



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
FATİH SULTAN MEHMET EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FİBRİNOJEN ALB MİN ORANI  
İLE DİYABETİK RETİNOPATİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Tuğe Őevval YILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2024**



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

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA FİBRİNOJEN ALBÜMİN ORANI**  
**İLE DİYABETİK RETİNOPATİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Tuğçe Őevval YILDIZ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nalan OKUROĞLU**  
**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	5
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	6
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	9
ÖZET.....	11
ABSTRACT .....	14
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	17
2.GENEL BİLGİLER .....	19
2.1 Diyabetes Mellitus.....	19
2.1.1 Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	19
2.1.2 Diyabetes Mellitus Etyolojisi ve Patofizyolojisi.....	21
2.1.3 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	21
2.1.4 Diyabetes Mellitus Sınıflaması.....	22
2.1.4.a Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Enflamasyon.....	25
2.2 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	27
2.2.1 Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları.....	27
2.2.2 Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları.....	28
2.2.2.a Makrovasküler Komplikasyonlar.....	28
2.2.2.b Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	30
2.3 Diyabetik Retinopati.....	31
2.3.1 Diyabetik Retinopati Fizyopatolojisi.....	32
2.3.2Diyabetik Retinopati Sınıflandırması.....	34
2.3.3 Diyabetik Retinopati Değerlendirme Yöntemleri.....	35
2.3.4 Diyabetik Retinopati Tarama Sıklığı.....	36
2.4 Fibrinojen, Albumin ve Fibrinojen-Albumin Oranı.....	37
3. GEREÇ VE YÖTEMLER .....	39
4.BULGULAR .....	40
5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇ .....	54
7. KAYNAKÇA .....	55

## TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca bilgi birikimi, tecrübesi ve öğreticiliği ile iyi bir hekim olmanın ne demek olduğunu her zaman gösteren klinik şefim ve tıbbi birikimimin mimarı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Özdemir'e,

Bana her zaman rehberlik eden ve bilgisiyle yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Nalan Okuroğlu'na, araştırmalarım katkıda bulunan ve değerli fikirleriyle çalışmalarım yön veren Prof. Dr. Yaşar Sertbaş'a, tezim için olmazsa olmaz göz muayenelerinde desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Neslihan Sevimli'ye, maalesef aramızdan ayrılmış olan, varlığında akademik merakı ve çalışma aşkına imrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Seda Sancak'a,

Bütün klinik hayatım boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Muhittin Doruk Tatlı, Mert Ortaç, Hatice Cansu Er ve Gülay Şahin başta olmak üzere bütün asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Kaybettiğim şu an olduğum yerden gurur duyacağına ve beni bir yerlerden gördüğüne inandığım sevgili anneme, çocukluğumu ve en güzel anlarımı paylaştığım canım kardeşime,

Tanıştığımız ilk günden beri her türlü kahrımı çekip, mutlu ve mutsuz tüm anlarımda yanımda olan, olduğum kişiye dönüşmemde en büyük katkıya sahip, bana ailenin sonradan da kazanılabilir olduğunu gösteren oyun arkadaşım Hande Büyüknisan'a ve tezimi yazarken bir patisi hep üzerimde olan canım kedim Portie'ye sonsuz teşekkür ediyorum.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ADA:** American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**APG:** Açlık Plazma Glukozu

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**BAG:** Bozulmuş Açlık Glikozu

**BFGF:** Temel Fibroblast Büyüme Faktörü

**BRB:** Blood-Retinal Barrier (Kan Retina Bariyeri)

**CRP:** C-Reaktif Protein

**DKA:** Diyabetik Ketoasidoz

**DM:** Diyabetes Mellitus

**DMÖ:** Diyabetik Maküla Ödemi

**DRP:** Diyabetik Retinopati

**ERG:** Elektoretinografi

**FFA:** Floresan Anjiyografi

**GDNF:** Glial Kökenli Nörotrofik Faktör

**HGF:** Hepatosit Büyüme Faktörü

**HDL:** High-density Lipoprotein

**HIF-1:** Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1

**HHD:** Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

**ICDR:** International Clinical Diabetic Retinopathy (Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati)

**IDF:** International Diabetes Federations (Uluslararası Diyabet Federasyonu)

**IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

**IL:** İnterlökin

**ICO:** International Council of Ophthalmology (Uluslararası Oftalmoloji Konseyi)

**IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

**IRMA:** İntraretinal Mikrovasüler Anomali

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı

**LDL:** Low-density Lipoprotein

**LA:** Laktik Asidoz

**MCP-1:** Monosit Kemotraktan Protein-1

**MODY:** Maturity-onset diabetes of the young

**MAP:** Mitojenle Aktive Olan Protein

**NT:** Nörotrofin

**NPDR:** Non-Proliferatif Retinopati

**OCT:** Optik Koherens Tomografi

**OCTA:** Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi

**PDR:** Proliferatif Retinopati

**PG:** Plazma Glukozu

**PLA-2:** Fosfolipaz A2

**SVH:** Serebrovasküler Hastalık

**SDBH:** Son Dönem Böbrek Hastalığı

**TURDEP:** Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

**TEMED:** Türk Endokrinoloji Derneği

**TG:** Trigliserid

**TNF:** Tümör Nekrozis Faktör

**UWFA:** Fundus Floresan Anjiyogramı

**UWFI:** Ultra Geniş Alan Fundus Görüntüleme

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**VKI:** Vücut kitle İndeksi

**WHO:** World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

## TABLULAR

**Tablo 1.** Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

**Tablo 2.** Diyabet Tipleri

**Tablo 3.** Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati (ICDR) Şiddet Ölçeği

**Tablo 4.** Diyabetik Hastalarda Tarama Sıklığı ve Tedavi Yönetimi

**Tablo 5.** Hastaların genel demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

**Tablo 6.** Diyabetik Retinopati ile demografik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

**Tablo 7.** DRP Varlığı Üzerine Etkili Faktörlerin Regresyon Analizi

**Tablo 8.** Diyabet süresi için Roc eğrisi analiz tablosu

**Tablo 9.** Fibrinojen – albumin oranı için Roc eğrisi analiz tablosu

**Tablo 10.** Diyabetik Retinopati Tipleri ile demografik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Farklı Diyabet Tipleri Arasındaki Heterojenite

**Şekil 2.** Yeni tanı konmuş yetişkinlerde şüpheli tip 1 diyabetin araştırılması için akış şeması

**Şekil 3.** Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları Patogenezi

**Şekil 4.** Diyabetik retinopati gelişiminde DM süresi için ROC analizi

**Şekil 5.** Diyabetik retinopati gelişiminde Fibrinojen- albümin oranı için ROC analizi

## ÖZET

### AMAÇ:

Diyabetes Mellütusun (DM) yaşamı sınırlayan ve tehdit eden birçok mikro ve makrovasküler komplikasyonu olmakla beraber diyabetik retinopati karşılaşılan en sık mikrovasküler komplikasyondur ve gelişmiş ülkelerin çalışma yaşındaki popülasyonunda (20-64 yaş) önde gelen körlük nedenidir. Ayrıca retinopati varlığı diğer mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından da önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik retinopatinin gelişiminde en önemli önleyici faktörün glisemik kontrol olduğunun bilinmesinin yanında enflamasyonun baskılanması da önleyici olarak düşünülür.

Bilindiği üzere fibrinojen bir pozitif akut faz proteindir ve enflamasyon durumunda serum konsantrasyonu artar, albümin ise tam tersi olarak negatif akut faz proteindir ve enflamasyon durumunda serum konsantrasyonu azalır. Günümüzde bu iki proteinin ayrı ayrı ve oransal olarak değerlerinin enflamatuvar süreçler ile ilişkili hastalıklarda çalışmaları mevcut olup, bu çalışmada enflamatuvar bir süreç olduğunu bildiğimiz retinopatinin daha önce çeşitli çalışmalarda enflamasyon düzeyiyle ilişkili bulunmuş fibrinojen albümin oranı ile olan ilişkisini araştırmayı ve retinopatiyi öngörmede etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini göstermek amaçlandı.

### GEREÇ YÖNTEM:

Bu çalışma retrospektif olarak 10/2022-10/2023 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet E.A.H. İç Hastalıkları, Diyabet ve Endokrinoloji polikliniklerine müracaat eden en az 1 yıldır Tip-2 DM tanısı olan 30-65 yaş arası 154 hasta ile gerçekleştirildi. Hastalarla ilgili veriler hasta dosyaları geçmişe dönük olarak taranılıp elde edildi. Hastaların Fibrinojen/Albumin oranı başvuru tarihindeki değerleri alınarak ‘‘fibrinojen mg/dl / albümin g/l’’ formülü ile hesaplandı. Çalışma tasarımında hastaların göz dibi muayenelerinin Centervue marka DRS model retinal kamera ile fotoğraflanmış olan görüntülerin incelenmesi ile yapılması öngörülmüş olsa da

çalışmadaki bütün hastalar dilate fundus muayeneleri tek bir göz hekimi tarafından yapılmış olanlardan seçilerek hastalar 3 gruba ayrıldı. Grup 1’de Diyabetik Retinopati (DRP) saptanmayan, Grup 2’de Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR) saptanan, Grup 3’te ise Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) saptanan hastalar yer aldı ve fibrinojen albümin oranı ile retinopati seviyesi ilişkilendirilmeye çalışıldı.

## **BULGULAR:**

Çalışmaya 154 diyabetik hasta dahil edilmiş olup, yaş ortalaması  $55,51 \pm 6,05$  yıl olarak saptanmıştır. Dahil olan hastaların 79’u (%51,3) kadın ve 75’i (%48,7) erkeklerden oluşmaktadır. Diyabet süresi  $9,13 \pm 6,66$  yıl arasında değişmektedir (minimum: 5- maksimum: 30). Hastalar diyabetik retinopatisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Retinopatisi olan ve olmayan iki grup arasında yaş, diyabet süresi, hemoglobin A1c, hemoglobin, fibrinojen, albümin, fibrinojen/albümin oranı, idrar albümin, idrar albümin/kreatin oranı ve low-densitiy lipoprotein (LDL) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir ( $p < 0,005$ ). Ancak vücut kitle indeksi (VKI), ferritin, c-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), high-density lipoprotein (HDL) ve trigliserid (TG) değerleri açısından diyabetik retinopatisi olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Diyabetik retinopati varlığını etkileyen bağımsız risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla yaş, DM süresi, HbA1c, hemoglobin, fibrinojen/albümin oranı, idrar albümin/kreatin oranları gibi değişkenlerle regresyon analizi yapılmış ve regresyon analizi sonucunda, DM süresi ve fibrinojen/albümin oranlarının diyabetik retinopati gelişimi için istatistiksel olarak bağımsız risk faktörleri olduğu görülmüştür (Omnibus  $X^2(69,659)$   $p < 0,05$ , Hosmer ve Lemeshow =  $p > 0,05$ ). DM süresi arttıkça diyabetik retinopati gelişme olasılığının 8 yılın üzerinde diyabet süresine sahip hastalarda belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu değer üzerinde retinopatiyi saptamada %80,39 duyarlılık ve %66,99 özgüllük göstermiştir. Ayrıca, fibrinojen/albümin oranı yüksek olan hastalarda diyabetik retinopati gelişme olasılığının düşük olanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Özellikle

fibrinojen/albumin oranı  $>9,73$  olan hastalarda diyabetik retinopati gelişme oranının belirgin şekilde arttığı görülmüş bu değerin üzerindeki fibrinojen/albumin oranının diyabetik retinopatiyi öngörmeye %52,94 duyarlılık ve %93,2 özgüllük sağladığı tespit edilmiştir. Daha sonra retinopatisi olan hastalar da non-proliferatif ve proliferatif olarak bölünüp çalışma 3 gruba ayrılarak detaylandırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda DM süresi, hemoglobin A1c, hemoglobin, fibrinojen, albumin, fibrinojen/albumin oranı ve idrar albumin/kreatinin oranı açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanırken ( $p<0,005$ ) NPDRP'si olan hastaların diyabet sürelerinin PDR'si olanlara göre belirgin olarak uzun olması ( $p:0,018$ ) dışında NPDRP ve PDR arasında anlamlı fark gösteren parametre saptanmamıştır.

### **SONUÇ:**

Elde edilen bulgular, fibrinojen/albumin oranının diyabetik retinopati varlığıyla bağımsız bir ilişki gösterdiğini ve belirli bir eşik değerin ( $>9,73$ ) üzerinde olan hastalarda retinopati riskinin arttığını göstermektedir. Ayrıca dm süresinin de 8 yıldan sonra retinopati riskinde artışa yol açtığı görülmüştür. Bu sonuç, diyabetik retinopatinin erken teşhis ve tedavisi için önemli bir klinik anlam taşımaktadır. Fibrinojen/albumin oranının özellikle dm süresi ile değerlendirildiğinde hem duyarlılığı hem özgüllüğü yüksek basit ve etkili bir parametre olabileceğini düşünerek, klinik pratikte yaygınlaştırılması ve diyabetik retinopati riski taşıyan hastaların erken tespit edilmesi için bir kılavuz olarak kullanılması öneriyoruz.

### **ANAHTAR KELİMELER:**

Fibrinojen, albumin, fibrinojen albumin oranı, FAO, diyabetik retinopati, risk belirleme

## **ABSTRACT**

### **AIM:**

Diabetes Mellitus (DM) has many life-limiting and threatening micro and macrovascular complications, with diabetic retinopathy being the most commonly encountered microvascular complication and the leading cause of blindness in the working-age population (20-64 years) of developed countries. Moreover, the presence of retinopathy is also a significant risk factor for the development of other micro and macrovascular complications. While the most important preventive factor in the development of diabetic retinopathy is known to be glycemic control, suppression of inflammation is also considered preventive.

As is known, fibrinogen is a positive acute phase protein and its serum concentration increases in inflammation, while albumin, on the other hand, is a negative acute phase protein and its serum concentration decreases in inflammation. Currently, there are studies on these two proteins individually and in ratio regarding their values in diseases related to inflammatory processes. In this study, we aimed to investigate the relationship of the fibrinogen-albumin ratio, which has been found related to inflammation levels in various studies, with retinopathy, and to demonstrate its usability as an effective biomarker in predicting retinopathy.

### **MATERIALS AND METHODS:**

This study was conducted retrospectively between October 2022 and October 2023 with 154 patients aged 30-65 years diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus (DM) for at least 1 year who applied to the Internal Medicine, Diabetes, and Endocrinology outpatient clinics of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital. The data regarding the patients were obtained by scanning files retrospectively. The Fibrinogen/Albumin ratio of the patients was calculated by taking their values on the date of application using the formula "fibrinogen mg/dl / albumin g/l". Although the study design originally aimed to examine images taken with the Centervue brand

DRS model retinal camera during fundus examinations of patients, all patients in the study were categorized into 3 groups based on fundus examinations conducted by a single ophthalmologist. Group 1 consisted of patients without detected Diabetic Retinopathy (DRP), Group 2 included patients with Non-Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR), and Group 3 comprised patients with Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR). An attempt was made to correlate the fibrinogen-albumin ratio with the severity of retinopathy.

