

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS şEFLİĞİ

**NON-DİYABETİK VE TİP-2 DİYABETİK HASTALARDA PLAZMA
PENTRAXİN-3 SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Ömer TAMER
Dz.Tbp.Yzb.

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2014

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

**NON-DİYABETİK VE TİP-2 DİYABETİK HASTALARDA PLAZMA
PENTRAXİN-3 SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Ömer TAMER
Dz.Tbp.Yzb.
UZMANLIK TEZİ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim
Hastanesi'nin İç Hastalıkları Servisi Programı
için öngördüğü **UZMANLIK TEZİ** olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŐMANI
Yalçın ÖNEM
Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb
İSTANBUL
2014

Gülhane Askeri Tıp Akademisi / Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Komutanlığına;

‘‘ Non-diyabetik ve Tip-2 Diyabetik Hastalarda Plazma Pentraxin-3 Seviyelerinin Karşılaştırılması ’’ konulu bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Yalçın ÖNEM

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

 ye :

 ye :

 ye :

 ye :

 ye :

ONAY:

Dz.Tbp.Yzb. Ömer TAMER’in 20.06.2014 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Mustafa BAşBOZKURT

Prof.Tbp.Tuğgeneral

GATA K. Bil. Yrd.

Askeri Tıp Fak. Dekanı ve

Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

“ Non-diyabetik ve Tip-2 Diyabetik Hastalarda Plazma Pentraxin-3 Seviyelerinin Karşılaştırılması ” konulu uzmanlık tezi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği'nin emri ile verilmiş ve çalışmaya Kasım 2013'de başlanmıştır.

Konunun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi ve ortaya çıkan sorunların aşılmasında katkılarını esirgemeyen, tez danışmanım Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Yalçın ÖNEM'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince tecrübeleri ve değerli katkıları ile beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve hekimliğin aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen başta İç Hastalıkları Servis Şefi sayın Prof.Tbp.Kd.Alb. M. Kürşat KAPTAN , İç Hastalıkları Kısım Şefi Prof. Tbp. Kd. Alb. Cihan TOP'a, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.(E) Çağatay ÖKTENLİ, İç Hast. Kısmı öğretim üyeleri Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb.Emrullah SOLMAZGÜL, Doç.Dz.Tbp.Yb. Hakan TEREKECİ ve Prof.Tbp.Kd.Alb.(E) T. Rıfkı EVRENKAYA, Doç.Tbp.Kd.Alb.Tayfun Eyileten, Doç.Tbp.Kd.Alb.Mahmut İlker YILMAZ, Prof.Tbp.Kd.Alb. Yusuf YAZGAN, Doç.Tbp.Kd.Alb.Arif YÖNEM, Doç. Hv. Tbp. Alb. Ferhat DENİZ, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb.(E) Özkan SAYAN, Doç.Tbp.Alb. Bülent KARAGÖZ, Doç.Hv.Tbp.Alb. Oğuz BİLGİ, Doç.Dz.Tbp.Alb.(E) Sinan ÇAĞLAYAN, Doç.Dz.Tbp.Alb.(E)Alev AKYOL ERİKÇİ, Yrd.Doç.Tbp.Alb. Kemal ÖNCÜ, Uzm.Dr.(E)R.Can KİNALP'e teşekkürlerimi sunarım. Eğitim rotasyonlarım sırasında eğitimime olan katkılarından dolayı Prof.Tbp.Kd.Alb.Mehmet Uzun, Prof.J.Tbp.Kd.Alb. Hakan MUTLU, Prof.Tbp.Hv.Kd. Alb. Faruk Çiftçi ve Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Levent GÖRENEK' e teşekkürlerimi arz ederim.

Her zaman olduğu gibi tezimin hazırlanması sürecinde de desteğini her an hissettiğim sevgili eşim Ahu TAMER ve biricik kızım Ece TAMER'e, sevgisini her daim arkamda hissettiğim annem ve babama sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Birlikte çalıştđım tüm İç Hastalıkları Kısmı uzmanlık öğrencisi meslektaşlarıma, İç Hastalıkları Servisi hemşireleri ve personeline yakın ilgi, destek ve paylaşımları için teşekkür ederim.

Dz.Tbp.Yzb.Ömer TAMER.

