresi retinopati için, değiştirilemeyen risk faktörlerinden biridir. İngiltere’de yapılan 17 yıllık bir kohort çalışmasında; başlangıçta retinopatisi olmayan hastaların 5 yıl sonra %36’sında non-proliferatif DRP gelişirken %0,68’sinde proliferatif DRP gelişmiş. Hastaların 10 yıllık takipleri sonrası sırasıyla %66 ve %1,5’inde retinopati geliştiği, 17 yıllık takip sonunda ise %67 sinde proliferatif DRP geliştiği izlenmiştir. Yine bir diğer LALES çalışması diyabet süresi ile retinopati gelişimi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiş, diyabetik her yıl için retinopati riskinde %8’lik bir artış olduğunu göstermiştir (110, 121) . Türkiye’de yapılan bir çalışma da bu savı desteklemektedir; 0-5 yıllık diyabeti olan hastalarda %4,8 oranında proliferatif DRP gelişirken, 16 yıldan fazla diyabeti olan hastalarda bu oran %40,8 ‘e

yükselmektedir (122) . Bizim çalışmamızda da DRP si olan grupta ortalama diyabet süresi 16 yıl iken, retinopatisi olmayan grupta 10 yıl olarak saptanmıştır ve diyabet süresinin DRP gelişiminde risk faktörü olduğunu desteklemiştir.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları birbirleri ile ilişki içindedir. Saini ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada diyabet süresi 5 yıldan uzun olan hastaların %25,6 'sında DRP ve %20,5 inde mikroalbuminüri saptanırken, 15 yılı aşan diyabetlilerin %90'ında mikroalbuminüri ve %100 'ünde DRP saptanmış (123). Manaviat ve Butt tarafından yapılan çalışmalarda da retinopati ve nefropati arasında pozitif yönde korelasyon gösterilmiştir (124,125). Rasheed ve ark. yaptığı bir çalışmada; ortalama diyabet süresi 14.1 yıl olan 500 hastada %48 DRP ve %71.8 diyabetik nefropati saptamış. Yine Ahmed ve ark. yaptığı bir çalışmada diyabetik nefropati ve retinopati ilişkisi incelenmiş, retinopatili hastaların %36 'sına nefropatinin de eşlik ettiği gösterilmiştir(126). DRP'li hastaların %86 'sında, proliferatif DRP alt grubunun ise %100 'ünde nöropati saptanmış. Diğer yandan nöropatisi olan hastaların %57'sinde DRP varken, şiddetli nöropatisi olanların %67,3'ünde DRP saptanmış (127) . Diğer çalışmalarda da diyabetik retinopati ve nöropati birlikteliği gösterilmiş, aralarında anlamlı ilişki bulunmuştur (128, 129) . Bizim çalışmamızda diyabetik hastaların %70,3 'ünde nefropati ve %64 'ünde nöropati saptandı. DRP'si olan hastaların %80 ininde diyabetik nöropati saptanmış olup, retinopati ile nöropati arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Gruplar arasındaki nefropati sıklığında ise anlamlı farklılık görülmemiştir.

Diyabetik retinopati gelişiminde hipertansiyon ve dislipidemi etkisi üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Hipertansiyonu olan diyabetik hastalarda, normal kan basıncına sahip olanlara göre 10 yıllık dönemde retinopati geliştirme riski iki kat yüksek bulunmuştur (130). UKPDS-69 çalışmasında sıkı tansiyon kontrolünün retinopati gelişim riskini azalttığını göstermiştir (131). HT tedavisinde kullanılan ACE inhibitörlerinin ve diüretik kullanımının fareler üzerinde yapılan çalışmalarda antioksidan özellik

gösterdiği bildirilmiş, tansiyon regülasyonun kullanılan tedavinin de etkisiyle oksidatif hasarı önlemede faydalı olabileceği savunulmuştur (132, 133). Dislipidemi ve DRP arasındaki çalışmalar farklı sonuçlar göstermiştir. 1732 T2DM tanılı hasta ile yapılan CURES çalışmasında serum trigliserit yüksekliğinin DRP için risk faktörü olduğunu gösterirken, Wong ve ark. yaptığı çalışmada toplam yüksek kolesterol seviyelerinin retinopati için koruyucu olduğunu göstermiştir (134). Diğer yandan ACCORD çalışma grubunda dislipidemi tedavisinde fenofibrat kullanımının plaseboya göre DRP ilerleme hızını azalttığını göstermiştir (136). Çalışmamızda gruplar arası hipertansiyon ve dislipidemi açısından farklılık bulunmamıştır ancak DRP'si olan grupta trigliserit seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanırken LDL düzeyi düşük saptandı. Bu da trigliserit yüksekliğinin retinopati için risk oluşturabileceğini desteklemektedir.

DM tedavisinde insülin kullanımının retinopati gelişiminde risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. İnsülin kullanımının endojen insülin eksikliğini, kötü glisemik kontrolü yansıttığı ve ekzojen insülin tedavisinin VEGF sekresyonunun artırarak retinopatiji tetiklediğini savunmuşlardır (137, 121, 138) . Thomas ve ark. yaklaşık elli bin hasta üzerinde yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada insülin tedavisi alan hastalarda retinopati gelişme riskinin almayanlara göre iki kat fazla olduğu bildirilmiştir (139). Diğer yandan zıt bir görüş olarak Çin'de yapılan randomize kontrolü bir çalışmada sadece OAD kullanan hastalar ile OAD ve bazal insülin kullanan hastaların 12 aylık takibi sonunda, insülin kullanan grupta daha az retinopati geliştiği bildirilmiştir (140) . Çalışmamızda yüksek akş ve HbA1C düzeyine sahip olan DRP'li grubun glisemik kontrolünün sağlanabilmesi için insülin tedavisi aldığı için, bu nedenle bazal ve bozul insülin kullanımının daha fazla olduğu görülmüştür.