### **RESULTS:**

In the study, 154 diabetic patients were included, with a mean age of  $55.51 \pm 6.05$  years. Of these patients, 79 (51.3%) were female and 75 (48.7%) were male. The duration of diabetes ranged from 5 to 30 years, with a mean of  $9.13 \pm 6.66$  years. Patients were divided into two groups based on the presence or absence of diabetic retinopathy. Significant differences were observed between the two groups in terms of age, duration of diabetes, HbA1c, Hb, fibrinogen, albumin, fibrinogen/albumin ratio, urinary albumin, urinary albumin/creatinine ratio, and LDL levels ( $p < 0.005$ ). However, no significant differences were found between those with and without diabetic retinopathy in terms of BMI, ferritin, CRP, AST, ALT, HDL, and triglyceride levels ( $p > 0.05$ ). Regression analysis was conducted to identify independent risk factors affecting the presence of diabetic retinopathy, including age, duration of diabetes, HbA1c, Hb, fibrinogen/albumin ratio, and urinary albumin/creatinine ratios. The results of the regression analysis revealed that the duration of diabetes and fibrinogen/albumin ratio were statistically independent risk factors for the development of diabetic retinopathy (Omnibus  $X^2(69.659)$ ,  $p < 0.05$ , Hosmer and Lemeshow =  $p > 0.05$ ). It was determined that the probability of developing diabetic retinopathy increased with the duration of diabetes, and a significant increase in the incidence of diabetic retinopathy was observed in patients with a diabetes duration of more than 8 years. It has shown 80.39% sensitivity and 66.99% specificity in detecting retinopathy above this value. Additionally, it was found that the probability of developing diabetic retinopathy was higher in patients with high fibrinogen/albumin ratios compared to those with lower ratios. Patients

with a fibrinogen/albumin ratio  $>9.73$  had a significantly increased risk of developing diabetic retinopathy. It was determined that a fibrinogen/albumin ratio above this threshold provided 52.94% sensitivity and 93.2% specificity in predicting diabetic retinopathy. Subsequently, individuals with retinopathy were further categorized into non-proliferative and proliferative subgroups, resulting in three distinct study groups. Analysis revealed statistically significant differences among the three groups in terms of duration of diabetes, hemoglobin A1c, hemoglobin, fibrinogen, albumin, fibrinogen/albumin ratio, and urinary albumin/creatinine ratio ( $p < 0.005$ ). However, except for the significantly longer duration of diabetes in patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) compared to those with proliferative diabetic retinopathy (PDR) ( $p: 0.018$ ), no other parameter exhibited significant differences between NPDR and PDR.

#### **CONCLUSION:**

The findings show that the fibrinogen/albumin ratio shows an independent association with the presence of diabetic retinopathy, and the risk of retinopathy increases in patients above a certain cutoff value ( $>9.73$ ). Additionally, it has been observed that the duration of diabetes also leads to an increased risk of retinopathy after 8 years. This result has important clinical significance for early diagnosis and treatment of diabetic retinopathy. Considering that the fibrinogen/albumin ratio, especially when evaluated with the duration of diabetes, could be a simple and effective parameter with both high sensitivity and specificity, we recommend its widespread use in clinical practice and its use as a guide for the early detection of patients at risk of diabetic retinopathy.

#### **KEYWORDS:**

Fibrinogen, albumin, fibrinogen-albumin ratio , FAR, diabetic retinopathy, risk assessment

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetli hastalar, makrovasküler ilişkili serebrovasküler hastalık (SVO), koroner arter hastalığı (KAH) ve periferik arter hastalığı (PAH) ve/veya mikrovasküler ilişkili retinopati, nöropati ve nefropati dahil olmak üzere yaşamı sınırlayan ve yaşamı tehdit eden birçok komplikasyondan mustarıptir(1). Diyabetik retinopati, diyabetin baskın mikrovasküler komplikasyonu olarak öne çıkar ve gelişmiş ülkelerde çalışma çağındaki nüfusta (20-64 yaş) körlüğün başlıca nedeni konumundadır. Her yıl yaklaşık %12 oranında yeni körlük vakası kaydedilmektedir. 40 yaşın üzerindeki diyabetli kişilerin yaklaşık %40'ında var olduğu, yaklaşık %8,2'sinde ise görmeyi tehdit edecek derecede retinopati olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, diyabetik retinopati varlığı, diğer diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür(2). Diyabetik retinopatinin gelişimi ve ilerlemesinin önlenmesinde sıkı glisemik kontrol en önemli faktör olarak görülmektedir. Glisemik kontrol yanında kan basıncı, lipidlerin optimal kontrolü ve enflamasyonun baskılanması da önleyici olarak düşünülmektedir. Son klinik ve laboratuvar araştırmalarda enflamasyon, diyabetik retinopatinin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir moleküler mekanizma olarak tanımlanmıştır(3). Diyabetik hastalarda retinada geliştiği tespit edilen moleküler ve fizyolojik anormalliklerin çoğu enflamasyon ile uyumludur(4). Akut dönemde yararlı etkileri olduğu bilinen enflamasyonun kronik olarak devam etmesi istenmeyen sonuçlar doğurur. Kronik enflamasyon Tip 2 diyabette tipiktir ve artan insülin direncinin ve bozulmuş glikoz metabolizmasının bir devamı olarak kabul edilir(5). Kronik düşük dereceli enflamasyon diyabetik hayvan modellerinde ve hastalarda retinopatinin farklı evrelerinde geniş çapta tespit edilmiştir(6). Retinopatili diyabetik hastalardan alınan serum ve oküler numuneler (vitreus ve aköz hümör) incelendiğinde enflamatuvar sitokin ve kemokin düzeylerinde artış saptanmıştır. Mikrovasküler diyabetik komplikasyonlarda kapsamlı bir şekilde incelenen ve iyi bilinen sistemik biyobelirteçler: C-reaktif protein (CRP) ve vasküler hücre adezyon molekülleridir(7). Klinik çalışmalar IL-1beta, TNF-alfa ve vasküler endoktelyal büyüme faktörünün

(VEGF) yüksek serum konsantrasyonlarının diyabetik retinopatinin varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir(8).

Serum fibrinojeni koagülasyon ve enflamasyonun biyobelirteci olan çözümlü bir glikoproteindir, üç çift polipeptit zincirinden oluşan dimer bir yapı olarak dolaşır. Pozitif akut faz proteindir ve enflamasyon durumunda serum düzeyi artar. Albumin ise serumda en fazla bulunan plazma proteindir. Karaciğerde sentezlenerek tüm vücut dokularına dağılır. Anti enflamatuvar ve antioksidatif özelliklere sahiptir. Ayrıca negatif akut faz proteindir ve enflamatuvar süreçlerde serum düzeyi azalır.

Her iki protein de enflamasyon göstergesi olarak düşünülüp zemininde enflamasyonun rol oynadığı düşünülen hastalıkların progresyonuyla ilişkisi açısından çalışmaları yapılmış ve sonucunda ilişkili bulunmuştur. Yüksek serum fibrinojeni Tip2 diyabetik hastalarda diyabetik böbrek hastalığının son dönem diyabetik böbrek hastalığına ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür(9). Hipoalbuminemi ise Tip2 diyabetik hastalarda ve diyabetik böbrek hastalarında daha kötü renal prognoz ile ilişkili olarak saptanmıştır(10). Bunun yanında fibrinojen ve albumin oranının enflamasyonda ikisinin ayrı ayrı değerlerine nazaran daha iyi bir gösterge olabileceği düşünülerek koroner arter hastalığı ve farklı kanser türlerinde sağkalım üzerine etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Örneğin 2018 yılında Wei-yu xu ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada, safra kesesi kanseri olan hastalarda operasyon öncesi yükselmiş bir fibrinojen albumin oranı operasyon sonrası olumsuz genel sağkalım ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur(11). Yine 2018 yılında Qiaodong Xu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yüksek bir fibrinojen albumin oranının, hepatosellüler kanser hastalarında daha kötü sağkalım ve daha yüksek nüks riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür(12). Xin-Xin Tian ve arkadaşlarının 2023 yılındaki araştırması, fibrinojen albumin oranını, kalp ve beyin damarlarıyla ilgili olaylarda bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Bu çalışma, koroner arter hastalığından şüphelenilen hastalarda yüksek fibrinojen albumin düzeylerinin, daha şiddetli koroner kalsifikasyon yüküne ve daha kötü sağlık sonuçlarına bağlı olduğunu göstermiştir.(13). Diyabetik hastalarda Kai Wang ve arkadaşları tarafından 2021 yılında 2225 kişi ile yapılan bir diyabetik nefropati çalışmasında fibrinojen ve albumin değerleri yanında oranları da değerlendirilmiş ve diyabetik nefropati grubunda nefropatisi olmayanlara nazaran

anamlı derecede daha yüksek fibrinojen albümin oranları görülmüştür. Ek olarak çalışma sonucunda diyabetik nefropatide fibrinojen albümin oranı; fibrinojen ve albüminin ayrı ayrı değerlendirilmesinden daha güçlü ve bağımsız bir belirleyici olarak sunulmuştur(14). Yine 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada diyabetik retinopati hba1c ve fibrinojen düzeyleri değerlendirilmiş, retinopatisi olan hastalarda retinopatisi olmayanlara göre hba1c ve fibrinojen değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(15)

Diyabetin ciddi ve en sık komplikasyonu olarak görülen diyabetik retinopatinin taranması ve teşhisi sadece retinal değerlendirmeye mümkündür. Retinopati varlığını ya da progresyonunu gösterecek herhangi bir biyobelirteç henüz maalesef yoktur. Biz bu çalışmada enflamatuvar bir süreç olduğunu bildiğimiz retinopatinin daha önce çeşitli çalışmalarda enflamasyon düzeyiyle ilişkili bulunmuş olan fibrinojen albümin oranı ile ilişkisini araştırmayı ve retinopatiyi öngörmede etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabiliritesini göstermeyi amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 DİYABETES MELLİTUS**

#### **2.1.1 Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi**

Diyabetes Mellitus uygun olmayan şekilde yüksek kan eker seviyeleri ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Hastalığın temelinde insülin eksikliği/yokluğu ya da insülin direnci nedeniyle enerji metabolizmasının ve dolayısıyla da kan glukoz düzeyinin bozulması yer alır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormallikler meydana gelir ki bu durumun nedeni insülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisidir. Yetersiz insülin etkisi, yetersiz insülin sekresyonundan ve/veya hormon etkisinin karmaşık yollarındaki bir veya daha fazla noktada insüline doku yanıtlarının azalmasından kaynaklanır. İnsülin sekresyonunun bozulması ve insülin etkisindeki bozukluklar sıklıkla aynı hastada bir arada bulunur

ve hipergliseminin birincil nedeninin tek başına hangi anormallik olduğu genellikle belli değildir(16).

Tarihi incelendiğinde ise “diyabet” teriminin ilk kez M.Ö. 250-300 yıllarında kullanıldığı görülmektedir. Antik Yunan, Hint ve Mısır uygarlıkları diyabet varlığında idrarın tatlı doğasını keşfetmiş ve kelimeyi Yunanca “dia+ betes (akıp gitmek)” ve “mellitus (bal kadar tatlı)” kelimelerinden türetmişlerdir. Terimi ilk kullanan kişi ise Memphisli Apolloniustur (17,18).

Dm tanılı kişilerin dünya üzerindeki sayısı hastalık tanımlandığından beri hızla artış göstermekte ve ciddi morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Raporu’na (2016) göre 2014 yılında dünya üzerindeki diyabetli nüfus 422 milyon olarak tahmin edilmektedir. Bu sayı bundan sadece 34 yıl önce 1980’de ise 108 milyon olarak düşünülmekteydi. Bu süre zarfında diyabetin küresel yaygınlığı %4,7’den %8,5’e çıkarak yaklaşık iki kat arttı. Bu artış çok daha yüksek oranda düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşti. Hastalığın 2012 yılında meydana getirdiği ölüm sayısı 1,5 milyon olurken, hiperglisemi nedeni ile arttırdığı kardiyovasküler ve iskemik hadiseler de düşünülünce 2,2 milyon daha ek ölüme sebebiyet verdi. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlası (2021), 2021 yılında diyabetik yetişkin sayısı 537 milyon olarak bildirildi. Bu artışın devam edeceği ve 2030’da diyabetli yetişkin sayısının 643 milyon, 2045’te ise 783 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Türkiye için bakıldığında ise 1997-1998 yılları arasında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) (1998) verilerine göre ülkemizde yetişkin diyabet prevalansının %7,2 olduğu, hastalığın kadınlarda ve kentte yaşayanlarda daha sık olduğu görülmüştür. 12 yıl sonra aynı bölgede ve yaklaşık aynı örneklem ile yapılan Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıkları Türkiye Epidemiyoloji Araştırması’nda (TURDEP-II) (2010) ise 6,5 milyon yetişkin diyabetik hasta olduğu yani yetişkin diyabet prevalansının %16,6’ye vardığı, cinsiyet ve bölgesel olarak bakıldığında ise yine kadınlarda ve kentte yaşayanlarda daha sık olduğu raporlanmıştır. 12 yılda ülkemizde gerçekleşen prevalans artışı 2 kattan fazla tespit edilmiştir.

### **2.1.2 Diyabetes Mellitus Etyolojisi ve Patofizyolojisi**

Diyabette çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin etkisi birden fazla yol ile kendini gösterir ve sonuç olarak  $\beta$ -hücre düzeyi ya da fonksiyonunda ilerleyici bir kayıp meydana gelir(19). Kayıp çevresel ve genetik faktörlerin otoimmüniteyi, enflamasyonu ve metabolik stresi etkilemesiyle ortaya çıkar. Çevresel etmenler arasında obezite, fiziksel aktivitenin azalması, yanlış beslenme alışkanlıkları ve stres gibi faktörler bulunurken, genetik yatkınlıklar genellikle aile öyküsü ve genetik varyasyonlarla ilişkilidir.

Farklı diyabet tipleri arasında patofizyolojik farklılıklar olmasına rağmen, temelde hepsinde  $\beta$ -hücre fonksiyonundaki yetersizlik asıl sebeptir(19). Bu yetersizlikle beraber metabolizmaya alınan glukoza yeterli insülin yanıtı sağlayacak kadar insülin üretimi gerçekleşemez ve plazmada uygunsuz seviyede glukoz düzeyleri görülmeye başlar. Patofizyolojiden bağımsız olarak uzun süreli yüksek plazma glukoz seviyeleri diyabetiklerde meydana gelen mikro ve makro komplikasyonlarla ilişkilidir.

### **2.1.3 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri**

Diyabet tanısı uzun yıllardır açlık plazma glukozu (APG) ve 2 saat 75mg glikoz tolerans testi (OGTT) sonrası plazma glukozu (PG) değerlerine göre koyulmaktaydı. Ancak, 1997'de yapılan ilk Diabetes Mellitus Tanısı ve Sınıflandırılmasına ilişkin Uzman Komite toplantısında, tanı kriterleri gözden geçirildi ve bu kriterlerin belirlenmesinde glikoz seviyeleri ile retinopati varlığı arasındaki ilişki dikkate alındı. Komite retinopatiji değerlendiren ve APG, OGTT sonrası PG ve HbA1c gibi parametreleri ölçen 3 farklı kesitsel çalışmayı inceledi ve retinopatinin belli glisemik seviyeler altında nadir olduğunu, bu seviyelerin üzerinde ise prevalansının doğrusal olarak arttığını gösterdi. Bu doğrusal artışın gerçekleştiği APG, OGTT sonrası PG ve HbA1c değerlerinin her popülasyonda tutarlılık gösterdiği görüldü. Bu analizler sonrası tanı kriterleri APG:126 mg/dl ve OGTT sonrası PG:200 mg/dl ve rastgele PG:200mg/dl olarak doğrulandı. Yine retinopati ve HbA1c değerleri arasındaki korelasyon Uluslararası Uzman Komitesi tarafından değerlendirildi ve  $\geq$  %6,5 eşik değer olarak görülüp üzerindeki değerlerde retinopati prevalansının arttığı bildirildi.