ÖZET

Dz.Tbp.Yzb. Ömer TAMER, ‘Non-diyabetik ve Tip 2 Diyabetik hastalarda Plazma Pentraxin-3 seviyelerinin karşılaştırması’. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2014

Diyabet kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli rolü olan bağımsız risk faktörlerinden biridir. Aterosklerozun patogenezin ve klinik yansımalarına neden olan endotel disfonksiyonu Tip 2 diyabetes mellitus ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. Diyabetes mellituslu hastalarda CRP, TNF- α , IL-6 ve intersellüler adezyon molekülü-1 gibi belirteçlerin seviyeleri yüksek olup bu artış kardiyovasküler risk artışını tahmin etmemize yardımcı olur. Pentraxin-3 de bir akut faz belirteci olup TLR agonistleri, IL-1 β ve TNF α gibi inflamatuvar sitokinler vasıtasıyla vasküler endotel hücreler tarafından da üretilir. Kardiyovasküler hastalıklarda plazma seviyesinde yükseklik olup hastalığın kötü prognozu ile de ilişkili olduğu görüşü vardır.

Bu tez çalışmamızda 20 non-diyabetik ve 30 tip-2 diyabetes mellitus hastasında plazma pentraxin-3 seviyelerini karşılaştırdık ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü(p:0,137). Kötü glisemik kontrolün göstergeleri olan AKŞ, HbA1c değerleri ile yüksek plazma PTX-3 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p<0,05). Hastaya uygulanan tedavi tipi intensif insülin tedavisi olduğunda proteinüri, HbA1c, PTX-3 ve TKŞ değerleri de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır (p<0,05). Retinopati varlığı daha yoğun insülin tedavisi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Tip-2 diyabetes mellituslu hastalarda non-diyabetik hastaların plazma PTX-3 düzeylerinin karşılaştırılması, nefropati, retinopati ve obezite ile PTX-3 ilişkisinin saptanması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler : Diyabet, PTX-3, inflamasyon, ateroskleroz

Yazar : Dz.Tbp.Yzb. Ömer TAMER

Danışman : Doç. Hv. Tbp. Kd. Alb. Yalçın ÖNEM

Destekleyen Kurumlar: Çalışmayı destekleyen kuruluş yoktur.

SUMMARY

Captain, Omer TAMER, M.D.“ The comparison of plasma Pentraxin-3 levels in non-diabetic and type-2 diabetic patients” Gulhane Military Medical Academy Haydarpasa Training Hospital, Department of Internal Medicine, Thesis in Medicine, İstanbul, 2014

Diabet is one of the independent risk factor, playing an important role in the devolpment of cardiovascular diseases. Endothelial disfunction which causes aterogenesis and its clinic effects, is associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. CRP, TNF- α , IL-6 and intercellular adhesion molecul-1 is elevated in diabetes mellitus and this is help us to estimate the increment of cardiovascular risk ratio. Pentraxin-3 is also an acute phase reactant, produced by vascular endothelial cells via TLR agonists, IL-1 β and TNF α like inflammatuar cytokines. Plasma levels are rised in cardiovascular disease and relevant to poor prognosis.

In this study, we investigated 20 non-diabetic and 30 type 2 diabetic patients plazma pentraxin- 3 levels. We found no statistically significant difference (p:0,137). Association between higher plasma PTX-3 levels and worse glycemic control parameters like fasting blood glucose and HbA1c was observed (p<0,05). In patients under the insulin treatment, proteinuria, HbA1c, PTX-3 and postprondial blood glucose leves were raised statistically significantly (p<0,05). Also the presence of retinopathy was found related to the intensive insülin treatment statistically significantly (p<0,05). Extensive studies are needed to differentiate the plasma pentraxin 3 levels of non diabetic and type 2 diabetic patients and determination of relevance between plasma PTX-3 levels and nefropathy, retinopathy, obesity.

Key words : Diabetes, PTX-3, inflammation, atherosclerosis

Author :Captain, Ömer TAMER, M.D

Supervisor :Colonel, Associate Professor Yalçın ÖNEM, M.D.