Diyabetik hayvan deneylerinde metformin kullanımının retinopati üzerine etkisi incelenmiş; metforminin kalıtsal retina dejenerasyonun geciktirdiği, fotoreseptörleri akut ışık hasarına karşı koruduğu ve retina epitel hücrelerini

oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (141). Metforminin retinopati için koruyucu etkisi diğer hayvan çalışmaları ile de desteklenmiştir (142,143). Fan ve ark. tarafından yayınlanan bir kohort çalışmasında metformin tedavisi alan T2DM'li hastalarda retinopati gelişme riskinin %24 azaldığı izlenmiştir (144). Ramos ve ark. diyabetik fareler üzerinde yaptığı çalışmada plasebo ile bir DDP-İ olan sitagliptin etkisini karşılaştırıldığında, glisemik kontrolden bağımsız olarak nöroprotektif etki göstererek retinada inflamasyonu azalttığını ve apoptozu önlediğini göstermiştir (145). SGLT2-İ ve retinopati ilişkisini araştıran sınırlı klinik veriler mevcuttur; farelerle yapılan bir deneyde dapagliflozinin retinal apoptozu azalttığı gösterilmiştir (146). Bizim çalışmamızda da retinopatisi olmayan grupta metformin kullanım oranı DRP'li hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu, metformin ve OSI arasında negatif korelasyon saptanmış olup metformin kullanımının oksidatif stres ve retinopati gelişiminden koruyucu olabileceğini desteklemiştir.

Glisemik kontrol, diyabetik retinopati insidansında ve ilerlemesinde önemli bir faktördür. UKPDS 33 çalışmasında, 10 yıl boyunca izlenen T2DM li hastalarda HbA1C'deki %11' lik bir düşüş, %24 oranında mikrovasküler komplikasyon riskini azaltmış ve DRP nedenli lazer koagulasyon tedavisi gereksinimi olan hastalarda %29 oranında azalma görülmüştür (147). Yine DCCT çalışmasında da yoğun glisemik kontrol sağlanan hastalarda 4 yıllık takip sonunda retinopati gelişme riski %76 oranında azalırken, mevcut retinopatili hastalarda %54 oranında hastalık ilerlemesinde azalma izlenmiştir (148). Matsushita ve ark. yaptığı bir çalışmada HbA1C $\geq$ %6,8 olduğunda retinopati riskinin arttığının, açlık kan şekeri ve HbA1C 'nin retinopatiyi saptamada birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir (149). Hsieh tarafından yayınlanan 8 yıllık bir kohort çalışmasında glisemik dalgalanmaların HbA1C 'den bağımsız olarak retinopati ile ilişkili olduğunu göstermiştir (150). Tayvan'da 2600 hasta üzerinde yapılan çalışmada glisemik dalgalanmaların (>45 mg/dl) retinopati riskini artırdığı, ayrıca negatif glisemik dalgalanmanın retinopati ile daha güçlü ilişkili olup hipogliseminin DRP üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (151). Brooks tarafından bildirilen bir çalışmada proliferatif DRP

ve maküla ödemi olan hastalarda 4 aylık GLP1-İ ile tedavi sonunda; HbA1C 'de %11,9'dan %4,8'e düşüş gözlenirken, bu hastalarda retinopatinin ilerlediği gösterilmiştir (152). Varadhan ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada ise sıkı glisemik kontrol ile retinopati gelişiminin arttığı, var olan durumda kötüleştiği ancak devam eden tedavi ile %80 oranında düzelmenin izlendiği görülmüştür (153). Erken glisemik kontrolün sağlanamaması, glikoz hedef hücrelerindeki 'metabolik hafıza' oluşumu sebebiyle, hücrelerde oluşmuş olan inflamatuvar etkinin devam etmesine sebep olur (154). DCCT çalışmasında hastalar konvansiyonel ve yoğunlaştırılmış glisemik tedavilerle 6,5 yıl izlenmiş ve yoğunlaştırılmış grupta diyabetin mikro komplikasyonlarının önemli oranda azaldığı görülmüş ve konvansiyonel grupta da yoğunlaştırılmış tedaviye geçilmiş. EDIC çalışması ile hastaların devam eden 4 yıllık takiplerinde; başlangıçta konvansiyonel tedavi alan hastalarda retinopati gelişme riski, yoğun tedavi gören gruba göre yüksek bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda da retinopatisi olan grupta HbA1C $8,5 \pm 1,8$ ve AKŞ: 198 ± 81 mg/dl olarak saptanmış ve kötü glisemik kontrolün retinopati gelişiminde risk faktörü olduğunu desteklemiştir.

Hiperglisemi reaktif oksijen türevlerinin sentezini indükleyerek lipid peroksidasyonunun artmasına ve antioksidanların tükenmesine yol açarak oksidatif stresi oluşturur. Pankreas β -hücreleri antioksidan kapasitesinin daha düşük olması sebebiyle oksidatif strese karşı daha savunmasızdır. Bu durum oksidatif stresin diyabetin patogenezinde rol oynayan önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (156). Literatürde DM 'de antioksidan düzeyinin artabileceği, azalabileceği ya da değişmediğini gösteren çelişkili çalışmalar mevcuttur. Rani ve ark. tarafından yapılan çalışmada; T2DM ve sağlıklı kontrol grubu arasında TAS ve lipid peroksidasyonunu gösteren MDA (malondealdehit) seviyeleri karşılaştırılmış; diyabetik grupta MDA düzeyi artarken, TAS seviyesinin anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (157). Piem ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada ise; diyabetli hastalar komplikasyonlu ve komplikasyonsuz olarak 2 gruba ayrılmış ve benzer yaş, cinsiyette sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Hastalarda NO, MDA oksidan olarak; SOD,