Bunun üzerine aynı komite tarafından tanı için değer olarak HbA1c  $\geq$  %6,5 olarak tavsiye edildi ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından desteklendi(20).

**Tablo 1.** Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (21)

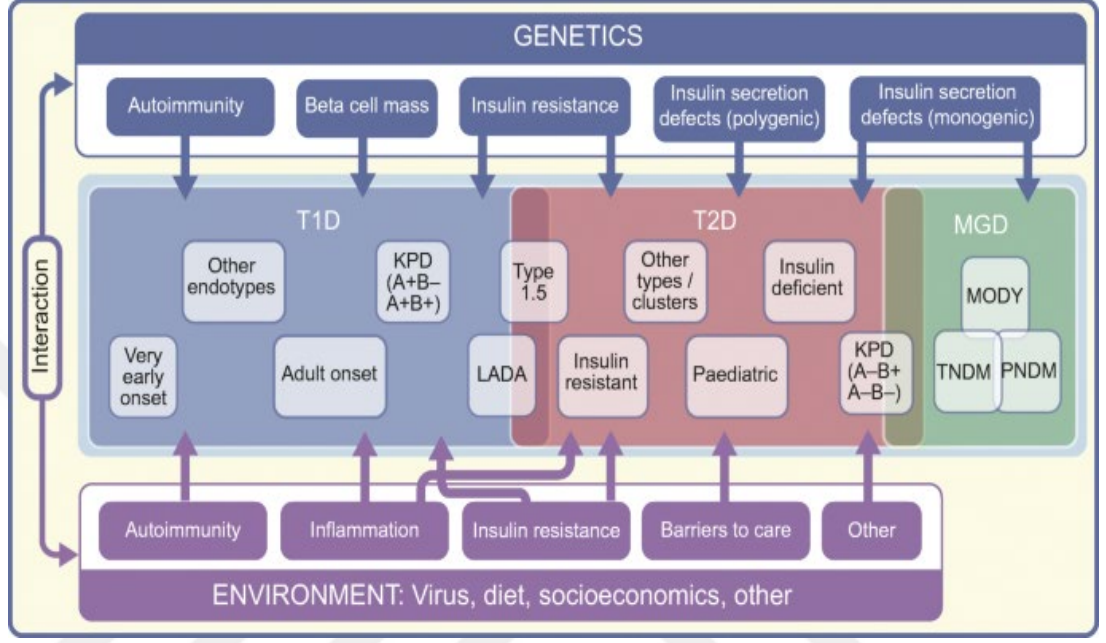
	<b>AŞIKAR DM</b>	<b>İZOLE BAG</b>	<b>İZOLE BGT</b>	<b>BAG+BGT</b>	<b>YRG</b>
<b>APG</b> ( $\geq$ 8 saat açlıkta)	$\geq$ 126mg/dl	100-125mg/dl	<100mg/dl	100-125mg/dl	-
<b>OGTT 2. st PG</b> (75 gr glukoz)	$\geq$ 200mg/dl	>140mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	-
<b>Rastgele PG</b>	$\geq$ 200mg/dl+ diyabet semptomları	-	-	-	
<b>A1C</b>	$\geq$ %6,5( $\geq$ 48mmol/mol)	-	-	-	<u>%5,7-6</u> (39-47 mmol/mol)

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

Diyabet tanısı için kullanılan açlık plazma glukozu, 75 gram oral glukoz tolerans testi sonuçlarındaki 2. saat plazma glukozu ve HbA1c, tıbbi literatürde kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılan eşit derecede uygun tanı testleridir. Bundan dolayı herhangi biriyle tanı koyulabilir. Ancak, bazı durumlarda net bir klinik tanı olmayabilir ve bu durumda tanıyı doğrulamak için tercihen aynı veya farklı bir testle tekrarlanması gerekebilir. Eğer iki farklı testin sonuçları tanı eşiğinin üzerindeyse, diyabet tanısı doğrulanır. Eğer iki farklı test sonucu tutarsızsa, anormal sonuçlanan test tekrarlanmalı ve sonucun yine tanısal olarak diyabeti doğrulaması halinde tanı konulmalıdır. Bu süreçte, test sonuçlarının değerlendirilmesinde preanalitik ve analitik değişkenliklerin etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, tanı için belirlenen eşik sınırlarına yakın sonuçlar elde edildiğinde, hastanın yakın takibe alınması ve testlerin birkaç ay sonra tekrarlanması önerilebilir(20).

#### 2.1.4 Diyabetes Mellitus Sınıflaması

Genetik ve çevresel faktörler ve bunların etkileşimi her bireyde farklılık gösterir ve bu faktörler her bireyde farklı ve çoklu mekanizmaları tetikler. Bu değişkenlik ise diyabet tiplerinde heterojenliğe yol açar.



Şekil 1. Farklı Diyabet Tipleri Arasındaki Heterojenite (22)

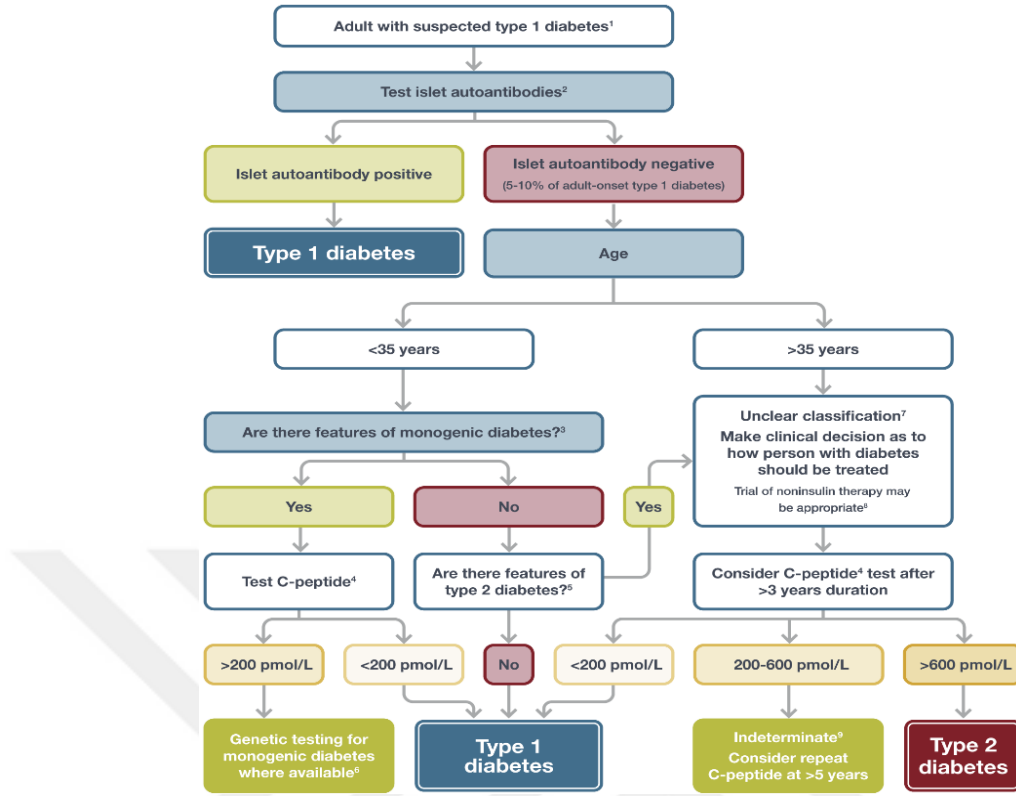
ADA Mesleki Uygulama Komitesinin yayınladığı Diyabette Bakım Standartları (2024) raporunda önceki raporlarda da olduğu gibi diyabet yine 4 tip olarak sınıflandırılmaktaysa da diyabetin günümüz şartlarında görülen, fark edebildiğimiz ve tedavileri konusunda farklı yaklaşımlar gerektiren heterojenitesi bu sınıflamadan daha geniş bir sınıflamaya ihtiyaç duyduğumuzu göstermektedir. Diyabet türlerini doğru sınıflandırmak zaman zaman zorlayıcı olabilir ve uygun olmayan tedavilere sebebiyet verebilir. Özellikle, yeni tanı almış tip 1 diyabetli yetişkinlerde bu durum çok daha sıktır. Bu kişilerin yaklaşık %40'ında başlangıçta yanlış tanı konulduğu hastaların aslında tip 2 diyabet ya da monogenic diyabet sendromlarından (MODY) birine sahip olduğu görülmüştür. Yine gün geçtikçe artan çocukluk çağı obezitesi çocuk ve gençlerde Tip2 diyabet sayısını arttırmakta ve Tip2 diyabet yaş ortalaması gittikçe düşmektedir. Bu ihtiyaç doğrultusunda WHO, Diyabetes Mellitusun Sınıflandırması (2019) isimli yayınında özellikle uygun zamanında uygun tedaviye başlamak ve daha iyi

glisemik kontrol sağlamak amacıyla diyabeti 6 alt tip olarak sınıflamayı tercih etmiştir.

**Tablo 2.** Diyabet Tipleri (23)

<b>Type 1 diabetes</b>
<b>Type 2 diabetes</b>
<b>Hybrid forms of diabetes</b>
Slowly evolving immune-mediated diabetes of adults
Ketosis prone type 2 diabetes
<b>Other specific types</b> (see Tables)
Monogenic diabetes
- Monogenic defects of $\beta$ -cell function
- Monogenic defects in insulin action
Diseases of the exocrine pancreas
Endocrine disorders
Drug- or chemical-induced
Infections
Uncommon specific forms of immune-mediated diabetes
Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
<b>Unclassified diabetes</b>
This category should be used temporarily when there is not a clear diagnostic category especially close to the time of diagnosis of diabetes
<b>Hyperglycemia first detected during pregnancy</b>
Diabetes mellitus in pregnancy
Gestational diabetes mellitus

Tip1 diyabetin patofizyolojisi, tip2 diyabete kıyasla daha ayrıntılı bir şekilde karakterize edilmiştir. Prospektif çalışmalar, adacık otoantikörlerinin varlığının, klinik diyabetin neredeyse kesin bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Risk altındaki gruplarda, otoantikörlerin ortaya çıkması genellikle 6 aydan önce nadirken, 9 ila 24 ay arasında zirveye ulaşmaktadır. Tanı anında diyabet türlerini ayırt etmek için kullanılan AABCC yaklaşımı; yaş, otoimmünite, vücut tipi, geçmiş, insülin tedavisiz kontrol ve komorbiditeleri değerlendirerek kişiselleştirilmiş bir tanı süreci sağlar. Bu yaklaşım, hastaların genç yaşta (<35 yaş), düşük BMI (<25 kg/m<sup>2</sup>), otoimmün hastalık öyküsü, ailede tip1 diyabet öyküsü, insülin dışı tedavilerde glikoz kontrolü düzeyi ve komorbiditeleri gibi özelliklere göre sınıflandırılmasını içerir(24).



Şekil 2. Yeni tanı konmuş yetişkinlerde şüpheli tip 1 diyabetin araştırılması için akış şeması (24)

#### 2.1.4.a Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Enflamasyon

Tip2 Diyabet günümüzde sınıflandırılabilen tüm diyabet olgularının %90-95'ini oluşturur(24). Patogenezi kompleks ve çok faktörlüdür. Hastalar genellikle klinik ortamda rutin olarak ölçülmeyen insülin direnci ve kusurlu insülin sekresyonu (beta hücre disfonksiyonu) gibi değişen derecelerde bir kombinasyonla karşımıza çıkar(25). Her ikisi de insülin sekresyonu ile uyumlu olmayan direncin aracılık ettiği insülin etkisine olan talebin artmasıyla tip2 diyabete katkıda bulunur(25). Tip2 diyabet her ne kadar karmaşık bir patogeneze sahip olsa da fizyopatolojisi 3 ana başlık altında incelenebilir.

**1.İnsülin direnci** Organizmanın aldığı insülinin kullanımında hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyinde) bağlı olarak ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukozun hücre içine absorbe edilebilir enerji olarak kullanılmasında sorunlar yaşanır (hücre içi hipoglisemi vardır). Özellikle kas ve yağ dokusunda, periferik dokularda insülin etkisi yetersiz miktarda glukoz tutulumuna neden olur(21).

**2. İnsülin sekresyonunda azalma:** Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Moleküler seviyede glikoz yapımı aşırı derecede hızlanır (21). İnsülin sekresyon defekti, hepatik glukoz yapımındaki artıştan ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonlarından kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin sorumludur(21). Tip 2 diyabetin çoğu zaman, teşhis konulmadan önce uzun yıllar boyunca gelişen insülin direnci ile ilişkilendirildiği bilinir. Ancak, hastalık ilerledikçe veya başka sağlık sorunları ortaya çıktıkça, insülin salınımında ciddi bir azalma ortaya çıkar ve bu durum genellikle diyabetin ileri aşamalarında veya eşlik eden hastalıklar sırasında daha belirgin hale gelir.

**3. İncretin hormon yetersizliği:** İncretinler, gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu uyarıcı etkisi olan hormonlardır(21). İncretinlerin gıda alımından sonra toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumlu olduğu bilinir ve incretin hormon yetersizliğinin, tip2 diyabetin etyopatogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bunların yanında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması, glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojide rol oynar(21). Ek olarak son yıllarda pek çok çalışma bağırsak mikrobiyomunu tip 2 diyabet ve obezite gibi yaygın hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirmiştir(21).

Diyabette enflamasyonun rolüne dair ipuçları, yüksek doz sodyum salisilatın diyabet hastalarında glikozüriyi azalttığına dair ilk bulgulara dayanır ve bu etki, 1876'da Ebstein ve daha sonra 1901'de Williamson tarafından doğrulanmıştır. 1957'de ise yüksek doz aspirin alımının insülin tedavisi gören diyabetik bir hastada insülin ihtiyacını azalttığı görülmüştür. Bu bulgular, 2 hafta boyunca yüksek doz aspirin verilen hastalarda açlık kan şekeri seviyelerinin düştüğünü göstermiş ve mekanistik çalışmalar, salisilatların hipoglisemik etkilerinin IκB kinaz-β (IKKβ)/NF-κB eksenini üzerinden olduğunu ortaya koymuştur(26).

Enflamasyonun Tip2 diyabet veya obezite ile ilişkilendirilmesine dair epidemiyolojik bulgular 1950'lerin sonlarına ve 1960'lara kadar uzanmasına rağmen, bu bulgular o dönem patogenezi hakkındaki düşünceleri etkilememiştir. Daha yakın

zamanlarda yapılan çalışmalar ise bu ilişkileri doğruladı ve genişletti. Fibrinojen, C-reaktif protein, IL-6 gibi enflamasyon belirteçlerinin ve akut faz reaktanlarının artan seviyelerinin Tip2 diyabet ile ilişkilendirildiği gösterildi. Adipoz dokudan gelen proenflamatuar sitokinlerin insülin direncine yol açabileceğini gösteren deneysel bulgular, patogenezi anlamada önemli bir adım olarak kabul edildi(26).

## **2.2 DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI**

Hiperglisemiye maruz kalan bireyler, tip1 diyabet veya tip2 diyabet gibi farklı diyabet türlerine sahip olsalar da benzer komplikasyonları geliştirme riski altındadırlar; ancak bu komplikasyonların ilerleme hızları farklılık gösterebilir(24). Tip1 Diyabet daha çok hızlı ilerleyen ciddi mortaliteyle sonuçlanabilen diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi akut komplikasyonlarla, Tip2 diyabet ise uzun süreli yüksek kan şekeri maruziyetinin neden olduğu iskemik durumlar retinal bozukluklar diyabetik ayak gibi kronik komplikasyonlarla ilişkilendirilir. Tabii uzun süre kan şekeri kontrol altına alınmadığında Tip 2 Diyabette de akut komplikasyonların görülebilir.