Supporting Institutions :There is no organization that supported this study

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II-III
ÖZET	IV
İNGİLİZCE ÖZET	V
İÇİNDEKİLER	VI-VII-VIII
SİMGELER ve KISALTMALAR	IX-X-XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIII
I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. DiyabetinTarihçesi	3
2.1.3. Diyabetin Epidemiyolojisi	4
2.1.4. Diyabetin Sınıflaması	4
2.1.5. Tip 2 DM Patogenezi	7

2.1.5.1. İnsülin Yetmezliği	7
2.1.5.2. İnsülin Direnci	7
2.1.5.3. Bozulmuş İnsülin Salınımı	8
2.1.5.4. Adacık Amiloid Polipeptid Rolü	8
2.1.5.5. Diyet ve Obezitenin Rolü	9
2.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	9
2.2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus İçin Araştırılması Gereken Riskli Durumlar	10
2.3. DM Komplikasyonları	11
2.3.1. Mikrovasküler Komplikasyonları	12
2.3.1.1. Diyabetik Retinopati	12
2.3.1.1.1. Nonproliferatif Retinopati	12
2.3.1.1.2. Proliferatif Retinopati	12
2.3.1.2. Diyabetik Nefropati	13
2.3.1.2.1 Mikroalbuminüri	13
2.3.1.3. Diyabetik Nöropati	15
2.3.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	15
2.3.2.1. Diyabette Periferik Arter Hastalığı	16
2.3.2.2. Diyabetik Ayak	16
2.3.2.3. Diyabette Serebrovasküler Komplikasyonlar	16

2.3.2.4. Diyabette Kardiyovasküler Komplikasyonlar	17
2.4. Tip 2 DM' de Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz	18
2.4.1. Endotel Disfonksiyonu	19
2.4.2. Endotel Disfonksiyonu ve DM İlişkisi	21
2.5. Pentraxin-3	22
2.5.1. Steril İnflamatuvar Durumlarda PTX-3'ün Rolü	23
III-GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Çalışma grubu seçimi	25
3.2. Çalışma Dışlama Kriterleri	25
3.3. Kan Alımı ve Laboratuvar İncelemesi	26
3.4. Çalışmanın Olanakları	26
3.5. Çalışmanın Popülasyonu	27
3.6. Göz Kontrollerinin Değerlendirilmesi	27
3.7. İstatistik Metod	27
IV-BULGULAR	28
V-TARTIŞMA	35
VI-SONUÇ	39
VII-KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

AAPP	: Adacık Amiloid Polipeptid
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensine Converting Enzyme
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALI	: Acute Lung Injury
AT	: Anjiotensin
ATP	: Adenosine Triphosphate
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
CRP	: C- reaktif protein
DCCT	: Diabetes Contonrol and Complications Trial
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDHF	: Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ET	: Endothelin

FMD : Flow-mediated dilatation

GATA : Gülhane Askeri Tıp Akademisi

GFR : Glomeruler Filtration Rate

GLUT : Glucose Transporter

HbA1c : Glikozillenmiş Hemoglobin

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HOMA-IR: Homeostasis Model Assestment –İnsülin Resistance

ICAM : Intercellular Adhesion Molecule

IL : Interleukin

JNC : Joint National Committee

JNK : C-jun aminoterminal kinaz

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

LPS : Lipopolisaccaride

M.Ö : Milattan önce

M.S : Milattan sonra

MI : Myokardial infarktüs

MODY : Maturity-Onset Diabetes of Young

NO : Nitrik Oksit

OAD : Oral Antidiyabetik İlaçlar

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI : Plazminojen Aktivator Inhibitor

PTX-3 : Pentraxin-3

SAP : Serum Amiloid P

TCSB : Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı

TLR : Toll-like receptor

TNF : Tumor necrosis factor

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyolojik Çalışma Grubu

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

VCAM : Vascular cell Adhesion Molecule

VKI : Vücut Kitle İndeksi

vWF : von Willebrand Factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1: Endotel Disfonksiyonu Mekanizması	20
2.2: Pentraxin Ailesinin Moleküler Yapısı	23
4.1: Gruplara Göre PTX-3 Grafiği	31

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1: Diyabetin Sınıflaması	5
Tablo 2.2: Diyabetes Mellitusta Endotel Disfonkiyonu ile İlişkili Durumlar	21
Tablo 4.1: Gruplara Göre Demografik Özellik Dağılımı	28
Tablo 4.2: Diyabetik Grup Özellikleri	29
Tablo 4.3: Demografik Özellikler	30
Tablo 4.4: Gruplara Göre PTX-3 Dağılımı	30
Tablo 4.5: Gruplara göre BMI ile PTX-3 İlişkisi	30
Tablo 4.6: Hasta Grubunda Parametrelerinin Dağılımı	31
Tablo 4.7: Hasta Grubunda İlişki analizi	32
Tablo 4.8: Hasta Grubunda Retinopati ile Diğer Değişkenler İlişki analizi	33
Tablo 4.9: Hasta Grubunda Nefropati ile Diğer Değişkenleri İlişki analizi	34