katalaz, indirgenmiş glutatyon (GSH) enzimatik antioksidan ve TAS olarak ölçüm yapılmış. NO ve MDA komplikasyonu olan diyabetik grupta anlamlı yüksek bulunmuş ve AKŞ ile pozitif korelasyon göstermiş. SOD komplikasyonları olan grupta daha az saptanırken katalaz ve GSH seviyesinin yükseldiği görülmüş. TAS seviyesi kontrol grubunda yüksek iken diyabetik gruplar arasında düşük ancak anlamlı fark bulunmamış (158). Antioksidan kapasitenin ölçümü, ölçülebilir antioksidanların toplamından ziyade tüm antioksidanların kümülatif ölçümünü ve bunların sinerjik etkisini gösterdiği için daha duyarlıdır. Toplam antioksidan durumu, toplam oksidan durumu ve OSI düzeyleri ile diyabetli hastalarda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Verma ve ark. diyabetik nefropati üzerine oksidatif stres belirteçlerinin etkisini göstermek için yaptıkları çalışmada; diyabetik nefropatili ve son dönem böbrek yetmezliği tanısı almış DM 'li hastalarda TOS ve OSI değerleri, komplikasyonu olmayan diyabetik hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda yüksek saptanırken, TAS değerinde anlamlı düşüklük bulunmuş. Açlık kan şekeri ve kreatinin değeri ile TOS ve OSI arasında pozitif korelasyon saptanmış (159). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise; diyabetik hastalar idrar protein/kreatinin oranına göre normal, makroalbuminürik, makroalbuminürik olarak ayrılmış ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Diyabetik hastalarda diğer çalışmalardan farklı olarak TAS, TOS, OSI kontrol grubuna göre yüksek saptanmış fakat makroalbuminürik hasta grubundaki TAS artışı, oksidan gruptaki artışa yeterli yanıt oluşturamadığını ve oksidatif stres indexinde artış olduğunu dengenin oksidasyon yönüne kaydığını göstermiştir (160). DM'un diğer bir komplikasyonu olan, nöropatisi olan hastalar nöropatisi olmayan diyabetik grupla karşılaştırıldığında ise NO ve MDA seviyeleri yükselirken, TAS seviyesi anlamlı düşük bulunmuş (161). Bu çalışmalardan farklı olarak Uzar ve ark. diyabetik nöropatisi olan grupla nöropatisi olmayan grup arasında TAS, TOS ve OSI düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamış (162). Yine Türkiye'de yapılan bir diğer diyabetik nöropatisi olan hastalarla yapılan çalışmada da benzer antioksidan ve oksidan seviyelerinde artış saptanmış ancak dengenin oksidan seviyesine kaydığı gösterilmiştir (163) .

Klinik ve deneysel çalışmalarda ROS artışına yeterli antioksidan yanıtı oluşturulamadığında retina hücrelerinde membran lipidlerinde peroksidasyon ve DNA hasarı olduğu ve retinopati patogenezinde oksidatif stresin önemi gösterilmiştir (4) . Mbenza ve ark. oksidatif stresin etkisini incelemek için diyabetik retinopatisi olan ve olmayan hastaları sağlıklı kontrol grupları ile birçok oksidan ve antioksidan molekül karşılaştırmış. DRP'li grupta TAS, C-D-E vitamin seviyeleri düşük saptanırken DNA oksidasyon ürünü (8-OHdG) ve lipid peroksidasyon ürünleri (8-izoprostan, TBARS), okside LDL yüksek bulunmuş (164). Reddy ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada da DRP 'li hasta grubunda antioksidan seviyelerinde belirgin düşüş gözlenmiş; DRP 'şiddeti oksidatif stresi, AKŞ, HbA1C ve diyabet süresi ile uyumlu bulunmuş (165). Beyazyıldız ve ark. yaptığı çalışmada bu kez göz ön kamarasında oksidatif stres markerları ile çalışmışlar. TAS seviyesi proliferatif DRP grubunda en düşük, sağlıklı kontrol grubunda yüksek bulunmuş. TOS düzeyi ile retinopati şiddetli ile doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiş ve proliferatif DRP li hastalarda yüksek saptanmış (166) . Türk ve ark.'nın 150 hasta grubu ile farklı evrelerdeki DRP li hastalarda oksidan ve antioksidan dengesini incelemişler. TAS, TOS, OSİ ve MDA düzeylerinde sağlıklı kontrol grubu ile diyabetik hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmuş. Sağlıklı kontrol grubu ve proliferatif DRP li grupta TAS seviyesi düşük saptanırken, en yüksek TOS retinopatisi olmayan DM'li grupta ölçülmüş. Retinopatisi olmayan ve non proliferatif hasta grubunda OSİ ve MDA yüksekliğinin ileri retinopati evrelerinde düşmesini, henüz retinopati gelişmeden oksidasyonun daha yüksek olmasına ve ileri retinopatili hastaların farkındalıklarının artması nedeniyle tedavi rejimlerinde değişikliğin neden olduğu savunulmuş (167).

Biz de çalışmamızda oksidatif stres belirteçleri ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi araştırdık. TOS ve OSİ değerleri en düşük kontrol grubunda saptanırken DRP'li hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. TAS, kontrol grubunda 1.26 ± 0.20 mmol/L ile anlamlı yüksek, diyabetik hasta grubunda düşük saptandı. Retinopatisi olan grupta 1.09 ± 0.171 mmol/L,

retinopatisi olmayan DM 'li grupta 1.16 ± 0.18 mmol/L olarak düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. TAS düzeyi ile c peptit arasında pozitif, AKŞ, HbA1C ve diyabet süresi ile negatif korelasyon saptandı. TOS düzeyi ile TAS ve GFR arasında negatif korelasyon; AKŞ, HbA1C, OSİ, TG ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Retinopati şiddeti ile karşılaştırıldığında proliferatif hasta grubunda TOS düzeyinde anlamlı yükseklik saptandı. OSİ ve TAS seviyesi proliferatif DRP 'li grupta yüksek saptandı ancak anlamlı fark bulunmadı. Gruplar arasında TOS ve OSİ düzeylerinin, diyabet ve komplikasyonları ile artış göstermesi literatürdeki diğer çalışmaları desteklemektedir. TAS seviyelerinin retinopatisi olan ve olmayan grupta benzer saptanmasının; diyabetik komplikasyon gelişen hastalarda artan oksidatif duruma adaptasyon için kısmi bir artış gözlenmesiyle açıklanabilir. Çalışma grubumuzdaki retinopatisi olan hasta grubunda insülin kullanımı ve diüretik kullanımı retinopatisi olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. İnsülin ve diüretik kullanımının antioksidan mekanizmalarını artırması da TAS seviyelerinin iki grup arasında benzer olmasına katkı sağlamış olabilir.