### **2.2.1 Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları**

Diyabetik aciller, modern tıbbın ilerlemesine rağmen hala ölümcül sonuçlar doğurabilen acil durumlardır. Diyabetik aciller dört ana kategoriye ayrılabilir: Hipoglisemi, Diyabetik ketoasidoz (DKA), Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) ve Laktik asidoz (LA). (21)

**Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ve Hiperglisemik Hiperosmolar Durum (HHD):** İnsülin eksikliği ve şiddetli hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan, benzer patofizyolojik süreçlere sahip iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da insülin eksikliği sorun oluştururken, HHD'de ise dehidratasyon ön plandadır. Her iki durumda da patolojik mekanizma temelde benzerdir. DKA'da, mutlak insülin eksikliğinin var olması sonucunda lipoliz engellenemez ve keton cisimlerinin üretimi artar. HHD'de ise, az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir, bu nedenle keton cisimlerinin üretimi sınırlıdır. DKA semptomları arasında kusma, karın ağrısı, derin nefes alma, kokulu nefes ve bilinç kaybı yer alırken HHD

semptomlar arasında aşırı susuzluk, halsizlik, kafa karışıklığı, koma ve nörolojik bulgular yer alır. DKA her ne kadar hiperglisemik bir durum olarak bilinse ve görülse de bazı antidiyabetik ilaçların kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte klinikte öglisemik bir tablo olarak da ortaya çıkabildiği de unutulmamalıdır.

**Laktik asidoz:** Nadir görülen ancak diyabete eşlik eden diğer ciddi sağlık sorunlarıyla birlikte yüksek mortalite riski taşıyan bir durumdur. Semptomları arasında halsizlik ve yorgunluk, nefes darlığı, kas ağrıları, karın ağrısı ve bulantı, baş ağrısı ve baş dönmesi, kas zayıflığı veya karıncalanma, hızlı nefes alma (hiperventilasyon) bulunur. Ayrıca diyabet tedavisinde kullanılan bazı oral antidiyabetikler de laktik asidoz riskini arttırabilir.

**Hipoglisemi:** Diyabetik aciller arasında en hızlı müdahale gerektiren, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Hipoglisemi, verilen antidiyabetik tedavinin aşırı dozajı, dengesizliği, aşırı egzersiz veya yetersiz beslenme gibi faktörler sonucu ortaya çıkabilir. Semptomlar arasında terleme, hızlı kalp atışı, titreme, açlık hissi, bulanık görme ve hatta bilinç kaybı bulunur.

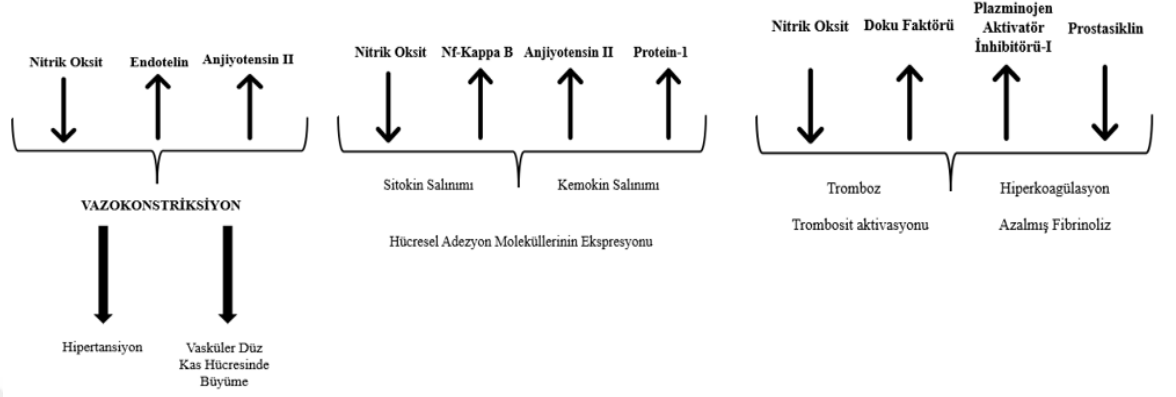
## **2.2.2 Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları**

Literatür diyabetle ilişkili vaskülopati spektrumunu iki ana alt tipe ayırır: birincisi, diyabete özgü mikrovasküler komplikasyonlar olan retinopati, nefropati ve nöropati ve ikinci olarak koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığını gibi aterotrombotik makrovasküler komplikasyonlar.

### **2.2.2.a Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları hiperglisemi, artmış serbest yağ asidi ve insülin direncinden kaynaklanır. Bunlar, oksidatif stresin artmasına, protein kinaz aktivasyonuna ve gelişmiş glikasyon ürünlerinin reseptörünün aktivasyonuna neden olan faktörlerdir, bu faktörler endotel üzerinde etki yapar(27). DM'nin en yıkıcı sonuçlarından biri kalp ve vasküler dokular üzerindeki etkisidir. DM hastalarının

yaklaşık üçte ikisi miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler hadise nedeniyle ölecektir (17).



Şekil 3. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları Patogenezi

**\*Koroner Arter Hastalığı (KAH):** Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir ve hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir(21). Diyabetlilerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır(21).

**\*Serebrovasküler Hastalık (SVH):** Diyabet, inme için iyi bilinen bir risk faktörüdür ve diyabetin inmeye yol açabileceği birkaç olası mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar arasında vasküler endotel disfonksiyonu, erken yaşta aterosklerozda artış, sistemik enflamasyon ve kapiller bazal membranın kalınlaşması gibi durumlar bulunur. Ayrıca, kontrolsüz glukoz seviyelerine sahip inme hastalarında mortalite daha yüksek ve inme sonrası sonuçlar daha kötü olabilir. Diyabetli bireyler, diyabetsiz bireylerle karşılaştırıldığında özellikle laküner serebral enfarktüs belirtileri olarak ekstremitelerde zayıflık ve disartriye daha yatkındır(28).

**\*Periferik Arter Hastalığı (PAH):** Kronik hipergliseminin yol açtığı aterosklerotik süreç sonucunda ortaya çıkar. Hiperglisemi, vasküler hasara ve endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik plak oluşumunu teşvik eder. Aynı zamanda trombosit aktivasyonunu artırarak ve pıhtılaşma fonksiyonlarını bozarak

ateroskleroza hızlandırır. Bu süreçler sonucunda, damar duvarlarında plak birikimi artar ve kan akışı azalır, bu da PAH'ın gelişimine katkıda bulunur. Bu mekanizmalar, DM hastalarında PAH riskinin artmasında önemli bir rol oynar(29).

### 2.2.2.b Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik mikro damar sistemindeki patolojik değişiklikler, retina, böbrekler ve periferik sinir sistemi gibi mikro damar sistemi desteğine büyük ölçüde bağımlı olan organlar da dahil olmak üzere organ perfüzyonlarını değiştirir. Bu değişikliklerle ilişkili nöropati, nefropati ve retinopati büyük bir morbidite yüküne neden olur. Mikrovasküler hastalık ayrıca periferik damar hastalığına, miyokard vaskülarizasyonunun azalmasına ve yara iyileşmesinin zayıf olmasına da katkıda bulunur(30).

**\*Nöropati:** Diyabetin yaşamı tehdit eden bir komplikasyonu olup diyabetik popülasyonun neredeyse yarısını etkiler. Komplikasyon gelişme riski diyabet süresi ve şiddetiyle ilişkilidir. Hem periferik hem otonom sinirlerde hasar meydana gelir. Ayak ülserasyonu ve yaralanmalarına sekonder gerçekleşen amputasyonların %80'inin nedenidir(31). Fizyopatolojisi karışık olmakla beraber temelinde dislipidemi, hiperglisemi, insülin seviyesinde azalma vardır. Bunların bir sonucu olarak vasküler yapılarda ve sinirlerde glikasyon meydana gelir. Hastalarda genellikle semptomatik distal polinöropati gelişir ve eldiven-çorap tarzındadır. Uyuşma, karıncalanma, üşüme, yanma, iğne batması, hiperaljezi gibi semptomlar ya da reflekslerinde ve vibrasyon hissinde azalma hatta tam kayıp görülebilir.

**\*Nefropati:** Kronik böbrek hastalığının (KBH) ve son dönem böbrek hastalığının (SDBH) en önde gelen nedenidir ve vakaların %50'sinden sorumludur(32). Son dönem böbrek yetmezliğine en hızlı progrese olan hastalıklardan biridir ve progresyonu asıl olarak glisemik kontrolün yetersizliği ve albümin atılımındaki artış belirler. Diyabetik böbrek hastalığı, Tip2 diyabetli hastaların neredeyse yarısında ve Tip1 diyabetli hastaların üçte birinde yaşamları boyunca gelişir(33). Diyabetik nefropati için iki patofizyolojik yol tanımlanmıştır. İlk olarak, artmış glomerüler kapiller akıştan kaynaklanabilir, bu da artan ekstraselüler matriks üretimine ve

endotel hasarına yol açar. Bu durum, makromoleküllere karşı artmış glomerüler geçirgenliğe neden olur ve mesangial genişleme, interstisyel skleroz ardından da glomerüler skleroza ilerler. İkinci yol ise makrovasküler kökenli veya tekrarlanan çözilememiş akut böbrek hasarından kaynaklanan albuminüri olmayan böbrek fonksiyon bozukluğu olarak düşünülmektedir. İlk ortaya çıkan bulgu ise idrarda albumin atılımıdır ve albuminüri ilerledikçe ödem ve hipertansiyon gibi semptomlar ortaya çıkar.

### 2.3 DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati, diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur ve hiperglisemiye sekonder retinal kan damarlarının hasar görmesiyle başlar. İlk spesifik bulgusu mikroanevrizmalardır. Gelişmiş ülkelerde çalışma çağındaki nüfusta (20-64 yaş) körlüğün başlıca nedeni konumundadır. Her yıl yaklaşık %12 oranında yeni körlük vakası kaydedilmektedir. 40 yaşın üzerindeki diyabetli kişilerin yaklaşık %40'ında var olduğu, yaklaşık %8,2'sinde ise görmeyi tehdit edecek derede retinopati olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, diyabetik retinopati varlığı, diğer diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür(2).

Küresel olarak, diyabetik retinopati kişisi sayısının 2010'da 126,6 milyondan 2030'a kadar 191,0 milyona çıkması beklenmektedir ve hızlı önlem alınmazsa, görme kaybına neden olan diyabetik retinopati vakalarının sayısının 37,3 milyondan 56,3 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir(34). Tip1 diyabette hastaların %13'ünde 5 yıl sonra retinopati görülür ve 10 ila 15 yıl sonra hastaların %90'ında retinopati gelişmiş olur; yaklaşık %25'inde ise 15 yıl sonra proliferatif retinopati gelişimi görülür(27). Tip2 diyabetlilere bakıldığında insülin kullanan hastaların %40'ı, oral antidiyabetik ajan kullanan hastaların %24'ü 5 yıl sonra retinopati geliştirir. 15 ila 19 yıl sonra, bu oranlar sırasıyla %84 ve %53'e yükselir. Proliferatif retinopati, tip2 diyabetli hastaların %2'sinde 5 yıldan daha uzun süre sonra ve %25'inde 25 yıl veya daha uzun süre sonra gelişir(27). Ayrıca diyabetik makula ödemi (DMÖ) varlığı, diyabetik retinopatinin herhangi bir aşamasında merkezi görmeyi etkiler(35). DMÖ, kan retina bariyerinin (BRB) parçalanmasıyla makula çevresinin subretinal ve

intraretinal alanında sıvı birikmesine bağlı olarak makülanın şişmesi veya kalınlaşması ile karakterizedir, aynı zamanda diyabetik retinopatisi bulunan hastalarda görme kaybının en sık nedenidir(36).

Retinopati gelişiminin bildiğimiz en önemli nedeni kronik hiperglisemidir ve gelişimini önlemenin de en etkili yolu sıkı glisemik kontroldür. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) (1987), Tip1 diyabetli hastalarda kan glukoz düzeylerini sıkı kontrol altında tutmanın önemini vurgulamaktadır. Bu çalışma, günde dört kez kan glukozu ölçümü yapılarak sıkı kontrol altında tutulan hastaların, geleneksel tek ölçümle takip edilen hastalardan önemli ölçüde daha iyi sonuçlar elde ettiğini göstermektedir. Sıkı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, geleneksel tedavi grubunda retinopati gelişme riskinde %76'lık ve ileri retinopatinin ilerlemesinde %54'lük bir azalma olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, sıkı kan glukoz kontrolünün diyabet komplikasyonlarını önlemede etkili bir strateji olduğunu göstermektedir.

### **2.3.1 Diyabetik Retinopati Fiziopatolojisi**

Diyabetik Retinopatideki görme kaybı öncelikli olarak hiperpermabilite, hipoperfüzyon ve neoanjiyogenez gibi retinal vasküler anomalilere dayandırılır ki bunlar sonunda nöronal ve glial hücrelerde anatomik ve fonksiyonel değişikliklere neden olur(35). Biliyoruz ki diyabetik bireylerde meydana bütün bu değişikliklerin ana nedeni kronik hiperglisemidir.

Sınıflamak gerekirse diyabetik retinopatide patogeneze sorumlu tutulan 3 ana yol vardır; 1. Retinal vaskülopati 2.Retina nörodejenerasyonu 3.Enflamasyon

**a.Vaskülopati:** Retinal damarların hiperglisemiye verdiği ilk tepki vazodilatasyondur. Ve bu değişiklik diyabetik kişilerde retinal metabolizmayı arttırmayı amaçlayan bir otoregülasyon olarak düşünülür. Perisit kaybı ise hiperglisemiye bağlı gelişen bir başka hasardır. Perisitlerin kaybı kapillerlerde hasara ve diyabetin görebildiğimiz ilk bulgusu olan mikroanevrizmalara neden olmaktadır. Perisit kaybı yanında endotel hücre apoptozu ve baziller membran kalınlaşması da meydana gelir ve bu durum kan retina bariyerinin bozulmasına katkıda bulunur ayrıca retinal iskemi gelişimini başlatır. Gelişen retinal iskemi ise hipoksi ile

indüklenen faktör-1 (HIF-1) aktivasyonu yoluyla vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışına yol açar. Aynı zamanda hipergliseminin tetkiklediği fosfolipaz A2 (PLA2) yükselmesi de VEGF artışına katkıda bulunur. VEGF'in mitojenle aktive olan proteinin (MAP) aktivasyonu yaparak endotel hücre proliferasyonunda, okludin ve zonula okludens-1 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilasyonunu indükleyip vasküler geçirgenliği arttırarak da PDR ve DME'nin ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir (36).

**b.Retina Dejenerasyonu:** Retinanın işleyişi vasküler yapı dışında nöronal sistemle de çok yakından ilişkilidir. Metabolik değişiklikler, ilk olarak glial hücreler tarafından algılanır ve bu durum glial işlev bozukluğuna yol açar; bu da trofik faktörlerin anormal sinyallerini ve metabolik düzensizliği tetikleyerek nöronal apoptoza yol açar(7). Retinopatide nöronal hücre ölümüne ek olarak glial hücrelerde aktivasyon ve fonksiyon bozukluğu da meydana gelir. Özellikle Müller glial hücreleri enflamatuvar modülatörlerin de kaynağı olduğundan aktivasyonu retina hasarından sorumlu olan enflamatuvar sürecin başlangıcına katkıda bulunur(7). Nöral defisitler hastalığın erken döneminde ortaya çıkar ve ayrıca kan retina bariyerinin bozulmasına, hipoksiye ve mikrovasküler patolojilere de zemin hazırlar. Elektoretinografi (ERG) ile gözlemlenebilir retinopatinin başlangıcından önce nörosensör değişiklikleri tespit edilmiştir(37).