I-GİRİŞ

Diyabet kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli rolü olan bağımsız risk faktörlerinden biridir (147). Kardiyovasküler risk açısından, koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmektedir(148). Koroner arter hastalığı diyabetli hastalarda ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır ve diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla görülür. Kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogenez ve buna eklenen trombozudur.

Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet çoğunlukla sonradan edinilir. Dolayısıyla aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan bu klinik sonuçları önlenabilir durumlardır (149).

Tip 2 diyabetes mellitus hiperglisemi ve dislipidemiye neden olan sistemik insülin resistansı ile ilişkilidir(54). Kardiyovasküler risk artışına neden olan metabolik anormallikleri barındırmaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalarda aterosklerozun patogenezin ve klinik yansımalarına neden olan endotel disfonksiyonu Tip 2 diyabetes mellitus ve insülin rezistansı ile ilişkilidir(55).

Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinde gösterildiği gibi tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitusta koroner ve periferik arterlerde endotel bağımlı vazodilatasyonun azaldığını gösteren pek çok çalışma vardır(75-78)

Vasküler yatakta glukoz ve serbest yağ asitlerinin kanda artışına bağlı olarak oluşan oksidatif stres diyabetes mellitusta endotel disfonksiyonu oluşturan bir diğer mekanizmadır(87,88). Diyabetes mellituslu hastalarda C-reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi belirteçler yüksek saptanmıştır(89-92). İnflamatuvar belirteçlerdeki artış diyabetik hastalardaki kardiyovasküler risk artışını tahmin etmemize yardımcı olur(93).

Pentraksinler çok fonksiyonlu bir protein süperfamilyasıdır(109-111). Kompleman aktivasyonu ve opsonizasyon gibi doğal immünite ile ilişkili fonksiyonları vardır(112). Kısa ve uzun pentraksinler olmak üzere iki subfamilyaya

ayrılırlar(109). Kısa pentraksinlerin prototipi CRP'dir(113). Uzun pentraksinlerin prototipi pentraksin-3 (PTX-3) dır(114).

CRP, IL-6 aracılığıyla hepatositlerde üretilir. Ana akut faz reaktanı olup inflamatuvar durumlarda dolaşımdaki seviyesi bazal değerinin 1000 katına kadar artabilir(119,120). PTX-3, Toll benzeri reseptör (TLR) agonistleri, interlökin 1 β (IL-1 β) ve TNF α gibi inflamatuvar sitokinler vasıtasıyla üretilir(109,121).

Bu çalışmada endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz yoluyla kardiyovasküler risk artışına yol açan tip 2 diabetes mellituslu hastalarla nondiyabetik hastaların plazma PTX-3 seviyelerini karşılaştırmak suretiyle bu risk artışının öngörülebilirliğini belirlenmesi ve diyabetik hastalarda PTX-3 seviyelerinin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından retinopati, nefropati ve diğer takip parametreleri ile korelasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus (DM), pankreas beta hücre disfonksiyonu veya mutlak yetersizliği ile karakterize; periferik insülin direncinin eşlik ettiği protein, karbonhidrat, yağ metabolizmalarının etkilendiği hiperglisemik metabolik bir hastalıktır (1).