DRP' nin bağımsız prediktörlerini bulmak için yaptığımız Multivariate logistik regresyon analizinde; DM süresinin, yüksek doz insülin kullanımının, proteinüri varlığının, TOS ve OSİ düzeylerindeki yüksekliğin retinopati riskini öngörebileceği saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol grubundaki katılımcı sayısının sınırlı oluşu, DRP tedavisi alan hastalarının tedavi ve takiplerinin farklı merkezlerde yapılması nedeniyle tedavilerine yönelik yeterli veri toplanamaması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

6.SONUÇ

Çalışmamıza diyabetik retinopatisi olan (n:30) ve olmayan (n:34) diyabetik hastalar ile sağlıklı kontroller (n:32) 3 gruba ayrılarak dahil edildi. Gruplar arasında TAS, TOS ve OSİ düzeylerini karşılaştırılarak bu parametrelerin diyabetik retinopati komplikasyonu ve diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Sonuç olarak:

- Diyabetik hasta grubundaki hastaların yaş ortalaması, kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. Gruplar arasında kadın/erkek dağılımı, medeni durum, VKİ, bel ve kalça çevresi benzer izlendi.
- DRP'si olan grupta, retinopatisi olmayan gruba göre diyabet süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- DRP'si olan hastalarda diyabetik nöropati ve SVH birlikteliği daha sık gözlemlendi.
- İnsülin ve diüretik kullanımının da retinopatili grupta daha yüksek olduğu gösterildi.
- Çalışmamızda HbA1C, AKŞ, Proteinüri ve TG düzeyleri DRP'si olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- TAS, TOS ve OSİ düzeyleri her üç grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar izlendi. TAS seviyesi DRP'si olan diyabetik hasta grubunda retinopatisi olmayan gruptakilere göre düşük saptandı ancak istatistiksel olarak fark bulunmadı. Kontrol grubundaki hastaların TAS seviyesi hem DRP'li hem de DRP'siz diyabetik hastalara göre yüksek saptandı.
- TAS düzeyi ile AKŞ, HbA1C ve TOS arasından negatif yönde

korelasyon tespit edilirken; insülin kullanımı (glarjin, detemir, bolus insülin) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Yapılan ROC analizinde TAS parametresi cut-off:1.13 değerinde %63,3 duyarlılık ve %60,6 özgüllük ile retinopati varlığını tespit etmede anlamlı bulunmuştur.

- Çalışmamızda TOS düzeyi en yüksek DRP 'si olan grupta izlenirken, sağlıklı kontrol grubunda en düşük olarak izlendi ($p<0.05$).
- Pearson korelasyon analizinde TOS düzeyleri AKŞ, HbA1C, TSH, üre, kreatinin, GGT ve TG ile pozitif yönde; GFR ve diüretik kullanımı ile negatif yönde korele olduğu saptandı. TOS ile yapılan ROC analizinde 6.51 cut-off değerinde %76,7 duyarlılık ve %75,8 özgüllük ile retinopati varlığını tespit etmede anlamlı bulunmuştur.
- Oksidatif stres indexi olarak kullanılan OSİ değeri TOS/TAS ın birbirine oranlanmasıyla elde edilmiş ve DRP 'si olan hasta grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
- AKŞ, HbA1C, TSH, TG düzeyleri ile OSİ arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken; metformin, akarboz, DDP4-İ, SGLT-2 ve insulin kullanımı ile negatif korelasyon izlendi.
- DRP' si olan hasta grubu kendi içinde proliferatif ve nonproliferatif olarak iki gruba ayrıldığında TOS düzeyleri proliferatif grupta daha yüksek iken; TAS ve OSİ arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Çalışmamızda diyabetik vakalar ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasıyla; TAS seviyelerindeki düşüklüğün diyabetin kendisi ile yakın ilişkili olduğu ancak retinopatiyi göstermede yetersiz kaldığını gösterilmiştir. TOS ve OSİ ölçümleri diyabetik retinopati gelişimini ön görmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stresin diyabetik retinopati etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. TOS ve OSİ düzeylerinin kalorimetrik ölçümleri diyabetik retinopati erken tanısı, tedavisi ve takibine katkı sağlayabilir. Ancak bu alanda daha büyük çaplı prospektif

alışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. "Definition of Diabetes mellitus", 2022, doi: 10.1055/a-0584-6223.
2. IDF Diabetes Atlas 10th edition , www.diabetesatlas.org
3. O. Simó-Servat, C. Hernández, and R. Simó, "Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes," Ophthalmic Research, vol. 62, no. 4. S. Karger AG, pp. 211–217, Nov. 01, 2019.
4. S. İnan, A. D. Hastanesi, H. Göz, A. Kliniđi, and T. / Geliř, "Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi Diabetic Retinopathy and Etiopathogenesis," Vol. 15, Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal. 2014.
5. "Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association," 2017, doi: 10.2337/dc16-2641.
6. L. He, T. He, S. Farrar, L. Ji, T. Liu, and X. Ma, "Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species," Cellular Physiology and Biochemistry, vol. 44, no. 2. S. Karger AG, pp. 532–553, Dec. 01, 2017
7. M. Karamanou, A. Protogerou, G. Tsoucalas, G. Androutsos, and E. Poulakou-Rebelakou, "Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors.," World J Diabetes, vol. 7, no. 1, pp. 1–7, Jan. 2016
8. Tattersall RB. The History of Diabetes Mellitus. 2017.
9. The Journal of Clinical Investigation Review Series : 100 Th Anniversary Of

Insulin's Discovery Series Editor: Rexford Ahima. 2021

10. E. Standl, K. Khunti, T. B. Hansen, and O. Schnell, "The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives" 2019, Vol. 26(2S) 7–14
11. I. Satman et al., "Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults," *Eur J Epidemiol*, vol. 28, pp. 169–180, 2013.
12. I. Satman et al., "Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in TurkeyResults of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)," *Diabetes Care*, vol. 25, no. 9, pp. 1551–1556, Sep. 2002.
13. "Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift* 131:1, 6-15,2019
14. A. Ramachandran, "Know the signs and symptoms of diabetes," *Indian J Med Res*, vol. 140, no. 5, p. 579, Nov. 2014
15. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tedavi sf:15
16. Diyabet tanı ve tedavi rehberi 2016. Türkiye Diyabet Vakfı; 2016.
17. R. R. Little and C. Rohlfing, "The Long and Winding Road to Optimal HbA1c Measurement", 15; 418: 63–71, 2013.
18. A. Farmer, "Use of HbA1c in the diagnosis of diabetes," *BMJ (Online)*, vol. 345, no. 7882. BMJ Publishing Group, Nov. 10, 2012.
19. "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022," 2022:S17–S38
20. J. De and F. Maraschin, "CLASSIFICATION OF DIABETES."Sf:12-16, 2012
21. A. Adler Et Al., "REPRINT OF: CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS," *Diabetes Res Clin Pract*, p. 108972, Jul. 2021.
22. I. Conget, "UP-DATE Diabetes and cardiovascular diseases (I) Diagnosis, Classification and Pathogenesis of Diabetes Mellitus Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus," 2002 sf: 12-26
23. R. Rottiers, "New classification and new diagnostic criteria of diabetes mellitus," *Acta Clinica Belgica*, vol. 58, no. 5. *Acta Clinica Belgica*, sf. 269–276,

2003.