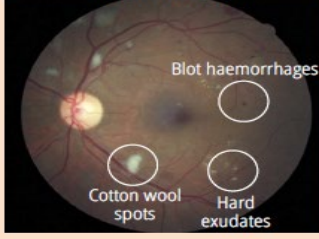
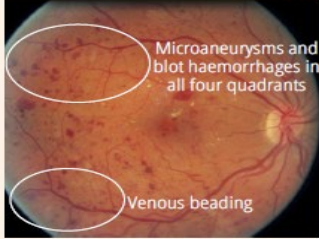
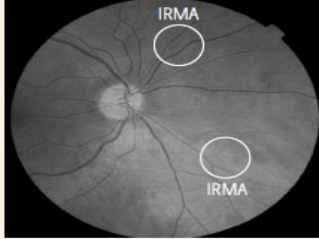
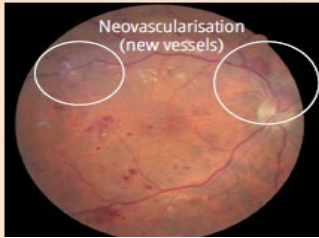
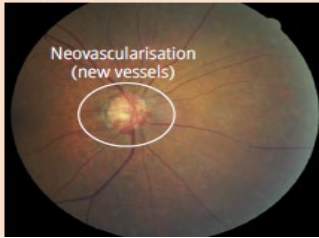
**c.Enflamasyon:** Enflamasyon, lökositlerin toplanması ve/veya aktivasyonu da dahil olmak üzere çeşitli fonksiyonel ve moleküler aracılara içeren, yaralanmaya karşı spesifik olmayan bir yanıttır ve akut süreçte organizma yararına olmasına rağmen kronik dönemde istenmeyen etkileri gelişir(4). Retinopatili hastaların alınan serum ve oküler numunelerinde birçok enflamatuvar sitokin ve kemokin artışı görülmüştür(7). Örneğin; IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) ve monosit kemotraktan protein-1 (MCP-1) gibi enflamatuvar sitokinler NPDR'li hastaların oküler numunelerinde artmış olarak bulunmuştur. Yine IL-8 ne TNF-  $\alpha$  düzeyleri PDR'ye nazaran NPDR'de daha yüksek tespit edilmiştir(37). Bu enflamatuvar artışın erken nöral kayba ve IL-1 ve IL-3 gibi sitokinlerin de neovaskülarizasyona yol açtığı bunun PDR'de neovaskülarizasyon gelişimine katkıda bulunduğunu düşünülmektedir(7). Nörotrofinlerin (NT'ler) ve glial kökenli

nörotrofik faktör (GDNF)'ün de retinopatili diyabetik gözde çok daha yüksek oranda eksprese edildiği görülmüştür. Bu ekspresyon NPDR'de PDR'ye göre yine yüksek görülmüş olup glial hücrelerin bu erken retinopati evresinde nöronları kurtarma girişimi olarak düşünülebilir. PDR'li hastalarda bütün bu sitokinler dışında VEGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi diğer büyüme faktörleri ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) rapor edilmiştir(7). DMÖ'lü hastalarda, anjiyogenezin önemli bir modülatörü olan anjiyopoietin-2 (Ang-2) seviyeleri, enflamatuvar sitokinler ve VEGF ile önemli ölçüde yükselmiştir(7). Bununla birlikte, lökostat, nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu, kompleman ve mikrogial aktivasyon, sitokinlerin düzenlenmesi, artmış kan akışı, vasküler geçirgenlik ve doku ödemi gibi enflamasyonun pek çok özelliği diyabetik retinopatili hastalarda tanımlanmıştır.(7).

### **2.3.2 Diyabetik Retinopati Sınıflandırması**

Basitçe diyabetik retinopati retinal neovaskülarizasyonun varlığına veya yokluğuna bağlı olarak proliferatif olmayan (NPDR) ve proliferatif (PDR) diye sınıflandırılır(35).Günümüze gelene kadar diyabetik retinopati sınıflanması birçok kez değişti. Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışmasında (ETDRS) (1991) yapılan son değişiklikler ile ETDRS sınıflaması olarak adlandırılan bir sınıflama uzun bir süre boyunca diyabetik retinopati sınıflamasında altın standart olarak kullanıldı. Çok fazla çalışma ve yayında kullanılsa, retinopati progresyonu öngörmeyi ve yönetimini geliştirmiş olsa da günlük pratik kullanımda karmaşık olduğu görüldü ve bunun üzerine 2002 yılında Uluslararası Oftalmoloji Kongresinde günlük pratikte kullanımı daha rahat ve kolay olan bir sınıflama üzerine fikir birliğine varıldı. Bu fikir birliği sonucunda Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati (ICDR) şiddet ölçeği yayımlandı. Bu ölçekle beraber Diyabetik Retinopati dilate oftalmoskop görüntülerine göre 5 sınıfta incelenmeye başlandı.

**Tablo 3.** Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati (ICDR) Şiddet Ölçeği (38)

ICDR severity scale	Example retinal images with labelled features	
<b>Retinopathy grade</b>		
<b>No diabetic retinopathy (DR)</b>	<b>Normal retina</b>	
<b>Mild non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR)</b> Microaneurysms only	<b>Mild NPDR</b> 	<b>Moderate NPDR</b> 
<b>Moderate NPDR</b> 1. Any of the following: <ul style="list-style-type: none"><li>• microaneurysms</li><li>• retinal dot or blot haemorrhages</li><li>• hard exudates or cotton wool spots</li></ul> 2. No signs of severe NPDR		
<b>Severe NPDR</b> 1. More than twenty intraretinal haemorrhages in all 4 quadrants 2. Definite venous beading in 2 or more quadrants 3. Prominent intraretinal microvascular abnormality (IRMA) in 1 or more quadrants 4. No signs of proliferative retinopathy	<b>Severe NPDR</b> 	<b>Severe NPDR</b> 
<b>Proliferative DR</b> One or both of the following: <ul style="list-style-type: none"><li>• neovascularisation (new vessels)</li><li>• vitreous/pre-retinal haemorrhage</li></ul>	<b>Proliferative DR</b> 	<b>Proliferative DR</b> 

DR: Diyabetik Retinopati NPDR: Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati

IRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anomali

### 2.3.3 Diyabetik Retinopati Değerlendirme Yöntemleri

Uluslararası Oftalmoloji Konseyi (ICO) ve Amerikan Diyabet Derneği 2018 yılı yönergeleri, yeterli diyabetik retinopati taramasının görme keskinliği muayenesini ve retina muayenesini içermesi gerektiğini belirtmektedir(39). Her diyabet hastasının ilk muayenesinde görme keskinliği kontrol edilmeli ve glokom taraması yapılmalıdır. Ayrıca, anterior segment incelemesi ve iris neovaskülarizasyonunu değerlendirmek amacıyla gonyoskopi yapılmalı ve diğer oküler belirtileri dışlamak için yarık lamba muayenesi gerçekleştirilmelidir. Sonrasında ise retinanın yarık lamba biyomikroskopik muayenesi ya da dilate şekilde oftalmoskopi ile muayenesi yapılmalıdır. Bunlar retinanın asıl ve birinci basamak muayeneleri olmakla beraber arka segment görüntülemeleri için ek tetkikler de yapılabilir. Bunlar(40);

- **Fundus Fotoğrafçılığı:** Renkli fundus fotoğrafları çekilir. Bu belgelendirme kayıt amacı ve hasta eğitimi için yapılır.
- **Floresan Anjiyografi (FFA):** İskemik makulopati tanısı koymak, kılcal kanama alanlarını tespit etmek, intraretinal mikrovasküler anomaliyi (IRMA) neovaskülarizasyondan ayırmak için yapılır.
- **Ultra Geniş Alan Fundus Görüntüleme (UWFI) ve Fundus Floresan Anjiyogramı (UWFA):** Arka segmentteki değişiklikleri tek bir karede belgeler. Bu, proliferatif diyabetik retinopati veya diyabetik makula ödemi gibi durumların daha iyi belirlenmesine yardımcı olur.
- **Optik Koherens Tomografi (OCT):** Makulanın OCT'si, retina kalınlaşmasını değerlendirmek ve ödem takibi için yapılır.
- **Ultrasonografi (B Tarama):** Puslu ortamlarda değerlendirme yapmak için kullanılır.
- **Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCTA):** Retinal kan akışını görüntülemek için kullanılır. Retina damar sistemi hakkında ayrıntılı bilgi sağlar ve mikrovasküler değişikliklerin erken tespitine yardımcı olabilir.

#### 2.3.4 Diyabetik Retinopati Tarama Sıklığı

Retinopatinin diyabetik toplumda sıklığı ve sonuçları düşünülünce diyabetik hastaların retinopati açısından düzenli taranmasının önemi anlaşılmaktadır. Tip2 diyabetli hastaların tanı konduğunda uzun bir süre hiperglisemiye maruz kalmış olma ihtimallerinin yüksek olduğunu biliyoruz. Bu yüzden bu grup hastalara tanı konar konmaz retinal muayene yapılmalı ve bulgusu olmasa dahi yıllık kontrol edilmelidir. Tip1 diyabetli hastalarda ise daha akut bir süreç olduğundan ve tanı konana kadar geçen hiperglisemik süreç henüz organ hasarı yaratacak uzunlukta olmadığından ilk taramanın tanıdan 5 yıl sonra yapılması mümkündür. İlk taramadan sonra ise yıllık kontrol olarak devam edilmelidir. Gebelikte ise hasta ister Tip 1 ister Tip2 diyabetli olsun gebelikle beraber veya ilk trimesterde mutlaka ilk retinal muayene yapılmalıdır. Retinopati yokluğunda ya da hafif/orta retinopati varlığında 3-12 ayda bir, şiddetli retinopati ya da proliferatif retinopati varlığında 1-3 ayda bir kontrol

yapılmalıdır. Gestasyonel diyabet gelişen kadınlar gebelik sırasında göz muayenesi gerektirmez ve gebelik sırasında diyabetik retinopati riskinde artış beklenmez(41).

**Tablo 4.** Diyabetik Hastalarda Tarama Sıklığı ve Tedavi Yönetimi (41)

Severity of Retinopathy	Follow-up (Months)	Panretinal Photocoagulation (Scatter) Laser	Focal and/or Grid Laser*	Intravitreal Anti-VEGF Therapy
Normal or minimal NPDR	12	No	No	No
Mild NPDR	12	No	No	No
	3-6	No	Sometimes	No
	1*	No	Rarely	Usually
Moderate NPDR	6-12 <sup>†</sup>	No	No	No
	3-6	No	Sometimes	Rarely
	1*	No	Rarely	Usually
Severe NPDR	3-4	Sometimes	No	Sometimes
	2-4	Sometimes	Sometimes	Sometimes
	1*	Sometimes	Rarely	Usually
Non-high-risk PDR	3-4	Sometimes	No	Sometimes
	2-4	Sometimes	Sometimes	Sometimes
	1*	Sometimes	Sometimes	Usually
High-risk PDR	2-4	Recommended	No	Sometimes <sup>95,188</sup>
	2-4	Recommended	Sometimes	Sometimes
	1*	Recommended	Sometimes	Usually

Anti-VEGF = anti-vasküler endotelial büyüme faktörü; CI-DME = merkezle ilişkili diyabetik maküler ödem; NCI-DME = merkezle ilişkili olmayan diyabetik maküler ödem; NPDR = proliferatif olmayan diyabetik retinopati; PDR = proliferatif diyabetik retinopati

## 2.4 FİBRİNOJEN, ALBUMİN VE FİBRİNOJEN-ALBUMİN ORANI

Serum fibrinojeni koagülasyon ve enflamasyonun biyobelirteci olan çözümlü bir glikoproteindir, üç çift polipeptit zincirinden oluşan dimer bir yapı olarak dolaşır. IL-6 gibi enflamatuar sinyallerin etkisiyle hepatosit ve fibroblastlarda sentezi gerçekleşir. Biyolojik yarı ömrü 3 ila 5 gün arasında değişir. Vücuttaki işlevleri arasında yara iyileşmesi sürecinde rol oynaması, hemostaz mekanizmasının bir parçası olması ve enflamasyonun belirleyici bir belirtisi olarak hizmet etmesi bulunur. Ayrıca, kan viskozitesinin düzenlenmesinde anahtar bir rol oynamaktadır.

Fibrinojen, pıhtılaşma kaskadının son aşamasında trombin enzimi tarafından etkilenecek fibrine dönüşür. Bu fibrin ağı, pıhtı oluşumunu başlatır ve yaranın iyileşmesine, kan kaybının önlenmesine katkı sağlar. Hemostazın başlangıç aşaması olan trombosit agregasyonunda da fibrinojenin kritik bir rolü bulunmaktadır. Kronik enflamatuar süreçler, özellikle IL-6'nın artışıyla ilişkilendirilerek karaciğerden fibrinojen üretimini artırabilir ve bu durum, vücutta süregelen enflamasyonun bir göstergesi olabilir.

Serum albümini ise vücutta en çok var olan plazma proteini olarak karaciğerde sentezlenir ve vasküler alana salınır. Plazma kolloid osmotik basıncı ve hidrostatik basınç arasında denge kurarak homeostazın korunmasını sağlar. Ayrıca hormonlar, iyonlar ve ilaçlar gibi birçok farklı maddeyi bağlama, antiinflamatuvar fonksiyon ve antioksidan özellikler dahil olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyonu vardır. Aynı zamanda enflamasyonla ilişkili negatif bir akut faz reaktanıdır ve kronik enflamasyon oksidatif stres gibi durumlarında hipoalbuminemi görülür.