2.1.2. DiyabetinTarihçesi

Tarihte DM ile ilgili ilk tanımlamalar bundan yaklaşık 3000 yıl önceye dayanmaktadır. İlk klinik olarak ilk tanımı Aulus Cornelius Celsus tarafından Milattan Önce (M.Ö.) 50 yıllarında, ayrıntılı tanımı ise Kapadokyalı Yunan Hekim Aretaeus tarafından Milattan sonra (M.S) 2. yy. döneminde yapılmıştır. M.S 960 yıllarında İbni Sina diyabeti tarifleyerek tedavi rejimleri sunmuştur. Avrupada Mathew Dobson diyabetik idrarın tadının şekerden kaynaklandığını ispatlamış, düşük karbonhidratlı diyetler vererek tedavide başarılı olmuştur. 1870 yıllarında Fransız doktor Bouchard diyabetik hastaların savaş esnasında yetersiz beslenmeye bağlı düşük şeker alımı sonucunda iyileştiğini tespit etmiştir. Araştırmacı Claude Bernard, karaciğerde aşırı glikojenoliz sonucu ortaya çıkan aşırı glukozun idrara atıldığı ve aşırı glukoz diyabete neden olduğu hipotezini ortaya attı. 1869 yılında Paul Langerhans, pankreas dokusunda daha sonradan kendi adıyla anılacak olan adacık hücrelerini keşfetmiştir. Alman bilim adamı, Georg Zuelzer ilk enjektabl insülin ekstresini üretmiş ancak aşırı yan etkiler oluşmuştur. 1921 yılında Frederick Grant Banting ve Charles H. Best pankreastan özel kimyasal yöntemlerle ilk saf insülini elde etmiş ve Leonar Thomson'un tedavisinde başarıyla kullanmışlardır. 1936 yılında Hagedorn kristalize insüline bir balık proteini olan protamin ilave ederek daha uzun etkili insülin bulmuştur. 1940 yılında diyabet ve uzun dönem komplikasyonlar arasındaki ilişki tespit edilmiştir. 1955-1957 yıllarında hala geniş kapsamlı kullanıma sahip oral antidiyabetik ajanlardan metformin ve sülfonilüreler piyasaya sürülmüştür. 1966 yılında ilk pankreas nakli yapılmıştır. 1983 yılında ilk

biyosentetik insan 3 insülini bulunmuş ve 1986 yılında ilk kez insülin preparatları kalem halinde kullanıma sunulmuştur. Son yıllardaki gelişmelerle de çok kısa etkili ve uzun etkili insülin analogları kullanımına başlanmıştır (1-3).

2.1.3. Diyabetin Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 2010 yılında diyabet global tahmini prevelansı %6,4 civarındadır. Dünyada 280 milyondan fazla diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2030 yılında yaklaşık 366 milyon kişinin diyabet hastası olacağı öngörüsü yapılmaktadır. Bu artışın özellikle gelişmekte olan ülkelerde 45-64 yaş grubunda çok büyük oranda olacağı vurgusu yapılmaktadır (4,5).

Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) verilerine göre ise Amerika birleşik devletlerinde (ABD) diyabet prevelansı 25,8 milyondur (toplam nüfusun %8,3 ü). Aynı verilere göre 79 milyon prediyabet hasta bulunmaktadır ve yıllık yeni vaka sayısı 1.9 milyondur. Diyabetin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve yaşlanan dünya nüfusuyla beraber diyabetli hasta sayısının artacağı tahmin edilmektedir (6).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TCSB) ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi işbirliği ile yürütülen 18 Ocak–15 Haziran 2010 tarihleri arası sürdürülen 15 il 540 merkezi kapsayan 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişinin katılımı ile gerçekleştirilen ‘‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması-II (TURDEP-II)’’sonuçlanmış olup erişkin Türk toplumunda diyabet sıklığı %13.7 olarak değerlendirilmiştir.

Kırsal ve kentsel yerleşim yerlerinde diyabet ve prediyabet sıklığında anlamlı fark saptanmamış olup, diyabetin farkındalığı Batı Anadolu ‘da %61.6 ile en yüksek iken Doğu Anadolu bölgesinde %47.2 ile en düşük olarak saptanmıştır.

Bir başka önemli sonuç da diyabetin 1998 yılına göre Türkiye’ de yaklaşık 5 yaş daha erken başladığının belirlenmesi olmuştur. 1998 yılında yapılan TURDEP-I e göre yapılan karşılaştırma sonucunda Türkiye’de diyabet sıklığı %90,obezite %44 oranında artmıştır (7).

2.1.4. Diyabetin Sınıflaması

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından etyopatogenez ve tedavi stratejilerin belirlenmesi göz önüne alınarak diyabet 4 ana grup şeklinde sınıflanmıştır (8).

Sınıflandırma ile beraber sekonder gelişen diyabet etyolojisi oluşturulmuştur.