24. E. M. Alfadhli, "Gestational diabetes mellitus," Saudi Med J, vol. 36, no. 4, pp. 399–406, 2015
25. F. Y. Öztürk and Y. Altuntaş, "Gestasyonel Diabetes Mellitus," The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital, vol. 1, no. 1, p. 49, 2015
26. J. Harreiter and M. Roden, "Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019)," Wiener klinische Wochenschrift 2019 131:1, vol. 131, no. 1, pp. 6–15, Apr. 2019.
27. C. K. Roberts, A. L. Hevener, and R. J. Barnard, "Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training," pp: 3(1): 1–58.2013.
28. R. A. DeFronzo, "Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus," Medical Clinics of North America, vol. 88, no. 4, pp. 787–835, Jul. 2004.
29. P. P. Devarshi, S. M. McNabney, and T. M. Henagan, "Molecular Sciences Skeletal Muscle Nucleo-Mitochondrial Crosstalk in Obesity and Type 2 Diabetes", 18,831: 3-19, 2017.
30. S. Kawahito, H. Kitahata, and S. Oshita, "Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress," World J Gastroenterol, vol. 15, no. 33, pp. 4137–4142, 2009.
31. Q. Ma et al., "molecules Progress in Metabonomics of Type 2 Diabetes Mellitus, vol.23 pp:2-18
32. M. Stumvoll, B. J. Goldstein, and T. W. van Haeften, "Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy," vol.1-1519, 2005.
33. D. Tripathy and A. O. Chavez, "Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus," Current Diabetes Reports, vol. 10, no. 3, pp. 184–191, Jun. 2010.
34. L.Charlotte, R. Tina"Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes , pp:1028-1039, 2022.
35. R. Landgraf et al., "Therapy of Type 2 Diabetes," Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, vol. 127, pp. S73–S92, 2019.
36. J. P. Kirwan and J. Sacks, "The essential role of exercise in the management

of type 2 diabetes," *Cleve Clin J Med*, vol. 84, 2017.

37. A. F. H. Pfeiffer and H. H. Klein, "M E D I C I N E The Treatment of Type 2 Diabetes", 111(5): 69–82 69, 2014.
38. "Klinik Endokrinoloji Ve Diyabet Derneği Tip 2 Diyabet Farmakolojik Tedavi Kılavuzu," sf: 13-28 , 2020.
39. "6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022," *Diabetes Care*, vol. 45, pp. S83–S96, Jan. 2022.
40. E. R. Seaquist et al., "Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society," vol.13 p:1384-1388, 2013.
41. H. A. Davis, E. K. Spanakis, P. E. Cryer, and S. N. Davis, "Hypoglycemia During Therapy of Diabetes," *Endotext*, p:5-9 Jun. 2021 .
42. G. Umpierrez and M. Korytkowski, "Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia," *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 12, no. 4. Nature Publishing Group, pp. 222–232, Apr. 01, 2016.
43. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Acute Endocrinology* 2021 May 9;119–47.
44. K. Evans, "Diabetic ketoacidosis: update on management," vol.19, no:5,396-8, 2017.
45. M. Fayfman, F. J. Pasquel, and G. E. Umpierrez, "Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state", 101(3): 587–606, 2017.
46. "Glycemic Control in Medical Inpatients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sliding Scale Insulin Regimens versus Routine Diabetes Medications: A Multicenter Randomized Controlled Trial, 1:29-35.2003.
47. A. D. Deshpande, M. Harris-Hayes, and M. Schootman, "Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications Diabetes Special Issue," 88:1254–1264, 2008.
48. W. B. Dunn, R. Goodacre, L. Neyses, and M. Mamas, "Integration of metabolomics in heart disease and diabetes research: Current achievements

- and future outlook,” *Bioanalysis*, vol. 3, no. 19. pp. 2205–2222, Oct. 2011.
49. Ö. Keskin, B. Balcı, K. Üniversitesi Tıp Fakültesi, İ. Hastalıkları Anabilim Dalı, and K. Anabilim Dalı, “Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar Diabetes Mellitus and Cardiovascular Complications” 1(2):81–85, 2011.
 50. B. B. Uysal, “Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları,” sf:179-182, 2019.
 51. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetesd 2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan 1;44:S125–50.
 52. “Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies,2022.
 53. A. Tuttolomondo, C. Maida, and A. Pinto, “Diabetic Foot Syndrome as a Possible Cardiovascular Marker in Diabetic Patients,” vol.375- 9733, 2015.
 54. A. T. Reutens, “Epidemiology of Diabetic Kidney Disease,” *Medical Clinics of North America*, vol. 97, no. 1. pp. 1–18, Jan. 2013.
 55. “11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabete-2020,” *Diabetes Care*, vol. 43, pp. S135–S151, Jan. 2020.
 56. N. Samsu, “Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment,” *BioMed Research International*, vol. 2021.
 57. R. Z. Alicic, M. T. Rooney, K. R. Tuttle, and Şİt ‡, “Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities,” *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 12, pp. 2032–2045, 2017.
 58. P. Baum, K. v Toyka, M. Blüher, J. Kosacka, and M. Nowicki, “Molecular Sciences Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)-New Aspects,” *J. Mol. Sci*, p. 22, 2022.
 59. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy HHS Public Access. vol.5, 42, 2020.
 60. C. Karlberg, C. Falk, A. Green, A. K. Sjolie, and J. Grauslund, “Proliferative retinopathy predicts nephropathy: A 25-year follow-up study of type 1 diabetic patients,” *Acta Diabetol*, vol. 49, no. 4, pp. 263–268, Aug. 2012.
 61. C. Voulgari, M. Psallas, A. Kokkinos, V. Argiana, N. Katsilambros, and N. Tentolouris, “The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes,” *J Diabetes Complications*, vol. 25, no. 3, pp. 159–167, May 2011.