Her iki protein de enflamasyon göstergesi olarak düşünülmüş zemininde enflamasyonun rol oynadığı hastalıkların progresyonuyla ilişkisi açısından çalışmaları yapılmış ve sonucunda ilişkili bulunmuştur. Yüksek serum fibrinojeni Tip2 diyabetik hastalarda diyabetik böbrek hastalığının son dönem diyabetik böbrek hastalığına ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür(9). Hipoalbuminemi ise Tip2 diyabetik hastalarda ve diyabetik böbrek hastalarında daha kötü renal prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur(10). Bunun dışında fibrinojen ve albümin oranının enflamasyonda ikisinin ayrı ayrı değerlerine nazaran daha iyi bir gösterge olabileceği düşünülerek koroner arter hastalığı ve farklı kanser türlerinde sağkalım üzerine etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar sonucunda fibrinojen/albumin oranının fibrinojen ve albüminin ayrı ayrı değerlendirilmesine nazaran çok daha güçlü bir enflamatuvar belirteç olduğu görülmüştür.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 10/2022-10/2023 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet E.A.H. İç Hastalıkları, Diyabet ve Endokrinoloji polikliniklerine müracaat eden en az 1 yıldır Tip2 DM tanısı olan 30-65 yaş arası 154 hasta dahil edildi. Hastalarla ilgili veriler dosyaları geçmişe dönük taranılarak elde edildi. Hastaların öncelikle demografik açıdan değerlendirilmek üzere yaş, cinsiyet, kronik hastalık öyküsü, boy, kilo, vücut kitle indeksi, diyabet geçmişi tarandı. Tip1 diyabetli, Tip2 diyabet tanısı bir yıldan kısa süredir olan, kronik karaciğer hastalığı, malignite, kronik enflamatuvar hastalık, yeni geçirilmiş serebrovasküler olay, akut kardiyak hadise, pulmoner embolizm, derin ven trombozu, kronik böbrek hastalığı ya da akut enfektif süreci olan olan hastalar fibrinojen ve albümin parametrelerinde değişiklik yapabileceği gerekçesiyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın güvenilirliği açısından tüm hastalar tek bir göz hekimi tarafından muayene edilmiş olarak seçildi ve geri kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya bu şekilde dahil edilen 154 hastanın dosyaları incelenerek başvuru anlarındaki fibrinojen, albümin, crp, hba1c, kreatin, lipid profili, hemoglobin, ferritin ve idrar mikroalbumin-protein-kreatin düzeyleri kaydedildi. Hastaların fibrinojen albümin oranları (FAO) ‘‘fibrinojen mg/dl / albümin g/l’’ formülü ile hesaplandı. Çalışma tasarımında hastaların göz dibi muayenelerinin Centervue marka DRS model retinal kamera ile fotoğraflanmış olan görüntülerin incelenmesi ile yapılması öngörülmüş olsa da çalışmadaki bütün hastalar göz muayeneleri tek bir göz hekimi tarafından dilate şekilde oftalmoskopi yapılanlardan seçilerek hastalar 3 gruba ayrıldı. Grup 1’de Diyabetik Retinoapti(DRP) saptanmayan, Grup 2’de Non-proliferatif Diyabetik Retinopati(NPDRP) saptanan, Grup 3’te ise Proliferatif Diyabetik Retinopati(PDRP) saptanan hastalar yer aldı ve fibrinojen albümin oranı ile retinopati seviyesi ilişkilendirilmeye çalışıldı.

**Dahil olma kriterleri:**

- En az 1 yıldır tanı almış Tip2 DM'li 30-65 yaş arası hastalar

**Dahil olmama kriterleri:**

- Tip 1 DM
- Malignite tanısı
- Kronik karaciğer hastalığı
- Son dönem böbrek yetmezliği (GFR <20)
- Akut enfektif durum (hastanemiz labaratuvar crp eşik değerinin 3katından fazla olması)
- Pulmoner emboli, derin ven trombüsü-akut iskemik kardiyovasküler ya da serebrovasküler durum
- Spot idrar makroalbumin varlığı (300mg/dl üzerinde olması)

## 4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $55,51 \pm 6,05$  yıl olan 154 tip 2 diyabetik hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama diyabet yaşı (süresi)  $9,13 \pm 6,66$  (min:5 – max: 30) yıl arasında değişmekteydi. Toplamda 79'u (%51,3) kadın ve 75'i (%48,7) erkekten oluşan hastaların genel demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo-5'te gösterilmektedir.

Tablo 5.Hastaların genel demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Mean± SD	SD	Median	IQR (25-75)
Yaş (yıl)	55,51	6,07	57	9
Boy (cm)	165,66	9,02	165	11
Kilo (kg)	82,86	14,54	82	18
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30,27	5,35	29	6
Dm süresi (yıl)	9,13	6,67	8	11
AKŞ (mg/dl)	165,77	76,69	142	79
HbA1c (%)	8,05	2,07	8	2
HB (g/dl)	13,67	1,78	14	2
FERRİTİN (ng/ml)	81,41	89,42	54	85
Crp (mg/l)	4,14	4,45	3	4
ALT (u/l)	18,12	9,07	16	7
AST (u/l)	17,04	5,63	16	5
Kreatinin (mg/dl)	0,89	0,38	1	0,3
Fibrinojen (mg/dl)	373,03	80,31	362	105
Albumin (g/l)	44,95	3,07	45	3
Fib. / alb.	8,40	2,26	8	2
İdrar alb/kre (mg/mmol)	104,12	203,03	15	73
T. kolesterol (mg/dl)	194,32	53,24	189	63
LDL (mg/dl)	107,64	36,89	106	50
HDL (mg/dl)	47,27	13,71	46	15
TG (mg/dl)	202,54	183,78	160	121

Hastalar, diyabetik retinopatisi olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak, diyabetik retinopati varlığı ile demografik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla veriler karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar Tablo.6’da sunulmaktadır.

Diyabetik retinopatisi olan ve olmayan hastaların yaş, diyabet süreleri, HbA1c, hemoglobin, fibrinojen, albümin, fibrinojen/albumin oranı, idrar albümin, idrar albümin/kreatin oranı, ve LDL değerleri birbirleri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ( $p < 0,005$ ). VKİ, ferritin, crp, AST, ALT, HDL ve trigliserit değerleri diyabetik retinopatisi olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p > 0,05$ ).

Tablo 6. Diyabetik Retinopati ile demografik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

		<b>TOTAL</b>	<b>DRP yok</b>	<b>DRP var</b>	<b>p</b>
YAŞ (yıl)	Mean±SD	55,51±6,07	54,85±6,31	56,82±5,35	0,044
	Median(IQR (25-75))	57(9)	56(9)	58(9)	
DM SÜRESİ (yıl)	Mean±SD	9,13±6,66	7,04±5,57	13,35±6,73	<0,001
	Median(IQR (25-75))	8(11)	6(2-11)	12(10-18)	
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	30,27±5,35	30,44±5,84	29,91±4,24	0,837
	Median(IQR (25-75))	29(6)	29(7)	31(7)	
AKŞ (mg/dl)	Mean±SD	165,76±76,69	162,42±71,78	172,51±86,11	0,819
	Median(IQR (25-75))	142(79)	137(117,2-197)	143(113-190)	
HbA1c (%)	Mean±SD	8,05±2,07	7,76±2,1	8,64±1,88	<0,001
	Median(IQR (25-75))	8(2)	7(2)	8(2)	
HB (g/dl)	Mean±SD	13,67±1,78	13,96±1,62	13,06±1,96	0,012
	Median(IQR (25-75))	14(2)	14(2)	13(3)	
FERRİTİN (ng/l)	Mean±SD	81,41±89,42	84,94±94,06	74,24±80,12	0,741
	Median(IQR (25-75))	54(85)	58(92)	46(22,5-95,5)	
Crp (mg/l)	Mean±SD	4,14±4,45	4,02±4,09	4,37±5,12	0,953
	Median(IQR (25-75))	3(4)	3(4)	3(4)	
ALT (u/l)	Mean±SD	18,12±9,07	19,04±10,19	16,27±5,91	0,112
	Median(IQR (25-75))	16(7)	16(9)	15(8)	
AST (u/l)	Mean±SD	17,04±5,63	17,61±6,13	15,91±4,34	0,090
	Median(IQR (25-75))	16(5)	16(6)	15(5)	
Kreatinin (mg/dl)	Mean±SD	0,89±0,38	0,85±0,28	0,98±0,52	0,559
	Median(IQR (25-75))	1(0,3)	1(0,3)	1(0,4)	
Fibrinojen (mg/dl)	Mean±SD	373,03±80,31	349,68±57,74	420,19±97,68	< 0,001
	Median(IQR (25-75))	362(105)	345(89)	424(122)	
Albumin (g/l)	Mean±SD	44,95±3,07	45,58±2,54	43,67±3,63	0,001
	Median(IQR (25-75))	45(3)	46(3)	44(4)	
Fibrin. / albüm	Mean±SD	8,4±2,26	7,71±1,41	9,79±2,93	<0,001
	Median(IQR (25-75))	8(2)	8(2)	10(11)	
İdrar alb /kre (mg/mmol)	Mean±SD	104,11±203,03	52,13±113,83	209,11±287,91	0,003

	Median(IQR (25-75))	15(73)	14(40)	45(362)	
T. kolesterol (mg/dl)	Mean±SD	194,31±53,24	198,87±56,41	184,63±44,78	0,163
	Median(IQR (25-75))	189(63)	193(163,875-224,725)	180(151,07-215,135)	
LDL (mg/dl)	Mean±SD	107,64±36,88	111,42±37,74	99,6±33,99	0,039
	Median(IQR (25-75))	106(50)	109(47)	93(46)	
HDL (mg/dl)	Mean±SD	47,27±13,71	46,76±11,43	48,34±17,63	0,721
	Median(IQR (25-75))	46(15)	47(14)	44(20)	
TG (mg/dl)	Mean±SD	202,54±183,77	203,41±188,14	200,71±176,21	0,715
	Median(IQR (25-75))	160(121)	166(115)	147(145)	

Yapılan karşılaştırmalarda;

- Diyabetik retinopatisi olanların yaşlarının olmayanlara göre belirgin olarak yüksek olduğu (Yaş 56,82±5,35 ve 54,85±6,31 yıl; p:0,044)
- DM süresinin diyabetik retinopatisi olanlarda olmayanlara göre belirgin olarak uzun olduğu (DM süresi 13,35±6,73 ve 7,04±5,57 yıl; p:<0,001)
- HbA1c seviyesinin diyabetik retinopatisi olanlarda olmayanlara göre belirgin olarak yüksek olduğu (HbA1c: %8,64±1,88 ve %7,69±2,12; p:<0,001)
- Hemoglobin seviyesinin diyabetik retinopatisi olanlarda olmayanlara göre belirgin olarak düşük olduğu (Hemoglobin: 13,06±1,96 ve 13,96±1,62 g/dl; p:0,012)
- Fibrinojen değerlerinin diyabetik retinopatisi olanlarda olmayanlara göre belirgin olarak yüksek olduğu (Fibrinojen: 420,19±97,68 ve 349,68±57,74 mg/dl; p:<0,001)
- Albümin seviyesinin diyabetik retinopatisi olanlarda olmayanlara göre belirgin olarak düşük olduğu (Albümin: 43,67±3,63 ve 45,58±2,54 g/l; p:<0,001)
- İdrar albümin/kreatin oranının diyabetik retinopatisi olanlarda olmayanlara göre belirgin olarak yüksek olduğu (idrar albümin/kreatin: 209,11±287,91 ve 52,13±113,83 mg/mmol; p:0,003)

- LDL seviyesinin de diyabetik retinopatisi olanlarda olmayanlara göre hafif de olsa istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu (LDL: 99,6±33,99 ve 111,42±37,74 mg/dl; p:0,039) saptandı.
- Fibrinojen/albumin oranının da diyabetik retinopatisi olanlarda olmayanlara göre belirgin olarak yüksek olduğu (fibrinojen/albumin oranı: 9,79±2,93 ve 7,71±1,41; p:<0,001) görüldü.

DRP varlığını etkileyen bağımsız risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla yaş, DM süresi, HbA1c, hemoglobin, fibrinojen /albumin oranı, idrar albumin/kreatin oranlarının da içinde bulunduğu regresyon analizi yapıldı.

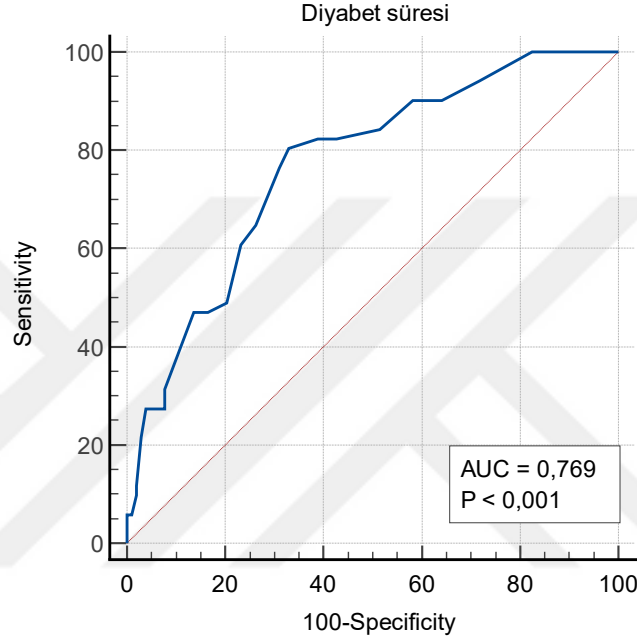
Tablo 7. DRP Varlığı Üzerine Etkili Faktörlerin Regresyon Analizi

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Yaş (yıl)	0,051	0,043	1,448	1	0,229	1,053	0,968	1,144
Dm süresi (yıl)	0,177	0,040	19,535	1	0,000	1,193	1,103	1,291
HbA1c (%)	0,146	0,124	1,375	1	0,241	1,157	0,907	1,475
HB (g/dl)	-0,145	0,142	1,041	1	0,308	0,865	0,655	1,143
Fibrinojen/Albumin	0,503	0,153	10,759	1	0,001	1,654	1,224	2,234
İdrar Alb/Kre (mg/mmol)	0,002	0,001	1,811	1	0,178	1,002	0,999	1,004
Constant	-9,117	3,226	7,988	1	0,005	0,000		

*Nagelkerke R<sup>2</sup>=0,518, Omnibus Chi-square=69,659 ; p=0,000, Hosmer ve Lemeshow=p>0,05*

Regresyon analizi sonucunda ortaya konan modelde DM süresi ve fibrinojen / albumin oranlarının DRP gelişimi için istatistiki olarak bağımsız iki ayrı risk faktörü olduğu görülmektedir (Omnibus X<sup>2</sup>(69,659 p<0,05, Hosmer ve Lemeshow = p>0,05). Araştırmanın bağımsız değişkenleri diyabetik retinopati gelişimindeki varyansın yüzde 51'ini açıklamaktadır. DM süresi yüksek olanların DRP geliştirme ihtimali (%54) DM süresi daha düşük olanlara (%46) göre daha yüksektir. Fibrinojen / albumin oranı yüksek olan hasta grubunda da DRP gelişme ihtimali (%62) fibrinojen /albumin oranı düşük olan hasta grubuna göre daha yüksektir.

Bağımsız risk faktörlerinden olan diyabet süresi için yapılan ROC analizi Şekil.4'te gösterilmektedir. Yine Tablo.8'de de görüldüğü üzere 8 yılın üzerinde hastalarda diyabetik retinopati gelişimi riski belirgin olarak artmaktadır. Bu değer üzerinde DRP %80,39 duyarlılık ve %66.99 özgüllük ile saptanmakta ve DM süresindeki her bir yıllık artış retinopati gelişme olasılığını %19.3 arttırmaktadır.

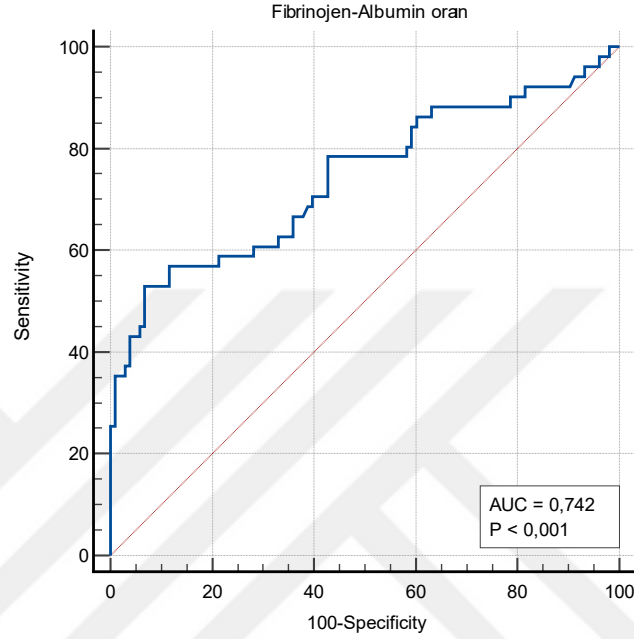


Şekil 4. Diyabetik retinopati gelişiminde DM süresi için ROC analizi

Tablo 8. Diyabet süresi için Roc eğrisi analiz tablosu

Roc Eğrisinin Altında Kalan Alan (AUC)	0,769
Standart Hata	0,0395
95% Güven Aralığı	0,694 to 0,833
z değeri	6,811
p (Alan=0.5)	<0,001
Youdenindex J	0.4738
Kesim Noktası	>8
Sensitivity (Duyarlılık)	80.39
Specificity (Özgüllük)	66.99

Çalışmamızda asıl ulaşılmaya çalıştığımız sonuç için değerlendirdiğimiz ve diyabetik retinopatinin diğer bir bağımsız risk faktörü olan fibrinojen/albumin oranı için yapılan Roc Analizi Şekil.5'te Roc Eğrisinin Analiz Tablosu ise Tablo.9'da gösterilmektedir.