Tablo: 2.1: Diyabetin Sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (beta hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği)

A. İmmün nedenli

B. İdiyopatik

II. Tip 2 diyabet (İnsülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin baskın olduğu tipten insülin direnci ile beraber insülin salınım kusurunun baskın olduğu tip)

III. Diğer spesifik tipler

A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler

1. MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 α)

2. MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 α)

3. MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)

4. Diğer çok nadir MODY formları (örneğin, MODY 4: Kromozom 13, insulin promoter faktör-1; MODY 6: Kromozom 2, Nöro D1; MODY 7: Kromozom 9, karboksil ester lipaz)

5. Geçici neonatal diyabetler (6q24 defekti)

6. Kalıcı neonatal diyabet (Beta hücrelerinde K ATP kanal defekti)

7. Mitokondriyal DNA defekti

8. Diğerleri

B. İnsülin etkisinde genetik defektler

1. Tip A insülin direnci

2. Leprechaunizm

3. Rabson-Mendenhall sendromu

4. Lipoatrofik diyabet

5. Diğerleri 5

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları;

1. Pankreatit

2. Travma/Pankreatektomi

3. Neoplazi

4. Kistik fibrozis
5. Hemokromatozis
6. Fibrokalkülöz pankreatopati
7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromositoma
5. Hipertiroidizm
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Diğerleri

E. İlaç ve kimyasala bağlı

1. Vakor
2. Pentamidin
3. Nikotinik asid
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksid
7. Beta-Adrenerjik agonistler
8. Tiyazidler
9. Dilantin
10. Gama-Interferon
11. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirüs 6
3. Diğerleri

G. İmmün aracıklı diyabetin nadir formları

1. “Stiff-man” sendromu
2. Anti-insülin reseptor antikorlar
3. Diğerleri

H. Bazen diyabetle ilişkili olan diğer genetik bozukluklar;

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedreich ataksisi
6. Huntington korea
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Myotonik distrofi
9. Porfiria
10. Prader-Willi sendromu
11. Diğerleri

IV. Gestasyonel diyabetes mellitus

2.1.5. Tip 2 DM Patogenezi

Tip 2 DM patogenezinde en önemli parametre genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği periferik insülin direnci ve rölatif insülin yetmezliği olarak tanımlanabilir. Hangi parametrenin primer sorumlu olduğu tartışılırken beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direncinin birbirleri ile etkileşime girdiği bilinmektedir (9).

2.1.5.1. İnsülin Yetmezliği

İnsülin sekresyonunun glikoza cevabı, biri hızlı diğeri yavaş ve sürekli olmak üzere iki fazdan oluşmaktadır. İnsülin salgılanmasında birinci fazın yokluğu ve fizyolojik olarak pulsatil salgılanmasının bozulması; klinik bulgu vermeksizin karşılaşılacak ilk beta hücre disfonksiyonu bulgularıdır (10).

2.1.5.2 İnsülin Direnci

Karaciğer, iskelet kası, kalp kası, yağ dokusu gibi insüline yanıt veren hedef dokularda insülin sinyal yolunda oluşan yetersizlik ve bozulmuş biyolojik yanıt insülin direncini tanımlar. İnsüline direnç; kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda

olur. Direnç gelişimi pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör düzeyinde ortaya çıkabilir. Defektif insülin salınımı, glukozun ve insülin düzeylerinin hedef doku ve organlarda uygun olmaması, pre-reseptör düzeyde insülin direncine neden olmaktadır (11).

İnsülinin etki mekanizmasında insülin reseptörüne etki eden tirozin kinaz aktivitesi insülinin fonksiyon gösterebilmesi için oldukça önemlidir. Reseptör düzeyinde insülin direncinde insülin reseptör antikoru, insülin reseptör sayısında azalma, tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk rol oynar. Post-reseptör düzeyde insülin direnci ise hücre içine glikoz transportundan sorumlu olan GLUT-4'ün aktivasyonundaki fonksiyon kaybı ve glukozun hücre içi metabolizmasında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanır (12).

Obezite ve fiziksel inaktivite ve yaş insülin direnci için önemli risk faktörleridir. Gebelik, sigara, yanık, enfeksiyon, travma, malnutrisyon, cerrahi işlemler, ilaçlar (b-bloker, diüretik, steroid, oral kontraseptifler) insülin direncinin diğer risk faktörleridir. İnsülin direnci ölçümünde sıklıkla HOMA-IR gibi testler tercih edilmektedir. HOMA-IR, hem noninvazif hem de pratik bir test olduğundan insülin direncinin değerlendirilmesinde daha çok tercih edilmektedir (13).