62. F. Bandello and M. V. Cicinelli, "19th EURETINA Congress Keynote Lecture: Diabetic Retinopathy Today," *Ophthalmologica*, vol. 243, no. 3. S. Karger AG, pp. 163–171, May 01, 2020.
63. R. L. Thomas, S. Halim, S. Gurudas, S. Sivaprasad, and D. R. Owens, "IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018," 2019.
64. "The Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adults in the United States." 122:552-563; 2004.
65. A. Taþ, M. Zeki Bayraktar, Ü. Erdem, G. Sobacı, and M. Uçar, "Diyabetik hastalarda retinopati ssıklığı ve risk faktörleri * Edremit Asker Hastanesi ** GATA Göz Hastalıkları AD ***GATA Tıp Tarihi ve Deontoloji AD." 47:164-174, 2005.
66. D. Acan et al., "The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey" vol.18-19, 2018.
67. N. Cheung, P. Mitchell, and T. Y. Wong, "Seminar Diabetic retinopathy,"vol. 376, 2010.
68. E. Ganea and J. J. Harding, "Glutathione-related enzymes and the eye," *Current Eye Research*, vol. 31, no. 1. pp. 1–11, Jan. 01, 2006.
69. J. Tang and T. S. Kern, "Inflammation in Diabetic Retinopathy," 30(5): 343–358 , 2011.
70. M. L. Rodríguez, S. Pérez, S. Mena-Mollá, M. C. Desco, and Á. L. Ortega, "Review Article Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies," 2019.
71. L. F. Nakayama et al., "Diabetic retinopathy classification for supervised machine learning algorithms," *Int J Retina Vitreous*, vol. 8, no. 1, pp. 1–5, Dec. 2022.
72. S. Sivaprasad and E. Pearce, "The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy," *Diabet. Med*, vol. 36, pp. 424–433, 2019.
73. S. P. Leley, T. A. Ciulla, and A. D. Bhatwadekar, "Diabetic Retinopathy in the Aging Population: A Perspective of Pathogenesis and Treatment," 2021:16 1367–1378.

74. "Diyabetik Retinopati (İlk ve Takip Değerlendirmesi)." 2015;314:2137-46.
75. H. Sies and E. Cadenas, "Oxidative stress: damage to intact cells and organs.," *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 311, no. 1152, pp. 617–631, 1985.
76. V. I. Lushchak and K. B. Storey, "Oxidative Stress Concept Updated: Definitions, Classifications And Regulatory Pathways Implicated," *EXCLI J*, vol. 20, pp. 956–967, 2021..
77. K. Brieger, S. Schiavone, F. J. Miller, and K. H. Krause, "Reactive oxygen species: From health to disease," *Swiss Medical Weekly*, vol. 142. Aug. 2012.
78. T.-S. Lee, K. A. Saltsman, H. Ohashi, and G. L. King, "Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: Proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications (inositol phospholipids/diacylglycerol/phosphatidic acid/glucose metabolism)," 1989.
79. K. H. Cheeseman and T. F. Slater, "An introduction to free radical biochemistry," p:481-493, 1993.
80. B. Halliwell, "Antioxidant Defence Mechanisms: From the Beginning to the End (of the Beginning)." Vol.31,pp.261-272, 199.
81. bryan dickinson and christopher J. chang, "chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses," vol.7 pp.504-509, 2011,
82. M. Abdollahi, A. Ranjbar, S. Shadnia, S. Nikfar, and A. Rezaie, "Pesticides and oxidative stress: a review RA." Vol.10(6): ra141-147, 2004.
83. G. Csire, L. Canabady-Rochelle, M.-C. Averlant-Petit, K. Selmeczi, and L. Stefan, "Both metal-chelating and free radical-scavenging synthetic pentapeptides as efficient inhibitors of reactive oxygen species generation ," *Royal Society of Chemistry* 2020,
84. A. A. Starkov, "The Role of Mitochondria in Reactive Oxygen Species Metabolism and Signaling," v.1147:37-52, 2008.
85. K. Bedard and K.-H. Krause, "The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology," 87:245-313, 2007.
86. P. Møller and S. Loft, "Dietary antioxidants and beneficial effect on oxidatively damaged DNA," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 41, no. 3. pp. 388–415, Aug. 01, 2006.
87. K. Rahman,'Studies on free radicals, antioxidants and co-factors " 2007:2 (2)

219_236.

88. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oksidanlar, antioksidanlar ve yaşlanmanın dejeneratif hastalıkları. *Proc Natl Acad Sci.* 1993; **90** :7915–22.
89. M. Christofidou-Solomidou and V. R. Muzykantov, "Antioxidant Strategies in Respiratory Medicine," 2006.
90. R. Margis, C. Dunand, F. K. Teixeira, and M. Margis-Pinheiro, "Glutathione peroxidase family-an evolutionary overview", doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06542.x.
91. M. L. Wahlqvist, "Antioxidant relevance to human health," Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, vol. 22, no. 2. pp. 171–176, Apr. 2013.
92. B. Amir Aslani and S. Ghobadi, "Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system," Life Sciences, vol. 146. Elsevier Inc., pp. 163–173, Feb. 01, 2016
93. A. Ghiselli, M. Serafini, F. Natella, and C. Scaccini, "Forum: Oxidative Stress Status Total Antioxidant Capacity As A Tool To Assess Redox Status: Critical View And Experimental Data," 2000
94. J. M. May, "Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane?"
95. O. Erel, "A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation," Clin Biochem, vol. 37, no. 4, pp. 277–285, Apr. 2004,
96. O. Erel, "A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status," Clin Biochem, vol. 38, no. 12, pp. 1103–1111, 2005,
97. M. Harma, M. Harma, and O. Erel, "Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole," 2003.
98. Z. Liu, C. Fu, W. Wang, and B. Xu, "Open Access RESEARCH Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients-a cross-sectional hospital based survey in urban China," Health Qual Life Outcomes, vol. 8, p. 62, 2010.
99. S. Li, J. Wang, B. Zhang, X. Li, and Y. Liu, "Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study," 1999,
100. "Economic Costs of Diabetes in the U," 2018,
101. J. Q. Li et al., "Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye

disease in Europe: a systematic review and meta-analysis," *Eur J Epidemiol*, vol. 35, no. 1, pp. 11–23, Jan. 2020.