Şekil 5. Diyabetik retinopati gelişiminde Fibrinojen- albümin oranı için ROC analizi

Tablo 9. Fibrinojen – albumin oranı için Roc eğrisi analiz tablosu

Roc Eğrisinin Altında Kalan Alan (AUC)	0,742
Standart Hata	0,0468
95% Güven Aralığı	0,665 to 0,809
Z değeri	5,163
p (Alan=0.5)	<0,001
Youden index J	0.4615
Kesim Noktası	>9,73
Sensitivity (Duyarlılık)	52,94
Specificity (Özgüllük)	93,20

Bu tablo incelendiğinde; fibrinojen /albumin oranı ve DRP arasındaki belirgin ilişkiye istinaden bir eşik değeri belirleyebilmek mümkündür. Görüldüğü üzere >9,73 üzeri fibrinojen/albumin oranına sahip olan hastalarda diyabetik retinopati gelişme oranı belirgin olarak artmaktadır. Bu değer üzerinde fibrinojen/albumin oranının DRP'yi öngörmeye sensitivitesi %52,94 spesifitesi ise %93,2 olarak görülmektedir. FAO'daki her bir birimlik artış ise retinopati riskinde %65,4'lük bir artışa neden olmaktadır.

Bunu üzerine çalışma DRP tiplerinde göre detaylandırılıp DRP olmayanlar, NPDRP ve PDR olarak üç ayrı sınıfta da karşılaştırmalar yapılmış olup, bu karşılaştırmalar Tablo.10'da sunulmaktadır.

Tablo 10. Diyabetik Retinopati Tipleri ile demografik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

		<b>DRP yok N:103</b>	<b>NPDRP var N:25</b>	<b>PDR var N:26</b>	<b>P</b>
YAŞ (yıl)	Mean±SD	54,85±6,31	56,56±5,4	57,08±5,41	0,121
	Median(IQR (25-75))	56(9)	58(9)	59(10)	
DM SÜRESİ (yıl)	Mean±SD	7,04±5,75	15,56±7,33	11,23±5,43	<0,001
	Median(IQR (25-75))	6(9)	15(9)	11(7)	
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	30,44±5,84	30,74±4,61	29,11±3,76	0,582
	Median(IQR (25-75))	29(7)	32(10)	29(4)	
AKŞ (mg/dl)	Mean±SD	162,42±71,78	161,67±66,39	182,94±101,82	0,974
	Median(IQR (25-75))	137(80)	142(63)	143(184)	
HbA1c (%)	Mean±SD	7,81±2,16	8,85±1,88	8,43±1,9	0,001
	Median(IQR (25-75))	7(2)	8(2)	8(2)	
HB (g/dl)	Mean±SD	13,96±1,62	12,82±2,05	13,32±1,86	0,033
	Median(IQR (25-75))	14(2)	12(4)	13(2)	
FERRİTİN (ng/l)	Mean±SD	84,94±94,06	67,41±85,77	81,98±75,4	0,401
	Median(IQR (25-75))	58(92)	28(77)	58(74)	
CRP (mg/l)	Mean±SD	4,02±4,09	4,25±4,51	4,49±5,73	0,996
	Median(IQR (25-75))	3(4)	3(3)	3(4)	
ALT (u/l)	Mean±SD	19,04±10,19	16,56±6,18	16±5,75	0,187
	Median(IQR (25-75))	16(9)	15(9)	15(9)	
AST (u/l)	Mean±SD	17,61±6,13	17,12±4,53	14,75±3,88	0,025
	Median(IQR (25-75))	16(6)	16(6)	14(4)	
Kreatinin (mg/dl)	Mean±SD	0,85±0,28	1,04±0,6	0,91±0,43	0,834
	Median(IQR (25-75))	1(0,3)	1(0,5)	1(0,4)	
Fibrinojen (mg/dl)	Mean±SD	349±57,74	411±87,994	429±107	<0,001
	Median(IQR (25-75))	345(89)	383(127)	432(131)	

	75))				
Albümin (g/l)	Mean±SD	45,58±2,54	43,42±4,03	43,89±3,24	0,002
	Median(IQR (25-75))	45(3)	44(2)	43(5)	
Fibrin. / albümin	Mean±SD	7,71±1,41	9,66±3,01	9,92±2,91	<0,001
	Median(IQR (25-75))	8(2)	9(3)	10(5)	
İdrar alb /kre (mg/mmol)	Mean±SD	52,13±113,83	180,51±244,23	236,61±326,98	0,010
	Median(IQR (25-75))	14(40)	77(303)	36(401)	
T. kolesterol (mg/dl)	Mean±SD	198,87±56,41	190,96±46,71	177,74±42,53	0,199
	Median(IQR (25-75))	193(71)	187(78)	164(109)	
LDL (mg/dl)	Mean±SD	111,42±37,74	100,16±35,52	98,98±33,03	0,118
	Median(IQR (25-75))	109(47)	90(53)	95(45)	
HDL (mg/dl)	Mean±SD	46,76±11,43	51,78±21,87	44,75±11,11	0,709
	Median(IQR (25-75))	47(114)	44(127)	43(17)	
TG (mg/dl)	Mean±SD	203,41±188,14	195,1±130,57	206,55±216,66	0,920
	Median(IQR (25-75))	166(115)	143(93)	155(0)	

Yapılan analizler sonrasında her üç grup karşılaştırmasında DM süresi, hbA1c, hemoglobin, fibrinojen, albümin, fibrinojen/ albümin oranı ve idrar albümin/kreatinin oranında gruplar arasında anlamlı derecede farklılıklar saptandı (p<0,005).

Diyabet süresi ile hastanın diyabetik retinopatisinin olmaması, NPDRP veya PDR olması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görüldü (DRP yok- NPDRP- PDR: 7,04±5,57- 15,56±7,33 - 11,23±5,43 yıl; p:<0,001). Bu farkın hangi parametreden kaynaklı olduğunu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında DRP saptanmayan hastalarda diyabet süresinin NPDRP ve PDR'li hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu (p:<0,001 ve p:0,001), retinopatisi olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise NPDRP'si olan hastaların diyabet sürelerinin PDR'si olanlara göre belirgin olarak uzun olduğu görüldü (p:0,018).

Hemoglobin A1c seviyesi bakımından 3 grup değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı farklılıklar saptandı (DRP yok- NPDRP- PDR: %7,81±2,16- %8,85±1,88 - %8,43±1,9; p: 0,001). Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalarda DRP saptanmayan hastalarda hemoglobin A1c seviyelerinin hem NPDRP'li hemde PDR'li hastalardan belirgin olarak düşük olduğu (p: 0,001 ve p:0,03), retinopatisi olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise NPDRP'si olan hastaların hemoglobin A1c

seviyelerinin PDR'si olanlar ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü (p:0,300).

Hemoglobin seviyesi bakımından da 3 grup arasından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (DRP yok- NPDRP- PDR: 13,96±1,62- 12,82±2,05- 13,32±1,86 g/dl; p:0,033). Bu gruplar için yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında DRP saptanmayan hastalarda hemoglobin seviyesinin NPDRP'li olan hastalardan anlamlı derecede yüksek (p: 0,017) olduğu PDR'li hastalarla karşılaştırıldığında ise aralarında belirgin fark olmadığı görülmüştür (p:0,141). Retinopatisi olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında NPDRP'si olan hastaların hemoglobin seviyelerinin PDR'si olanlara göre daha düşük görülse de istatistiksel olarak belirgin farklılık göstermediği gözlemlendi (p:0,418).

İdrar albümin/kreatinin oranları hastanın diyabetik retinopatisinin varlığına bağlı olarak gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdi (DRP yok- NPDRP- PDR: 52,13±113,83- 180,51±244,23 - 236,61±326,98 mg/mmol; p:<0,029). Devamında yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında DRP saptanmayan hastalarda idrar albümin/kreatin seviyelerinin NPDRP'li hastalardan belirgin olarak düşük iken PDR si bulunan hastalar ile aralarında anlamlı farklılıklar saptanmadı (p<0,029 ve p:<0,108). Retinopatisi olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise NPDRP'si olan hastaların İdrar albümin/kreatin seviyelerinin PDR'si olanlar ile istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermedi (p:0,828).

Fibrinojen seviyeleri hastanın diyabetik retinopatisinin varlığına göre gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi (DRP yok- NPDRP- PDR: 7,71±1,41 - 9,66±3,01 - 9,92±2,91mg/dl; p:<0,001). İkili karşılaştırmalar yapıldığında DRP saptanmayan hastalarda fibrinojen seviyelerinin NPDRP ve PDR'li hastalara oranla belirgin olarak düşük olduğu görüldü (p:0,001 ve p:<0,001). Retinopatisi olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise NPDRP'si olan hastaların fibrinojen seviyelerinin PDR'si olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,402).

Albumin seviyeleri çalışılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi (DRP yok- NPDRP- PDR: 45,58±2,54 - 43,42±4,03 - 43,89±3,24 g/l; 0,002). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında DRP saptanmayan hastalarda

albümin seviyelerinin NPDRP ve PDR'li hastalardan belirgin olarak yüksek olduğu görüldü (p:0,006 ve p:0,009). Retinopatisi olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında NPDRP'si olan hastaların albumin seviyelerinin PDR'si olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p:0,785).

Fibrinojen albümin oranları hastanın diyabetik retinopatisinin varlığı ile ilgili olarak gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptandı (DRP yok- NPDRP- PDR:  $3,6\pm 8,03$ -  $15,78\pm 22,86$  -  $18,67\pm 27,97$  p:<0,001). Devamında yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında DRP saptanmayan hastalarda fibrinojen /albümin oranlarının NPDRP ve PDR'li hastalara göre belirgin olarak düşük olduğu görüldü (p:<0,001 ve p:<0,001). Retinopatisi olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise NPDRP'si olan hastaların fibrinojen/albümin oranlarının PDR'si olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (p:0,498).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda enflamatuvar bir süreç olduğunu bildiğimiz diyabetik retinopati ile bilinen en önemli enflamatuvar moleküller arasında yer alan fibrinojen ve albüminin oransal olarak ilişkisini incelemeyi amaçlanmıştır. Çalışma spesifik olarak Tip2 Diyabet tanılı hastalarda fibrinojen/albümin oranı ile diyabetik retinopati geliştirme ve progresyonu arasındaki ilişkiyi öngörmek amaçlı yapılmış olup diyabetik retinopati varlığı ve fibrinojen/albümin oranı arasında diğer parametrelerden bağımsız açık bir ilişki olduğunu göstermektedir. Fibrinojen/albümin oranı dışında diğer demografik ve laboratuvar parametreler tek tek incelendiğinde diyabet süresinin de fibrinojen/albümin oranıyla beraber diyabetik retinopati gelişiminde en önemli iki bağımsız risk faktöründen biri olduğu anlaşılmaktadır. Bununla beraber çalışmanın diğer parametrelerinden olan yaş, hba1c, fibrinojen, albümin, hemoglobin, ldl ve idrar albümin/kreatin oranlarında da anlamlı fark görülmüştür. Diyabetik retinopatisi olan bireylerin yaş ortalamaları, hba1c ve fibrinojen değerleri daha yüksek, hemoglobin ldl ve albümin seviyeleri daha düşük saptanmış, idrar albümin/kreatin oranı ise artmış olarak bulunmuştur.

Biliyoruz ki DM çok sayıda alt tipi olan çevresel ve genetik nedenlerden etkilenen heterojenite gösteren kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Son olarak WHO, Diyabetes Mellitusun Sınıflandırması (2019) isimli yayınında, diyabeti 6 alt grup olarak sınıflandırmıştır. Birden çok alt tipi olmasına rağmen sınıflandırılabilen tüm diyabet olgularının %90-95'ini Tip2 DM oluşturmaktadır(24). Tip2 diyabetin patogenezi; insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon yetersizliği olarak 3 ana başlıkla inceleyebiliriz olsak da son çalışmalar enflamasyonun ve enflamatuvar moleküllerin de diyabet patogeneziinde hatta özellikle komplikasyonlarının patogeneziinde önemli bir yeri olduğunu doğruladı. Özellikle diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan retinopati diyabete dair tanısal değerleri belirlemede bir temel olarak kullanıldığı için ayrıca önemlidir. Retinopati varlığı hastalarda diğer mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesi açısından çok büyük bir risk doğurmaktadır(2). Diyabette retinada geliştiği tespit edilen moleküller ve fizyolojik anormalliklerin çoğu enflamasyon ile uyumlu olarak saptanmış ve diyabetik retinopatili hastaların serum ve oküler numunelerde birçok enflamatuvar kemokin ve sitokin düzeyi artmış olarak görülmüştür(4). Mikrovasküler diyabetik komplikasyonlarda kapsamlı bir şekilde incelenen ve iyi bilinen sistemik biyobelirteçler: C-reaktif protein (CRP) ve vasküler hücre adezyon molekülleridir (7). Yapılan çalışmalar IL-1beta, TNF-alfa ve vasküler endoktelyal büyüme faktörünün (VEGF) yüksek serum konsantrasyonlarının diyabetik retinopatinin varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (8).

Fibrinojen ve albümin ise iyi bilinen enflamatuvar moleküllerden olup fibrinojen pozitif albümin ise negatif akut faz reaktanıdır. Her iki protein de zemininde enflamasyonun rol oynadığı patolojilerde progresyon göstergesi olarak çalışılmış ve ilişki olarak bulunmuştur. Özellikle diyabetik nefropati ile yapılan çalışmalarda yüksek fibrinojenin diyabetik böbrek hastalığının son dönem böbrek hastalığına ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu görülürken hipoalbumineminin diyabetik hastalarda kötü renal prognoz ile ilişkili görülmüştür.(9)(10) Fibrinojen ve albümin oranının enflamasyonda ayrı ayrı değerlerine nazaran daha etkili bir gösterge olabileceği düşünülerek, koroner arter hastalığı ve çeşitli kanser türlerinde sağkalım üzerine bir dizi çalışma yapılmıştır. Örneğin, safra kesesi kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada, yüksek fibrinojen albümin oranının operasyon

sonrası olumsuz genel sağkalım ile ilişkilendirildiği belirlenmiştir (11). Benzer şekilde, hepatosellüler kanser hastalarında da yüksek fibrinojen albümin oranının kötü sağkalım ve yüksek nüks riski ile ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir (12) Ayrıca, koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, fibrinojen albümin oranının bağımsız bir risk faktörü olduğu ve yüksek seviyelerinin kötü sonuçlarla ilişkilendirildiği bulunmuştur (13)

Kai Wang ve ekibinin 2021'de 2225 kişi ile yaptığı bir diyabetik nefropati çalışmasında, fibrinojen ve albümin değerleri yanında oranları da değerlendirilmiş ve diyabetik nefropati grubunda, nefropatisi olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek fibrinojen albümin oranları tespit edilmiştir. Ayrıca, çalışmanın sonuçlarına göre, fibrinojen albümin oranı; diyabetik nefropatide fibrinojen ve albüminin ayrı ayrı değerlendirilmesinden daha güçlü ve bağımsız bir belirleyici olarak öne çıkmıştır.(42) Aynı çalışmada diyabetik böbrek hastalığı gelişiminin izlenmesine yönelik bir gösterge olarak FAR'ın optimal değeri %58,8 duyarlılık, %79,9 özgüllük ile 71,7 olarak bulunmuştur.