102. R. Kawasaki et al., "Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: The Japan diabetes complications study," *Ophthalmology*, vol. 120, no. 3, pp. 574–582, Mar. 2013.
103. P. Kotlarsky, A. Bolotin, K. Dorfman, B. Knyazer, T. Lifshitz, and J. Levy, "Link between retinopathy and nephropathy caused by complications of diabetes mellitus type 2' v.35:59-66, 2015.
104. R. Lee, T. Y. Wong, and C. Sabanayagam, "Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss," *Eye and Vision* 2015 2:1, vol. 2, no. 1, pp. 1–25, Sep. 2015.
105. K. R. Ahmed et al., "Incidence of diabetic retinopathy in Bangladesh: A 15-year follow-up study," *J Diabetes*, vol. 4, no. 4, pp. 386–391, Dec. 2012.
106. J. Xu, L. Xu, Y. X. Wang, Q. S. You, and J. B. Jonas, "Ten-Year Cumulative Incidence of Diabetic Retinopathy. The Beijing Eye Study," *PLoS One*, vol. 9, no. 10, p. 111320, 2014.
107. M. C. Lim et al., "Diabetic Retinopathy in Diabetics Referred to a Tertiary Centre from a Nationwide Screening Programme," vol.37 no.9, 2008.
108. X. Zhang et al., "Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005 -2008." Vol.34 no.6 ,2010.
109. A. Kajiwarra et al., "Gender differences in the incidence and progression of diabetic retinopathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A clinic-based retrospective longitudinal study," *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 103, no. 3, p. e7, 2014.
110. R. Varma, G. L. Macias, M. Torres, R. Klein, F. Y. Peña, and S. P. Azen, "Biologic Risk Factors Associated with Diabetic Retinopathy. The Los Angeles Latino Eye Study," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 7, pp. 1332–1340, Jul. 2007.
111. R. Varma, G. L. Macias, M. Torres, R. Klein, F. Y. Peña, and S. P. Azen, "Biologic Risk Factors Associated with Diabetic Retinopathy. The Los Angeles Latino Eye Study," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 7, pp. 1332–1340, Jul. 2007.

112. I. M. Stratton et al., "Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes." 2000 Aug 12; 321(7258): 405–412.
113. S. E. Moss, M. Ronald Klein, and B. E. Klein, "Association of Cigarette Smoking With Diabetic Retinopathy", Accessed: Apr. 17, 2022.
114. Z.-L. Zhong and S. Chen, "Clinical Study Plasma Plasminogen Activator Inhibitor-1 Is Associated with End-Stage Proliferative Diabetic Retinopathy in the Northern Chinese Han Population," *Exp Diabetes Res*, vol. 2012.
115. 'UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis ' vol. 44: 156±163, 2001
116. R. A. Kowluru, "Retinopathy in a diet-induced type 2 diabetic rat model and role of epigenetic modifications," *Diabetes*, vol. 69, no. 4, pp. 689–698, Apr. 2020.
117. W. Zhu, Y. Wu, Y.-F. Meng, Q. Xing, J.-J. Tao, and J. Lu, "Association of obesity and risk of diabetic retinopathy in diabetes patients A meta-analysis of prospective cohort studies," 2018.
118. H. A. van Leiden et al., "Blood Pressure, Lipids, and Obesity Are Associated With Retinopathy The Hoorn Study", Accessed: Apr. 17, 2022.
119. R. Eyn Kidd Man et al., "Differential Association of Generalized and Abdominal Obesity With Diabetic Retinopathy in Asian Patients With Type 2 Diabetes," *JAMA Ophthalmol*, vol. 134, no. 3, pp. 251–257, 2016.
120. J. Chen et al., "Association of Generalized and Abdominal Obesity with Diabetic Retinopathy in Chinese Type 2 Diabetic Patients Background and aims," *Acta Diabetol*, vol. 59, pp. 359–367, 2022.
121. C. D. Jones, R. H. Greenwood, A. Misra, and M. O. Bachmann, "Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England," *Diabetes Care*, vol. 35, no. 3, pp. 592–596, Mar. 2012.
122. "Tip 2 diyabetli hastalarda retinopati, hipertansiyon ve hastalık süresi arasındaki ilişki_ 6 yıllık deneyim" *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 7(2):99-104, 2000.
123. Y. Li et al., "The predictive value of diabetic retinopathy on subsequent

diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. VOL. 43, NO. 1, 231–240, 2021.

124. A. Butt et al., "Relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy; A longitudinal follow-up study from a tertiary care unit of Karachi, Pakistan," *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14, no. 6, pp. 1659–1663, Nov. 2020.
125. M. R. Manaviat, M. Afkhami, and M. R. Shoja, "Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patients," vol.4:9 p:1-4, 2004.
126. Ahmed MH, Elwali ES, Awadalla H, Almobarak AO. The relationship between diabetic retinopathy and nephropathy in Sudanese adult with diabetes: population based study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2017 Nov 1;11:S333–6.
127. . Rasheed, G. S. Pillai, H. Kumar, A. Thayyil Shajan, N. Radhakrishnan, and G. C. Ravindran, "Relationship between diabetic retinopathy and diabetic peripheral neuropathy-Neurodegenerative and microvascular changes," vol.69:3370-5.2021.
128. S. Akcay, C. Kazimoglu, I. S. Satoglu, A. Kurtulmus, and F. Erpala, "Relationship between diabetic retinopathy and neuropathy in diabetic foot ulcers," *The Journal of Kartal Training and Research Hospital*, vol. 24, no. 1, pp. 37–41, 2013.
129. Lin IC, Wang YH, Lin CL, Chang YJ, Lee SH, Wang IJ. Diabetic polyneuropathy and the risk of developing diabetic retinopathy: a nationwide, population-based study. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:713–8.
130. H. A. van Leiden et al., "Risk Factors for Incident Retinopathy in a Diabetic and Nondiabetic Population The Hoorn Study," 2003, vol.121 (2)245-251.
131. Ukpds. Risks of Progression of Retinopathy and Vision Loss Related to Tight Blood Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. Vol. 122, *Arch Ophthalmol*. 2004.
132. J. J. Lahet et al., "In vivo and in vitro antioxidant properties of furosemide," *Life Sci*, vol. 73, no. 8, pp. 1075–1082, Jul. 2003.