Yine 2021 yılında 61 diyabetik 20 non-diyabetik hasta üzerinde Heng Zhao ve arkadaşları tarafından diyabetik retinopati ile hba1c, d-dimer ve fibrinojen değerlerini inceleyen bir araştırma yapılmış. (15) Bu araştırma sonucunda NPDRP ve PDR'si olan hastalarda hba1c, d-dimer ve fibrinojen değerinin diyabeti ya da diyabetik retinopatisi olmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş.(15)

Yakın zamanda Xiaoyi Chen ve arkadaşları Tip2 Dm ve Fao arasındaki ilişkili inceleyen bir çalışma yapmıştır.(43) Çalışmaya 2019-2021 tarihleri arasında 297 diyabetik retinopatisi olmayan 203 diyabetik retinopati tanısı olan hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma sonucunda; 114 aydan uzun DM süresinin retinopatiyi öngörmede %65 duyarlılığa ve %69 özgüllüğe sahip olduğu görülmüş. FAO'nun ise 7,04'lük kesme değeri %47,8 duyarlılık ve %87,2 özgüllük ile retinopatinin bir belirteci olarak saptanmış.

Görüldüğü üzere fibrinojen, albümin ve fibrinojen/albümin oranıyla ilişkili diyabetin en sık komplikasyonlarından olan diyabetik nefropati dahil çok sayıda enflamatuvar alt yapısı olan hastalık grubu progresyonu açısından irdelenmiş.

Diyabetik retinopati ile fibrinojen değeri arasındaki ilişki de bahsi geçen çalışmada incelenmiş olup şimdiye kadar fibrinojen/albumin oranı ve retinopatiyi içeren tek bir çalışma mevcuttur. Retinopati tespiti sadece uzman bir hekim tarafından yapılan, mutlak bir cihaz ve öncesinde dilatasyon sağlanması için makul zaman gerektiren ve bu nedenle ülkemiz mevcut şartlarında her diyabetik hastanın ulaşabileceği kolay bir muayene yöntemi değildir. Özellikle 2. ve 3. basamaktaki hasta yoğunluğu ve muayene süreleri dikkate alındığında hastaları risk durumuna göre ayırmak ve riskli gruplardan başlayarak muayene önceliği vermek hem hasta sağlığı hem zaman yönetimi hem de maliyet etkinlik açısından önemlidir. Çalışmaya 154 hastanın katılması bir kısıtlılık olarak görülebilse de 1. Basamak sağlık merkezlerinde sadece diyabet süresini, plazma fibrinojen albumin değerlerini kullanarak drp olan ve olmayan hastaları öngörmede anlamlı sonuçlar vermektedir.

Çalışmamızın sonucunda bu iki parametre için de bir eşik değeri belirlemek mümkün olmuş ve Xiaoyi Chen ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlar ile benzerlik göstermiştir. Diyabet süresi 8 seneyi aşan diyabetik hastalarda retinopati gelişme oranının belirgin olarak arttığı görülmüştür. Bu kesim değerinin üzerinde DRP %80,39 duyarlılık ve %66,99 özgüllük ile saptanmakta ve diyabet süresindeki her 1 senelik artış retinopati riskinde %19,3'lük bir artışa neden olmaktadır. Fibrinojen/albumin oranına bakıldığında ise oranın >9,73'ün üzerinde olduğu hastalarda diyabetik retinopatinin açık bir şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu değerin üzerindeki fibrinojen/albumin oranının diyabetik retinopatiyi öngörmede %52,94 duyarlılık ve %93,2 özgüllük sağladığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda FAO'daki 1 birimlik artış retinopati riskinde %65,4'lük bir artışı da beraberinde getirmektedir.

Çalışmada bahsi geçen bağımsız iki risk faktörünü ele aldığımızda Dm süresi yüksek duyarlılık sağlarken Fao yüksek özgüllük sağlamaktadır. Fao'nun tek başına değerlendirilmesine nazaran dm süresi ile beraber değerlendirilmesi öngörümüzdeki duyarlılığı da arttıracaktır.

## 6. SONUÇ

Elde edilen bulgular, fibrinojen/albumin oranının diyabetik retinopati varlığıyla bağımsız bir ilişki gösterdiğini ve bu oranın belirli bir eşik değerin ( $>9.73$ ) üzerinde olan hastalarda retinopati riskinin arttığını göstermektedir. Aynı zamanda diyabet süresi de bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüş ve 8 senenin üzerinde retinopati riskinin arttığı saptanmıştır. Bu sonuç henüz herhangi bir biyobelirteçle öngörüsü olmayan diyabetik retinopatinin erken teşhis ve tedavisi için önemli bir klinik anlam taşımaktadır. Fibrinojen/albumin oranının özellikle diyabet süresi ile değerlendirildiğinde diyabetik retinopati riskini belirlemede basit ve etkili bir parametre olabileceğini düşünerek, klinik pratikte kullanımının yaygınlaştırılmasını ve diyabetik retinopati riski taşıyan hastaların erken tespit edilmesi için bir kılavuz olarak kullanılmasını öneriyoruz.

Sonuç olarak, bu çalışma Tip 2 Diyabetli hastalarda fibrinojen/albumin oranının diyabetik retinopati gelişimi ve progresyonuyla ilişkisini irdeleyen önemli bir adımdır. Ancak, bu çalışmanın kısıtlılıkları olduğunu ve özellikle, fibrinojen/albumin oranının diyabetik retinopatiyi öngörmedeki hassasiyet ve özgüllüğünü değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu unutmamalıyız. Bu tür çalışmalar, elde edilen bulguların klinik uygulanabilirliğini ve genel popülasyondaki geçerliliğini değerlendirmeye yardımcı olacaktır. Bu, diyabetik retinopatiyi öngörme ve tedavi etme konusundaki klinik uygulamalara daha güçlü bir temel sağlayacaktır.

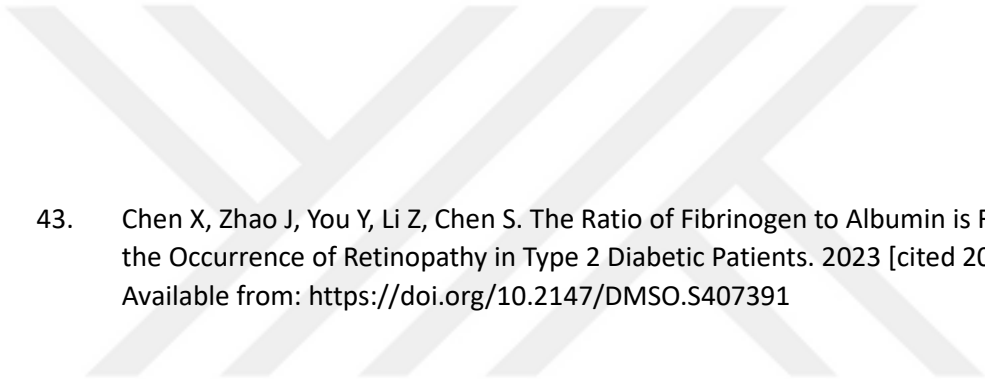
## 7. KAYNAKÇA

1. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. R E V I E W Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies The clinical challenge of diabetic retinopathy. 2017 [cited 2024 Feb 19]; Available from: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93751>
2. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic Retinopathy and Inflammation: Novel Therapeutic Targets. Middle East Afr J Ophthalmol [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Feb 19];19(1):52. Available from: </pmc/articles/PMC3277025/>
3. Olson JA, Whitelaw CM, McHardy KC, Pearson DWM, Forrester J V. Soluble leucocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy stimulate retinal capillary endothelial cell migration. Diabetologia [Internet]. 1997 [cited 2024 Feb 19];40(10):1166–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9349597/>
4. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2011 Sep 1;30(5):343–58.
5. Forrester J V., Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. Front Immunol [Internet]. 2020 Nov 6 [cited 2024 Feb 19];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240272/>
6. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Jun 20 [cited 2024 Feb 19];19(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925789/>
7. Rüksam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Feb 19];19(4). Available from: </pmc/articles/PMC5979417/>
8. Kaul K, Hodgkinson A, M. Tarr J, M. Kohner E, Chibber R. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? Curr Diabetes Rev [Internet]. 2010 Nov 16 [cited 2024 Feb 19];6(5):294–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20594163/>
9. Zhang J, Wang Y, Zhang R, Li H, Han Q, Wu Y, et al. Serum fibrinogen predicts diabetic ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Feb 19];141:1–9. Available from: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822718301487/fulltext>
10. Zhang J, Zhang R, Wang Y, Li H, Han Q, Wu Y, et al. The Level of Serum Albumin Is Associated with Renal Prognosis in Patients with Diabetic Nephropathy. J Diabetes Res [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 19];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911552/>

11. Xu WY, Zhang HH, Xiong JP, Yang XB, Bai Y, Lin JZ, et al. Prognostic significance of the fibrinogen-to-albumin ratio in gallbladder cancer patients Retrospective Study. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 19];24(29):3281–92. Available from: <http://www.f6publishing.com>
12. Xu Q, Yan Y, Gu S, Mao K, Zhang J, Huang P, et al. A Novel Inflammation-Based Prognostic Score: The Fibrinogen/Albumin Ratio Predicts Prognoses of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Hindawi Journal of Immunology Research* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 19];2018:11. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/4925498>
13. Tian XX, Luo JY, Liu F, Qiu YJ, Luo F, Zeng L, et al. Prognostic value of fibrinogen-to-albumin ratio combined with coronary calcification score in patients with suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Feb 19];23(1):1–12. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-023-03193-z>
14. Wang K, Xu W, Zha B, Shi J, Wu G, Ding H. Fibrinogen to albumin ratio as an independent risk factor for type 2 diabetic kidney disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 19];14:4557–67. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=dms020>
15. Zhao H, Zhang LD, Liu LF, Li CQ, Song WL, Pang YY, et al. Blood Levels of Glycated Hemoglobin, D-Dimer, and Fibrinogen in Diabetic Retinopathy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 29];24:83–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=dms020>
16. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2024 Feb 19];37(Supplement\_1):S81–90. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc14-S081>
17. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jun 21 [cited 2024 Feb 19]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
18. KÜÇÜKASLAN Doç Ö, Üniversitesi D, Fakültesi V, Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı V, Assoc T. Etimolojik Hikayeler. *Uluslararası Sosyal Bilimler Akademi Dergisi* [Internet]. 2023 May 13 [cited 2024 Feb 19];5(11):211–34. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/usbad/issue/77044/1239280>
19. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Feb 19];66(2):241–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27980006/>
20. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jan [cited 2024 Feb 19];33(Suppl 1):S11. Available from: </pmc/articles/PMC2797382/>

21. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU [Internet]. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, editor. 2022. Available from: [www.bayt.com.tr](http://www.bayt.com.tr)
22. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Feb 19];63(10):2040–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894314/>
23. WHO, editor. CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 2019 Classification of diabetes mellitus [Internet]. 2019. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
24. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Feb 19];47(Supplement\_1):S20–42. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc24-S002>
25. R Paul Robertson M, Miriam S Udler MP. UpToDate. 2023 [cited 2024 Feb 19]. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=tip%20%20dm%20&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=tip%20%20dm%20&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=3#)
26. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2006 Jul 7 [cited 2024 Feb 19];116(7):1793. Available from: [/pmc/articles/PMC1483173/](http://pmc/articles/PMC1483173/)
27. Robert. S. Zimmerman. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. 2016 [cited 2024 Feb 19]. Diabetes Mellitus: Management of Microvascular and Macrovascular Complications. Available from: <https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/endocrinology/diabetes-mellitus/>
28. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. HHS Public Access Author manuscript [Internet]. 2016 Apr [cited 2024 Feb 19]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5298897/pdf/nihms844123.pdf>
29. Soyoye DO, Olusola Abiodun O, Ikem RT, Kolawole A, Akintomide AO, Olubukunmi D. World Journal of Diabetes Diabetes and peripheral artery disease: A review ORCID number: Conflict-of-interest statement: Specialty type: Endocrinology and metabolism. *World J Diabetes* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 19];12(6):827–38. Available from: <https://www.f6publishing.com>
30. Orasanu G, Plutzky J. The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 3;53(5):S35–42.
31. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2024 Feb 19];26(2):77–82. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diaclin.26.2.77>

32. Truman HS, Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. 2864 Diabetes Care [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 19];37. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/37/10/2864/619104/2864.pdf>
33. Neumiller JJ, Burnier M, Hoogeveen EK. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis* 2022, Vol 2, Pages 433-442 [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Feb 19];2(3):433–42. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-8236/2/3/38/htm>
34. Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2024 Feb 19];60(5):428. Available from: </pmc/articles/PMC3491270/>
35. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New. 2018 [cited 2024 Feb 21]; Available from: <http://e-dmj.org>
36. Wang W, Lo ACY. Molecular Sciences Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. [cited 2024 Feb 21]; Available from: [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)
37. Paolo S Silva M. UpToDate. 2024 [cited 2024 Feb 21]. Diabetic retinopathy: Pathogenesis. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-pathogenesis?search=diyaebtik%20retinopati%20patgenezi&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-pathogenesis?search=diyaebtik%20retinopati%20patgenezi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
38. Ophthalmoscopy D, Levels ET. International clinical diabetic retinopathy disease severity scale detailed table [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 19]. Available from: [https://web.archive.org/web/20200110213754id\\_/http://www.icoph.org:80/dynamic/attachments/resources/diabetic-retinopathy-detail.pdf](https://web.archive.org/web/20200110213754id_/http://www.icoph.org:80/dynamic/attachments/resources/diabetic-retinopathy-detail.pdf)
39. Lin George, Pfister Tyler, Kim Leo A. MP, Lee Sun Young (Sunny) MD P, Law Janice C. M, Jung Eric E. M. Diabetic Retinopathy Screening. 2023 [cited 2024 Feb 20]. Diabetic Retinopathy Screening. Available from: [https://eyewiki.aao.org/Diabetic\\_Retinopathy\\_Screening](https://eyewiki.aao.org/Diabetic_Retinopathy_Screening)
40. Shukla U V, Koushik ;, Affiliations T. Diabetic Retinopathy. 2023 Aug 25 [cited 2024 Feb 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>
41. Flaxel CJ, Adelman MPH MBA FACS RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Atma Vemulakonda G, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern® ver. Ophthalmology [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 20];127:P66–145. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.025>
42. Wang K, Xu W, Zha B, Shi J, Wu G, Ding H. Fibrinogen to albumin ratio as an independent risk factor for type 2 diabetic kidney disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2021;14:4557–67.

- 
43. Chen X, Zhao J, You Y, Li Z, Chen S. The Ratio of Fibrinogen to Albumin is Related to the Occurrence of Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. 2023 [cited 2024 Jun 5]; Available from: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S407391>