133. J. Z. Kubiak, P. Bryniarski, K. Nazimek, and J. Marcinkiewicz, "Captopril Combined with Furosemide or Hydrochlorothiazide Affects Macrophage Functions in Mouse Contact Hypersensitivity Response," 2021 sci.2022, 23, 74.
134. Rema M, Srivastava BK, Anitha B, Deepa R, Mohan V. Association of serum lipids with diabetic retinopathy in urban South Indians - The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study - 2. *Diabetic Medicine*. 2006 Sep;23(9):1029–36.
135. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, et al. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Retinopathy. The Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008 Nov;115(11):1869–75.
136. Danis RP, Gangaputra S, Hubbard L, Esser BA, of Wis-consin U, Lovato JF, et al. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes A b s t r a c t. *N Engl J Med*. 2010;363:233–77.
137. Tudor SM, Hamman RF, Baron A, Johnson DW, Shetterly SM. Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy in Hispanics and Non-Hispanic Whites With type 2 Diabetes San Luis Valley Diabetes Study, Colorado, 2021: 21-1-53
138. Chantelau E, Kimmerle R, Meyer-Schwickerath R. Insulin, insulin analogues and diabetic retinopathy. *Arch Physiol Biochem*;114(1):54–62, 2008
139. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: retrospective analysis Vol.234:e874, 2012.
140. Mu PW, Tang XX, Tan Y, Wang YN, Lin S, Wang MM, et al. Effect of basal insulin supplement therapy on diabetic retinopathy in short-duration type 2 diabetes: A one-year randomized parallel-group trial . *J Diabetes*. 2019;11.
141. J. D. A. X. Research; L, "Stimulation of AMPK prevents degeneration of photoreceptors and the retinal pigment epithelium," vol. 115, no. 41, pp. 10475–10480, 2018.
142. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. The ARRIVE Guidelines Checklist Animal Research: Reporting In Vivo Experiments.
143. You L, Wang Z, Kang Y, Zhao Y, Zhang D. Experimental investigation of porosity and permeability change caused by salting out in tight sandstone

- gas reservoirs. *Journal of Natural Gas Geoscience*. 2018 Dec;3(6):347–52.
144. Fan YP, Wu CT, Lin JL, Hsiung CA, Liu HY, Lai JN, et al. Metformin Treatment Is Associated with a Decreased Risk of Nonproliferative Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study. *Hindawi Journal of Diabetes Research*;2020;p:12.
 145. Ramos H, Bogdanov P, Sabater D, Huerta J, Valeri M, Hernández C, et al. Neuromodulation Induced by Sitagliptin: A New Strategy for Treating Diabetic Retinopathy. 2021; 7-72.
 146. Hu Y, Xu Q, Li H, Meng Z, Hao M, Ma X, et al. Dapagliflozin Reduces Apoptosis of Diabetic Retina and Human Retinal Microvascular Endothelial Cells Through ERK1/2/cPLA2/AA/ROS Pathway Independent of Hypoglycemic.
 147. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), vol.352 p:837-851, 1998.
 148. the-effect-of-intensive-treatment-of-diabetes-on-the-development-1993.
 149. Matsushita Y, Takeda N, Nakamura Y, Yoshida-Hata N, Yamamoto S, Noda M, et al. A Comparison of the Association of Fasting Plasma Glucose and HbA1c Levels with Diabetic Retinopathy in Japanese Men. 2020;1(6):37.
 150. Hsieh YT, Hsieh MC. Fasting plasma glucose variability is an independent risk factor for diabetic retinopathy and diabetic macular oedema in type 2 diabetes: An 8-year prospective cohort study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020 May 1;48(4):470–6.
 151. Hsing SC, Lin C, Chen JT, Chen YH, Fang WH, Westenskow D, et al. Personalized Medicine Glycemic Gap as a Useful Surrogate Marker for Glucose Variability and Progression of Diabetic Retinopathy. *J Pers Med*. 2021;11:799.
 152. Brooks AMS, Lissett CA. A dramatic deterioration in diabetic retinopathy with improvement in glycated haemoglobin (HbA1c) on exenatide treatment: Letters: Original Observations. Vol. 26, *Diabetic Medicine*. 2009. p. 190.
 153. Varadhan L, Humphreys T, Hariman C, Walker AB, Varughese GI. GLP-1 agonist treatment: Implications for diabetic retinopathy screening. *Diabetes*

Res Clin Pract. 2011 Dec;94(3).

154. Cleary A, Backlund JYC, Ge-nuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, et al. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes]. Vol. 25, Patricia N Engl J Med. 2005.
155. "Effect of Intensive Therapy on the Microvascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus ,The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group." May 15; 287(19): 2563–2569. 2002.
156. Kajimoto Y, Kaneto H. Role of oxidative stress in pancreatic β -cell dysfunction. In: Annals of the New York Academy of Sciences. New York Academy of Sciences; 2004. p. 168–76.
157. JAmunA RAni A, mythili S. Study on Total Antioxidant Status in Relation to Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014;8(3):108–10.
158. C. Anatole Pieme et al., "Relationship between hyperglycemia, antioxidant capacity and some enzymatic and non-enzymatic antioxidants in African patients with type 2 diabetes," BMC Res Notes, vol. 10, p. 141, 2017.
159. Kumar Verma A, Chandra S, Singh RG, Singh TB, Srivastava S, Srivastava R. Serum Prolidase Activity and Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy and End Stage Renal Disease: A Correlative Study with Glucose and Creatinine. 2014; ID 291458, 2014.
160. Inci A, Olmaz R, E. Hy, and Sarıkaya M, "Increased oxidative stress in diabetic nephropathy and its relationship with soluble Klotho levels," sf:198-203, 2016.
161. "Serum prolidase enzyme activity and oxidative stress levels in patients with diabetic neuropathy ' vol.33:875–880, 2012.
162. Uzar E, Tamam Y, Osman •, Alpaslan E•, Coskun Beyaz T•, Acar A, et al. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with diabetic neuropathy.
163. B. Buyukaydin, M. Guler, T. Karaaslan, A. Olgac, M. Zorlu, and M. Kiskac, "World Journal of Diabetes Relationship between diabetic polyneuropathy, serum visfatin, and oxidative stress biomarkers Conflict-of-interest statement: Data sharing statement: No," World J Diabetes, vol. 11, no. 7, pp.

309–321, 2020.

164. B. Longo-Mbenza et al., "Retinopathy in non diabetics, diabetic retinopathy and oxidative stress: a new phenotype in Central Africa?," *Int J Ophthalmol*, vol. 7, no. 2, p. 293, 2014.
165. V. S. Reddy et al., "Associations of FPG, A1C and disease duration with protein markers of oxidative damage and antioxidative defense in type 2 diabetes and diabetic retinopathy," *Eye*, vol. 29, pp. 1585–1593, 2015.
166. "Changes of total antioxidant capacity and total oxidant status of aqueous humor in diabetes patients and correlations with diabetic retinopathy, vol.6 no:4,2013.
167. A. Türk et al., "55) mmol Trolox equiv. / L idi. Sırasıyla gruplarda elde edilen ortalama serum toplam oksi-dan kapasite seviyeleri 2' cilt.24 sayı:3 sf:154-159, 2017.