2.1.5.3 Bozulmuş İnsülin Salınımı

Normal bireylerde insülin proinsülinin parçalanmasıyla elde edilir ve salgılanan insülinin %10-20 sini proinsülin oluşturmaktadır, buna karşılık tip 2 DM hastalarında bazal olarak salgılanan proinsülin/insülin >%40 oranında artmıştır (14).

Proinsülin artışı sadece obesitede insülin direncine karşı oluşan talebe bir cevap olarak değil aynı zamanda obesite derecesiyle ilişkili olarak beta hücre disfonksiyonunun da bir sunucudur (15). Bu bulgular, beta hücrelerde proinsülinin insüline dönüşümü tip 2 diyabette bozulduğunu ya da granüllerde yeterli olgunlaşma zamanı olmadığı için daha fazla proinsülin salgılandığını göstermektedir.

2.1.5.4 Adacık Amiloid Polipeptidin Rolü

Adacık amiloid polipeptid (AAPP) pankreas beta hücrelerinde insülin salgılayan granüllerde depolanmaktadır. Serumda insülin konsantrasyonunun onda biri

düzeyde bulunan ve insülinle beraber salgılanan amilin Tip 2 diyabet hastalarının pankreasında yüksek miktarlarda bulunur (16).

Yüksek konsantrasyondaki amilin glukoz uptake'ni azaltarak ve endojen insülin salgısını inhibe ederek, tip 2 diyabet patogeneğinde direk etkin rol oynadığını düşündürmektedir (17)

2.1.5.5 Diyet ve Obezitenin Rolü

Son yıllarda ülkemiz nüfusunda da bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet sıklığı önemli ölçüde artmıştır (18). Bu gruplarda ve diyabet gelişen hastalarda en çarpıcı özellik diyabet riskini artıran kilo artışı ve sedanter yaşamın ön planda gözükmesidir (19). Örneğin obezite insülin aracılıklı periferik glukoz alımına karşı direnç geliştirir ve beta hücrelerin glukozu karşı duyarlılığında azaltabilmektedir (20). Bu defektleri kan şekerini normale doğru düşürmeye neden olan kilo kaybıyla büyük ölçüde tersine çevirmek mümkündür. Kilo kaybı kadar etkin olmasa da fiziksel egzersiz de glukoz toleransını düzelterek aşkar diyabete gidişi engelleyebilir.

Obezitenin indüklediği insülin direncine ait mekanizma tam manasıyla anlaşılamamıştır. Yağ dağılım paterni ve belki beta-3 adrenerjik reseptörde bir genetik anormallik katkı sağlıyor olabilir. Obezitede aktivitesi artan C-Jun amino-terminal kinaz (JNK) yolu insülin etkisini engellemek suretiyle obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkinin önemli bir aracı olabilir. Obez hayvan modellerinde, JNK'nın yokluğu insülin duyarlılığını arttırdığı ve yağlanmayı geriletmediği ortaya konmuştur (21).

2.2. DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

1997 Yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından düzenlenen glisemi kriterleri, yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda Açlık Kan Şekeri (AKŞ) için >126 mg/dl (7.0 mmol/l) ve 2. saat Tokluk kan şekeri (TKŞ) veya randomize KŞ >200 mg/dl (11.1 mmol/l) olarak belirlemiştir. 2010 yılında ise HbA1c, ölçümlerinin

standardizasyonunun sağlanması nedeni ile tanı kriterleri arasına girmiştir. HbA1c > %6.5 ve üzeri değer eşik değeri olarak belirlenmiştir.

ADA'nın 2010 diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için, 2008 yılı revizyonunu da kapsayan yeni tanı kriterleri aşağıdaki gibidir;

- 1- AKŞ ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) ölçülmesi (Açlık, son 8 saattir kalorik gıda alınmaması olarak tariflenir) veya,
- 2- Günün herhangi bir saatinde rastgele alınan venöz plazma örneğinde gliseminin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması ve diyabetik semptomların oluşu (diyabetik semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı olarak; rastgele tabiri ise son öğünden sonra geçen herhangi bir zaman olarak tariflenmiştir.) veya,
- 3- 75 gram Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması. (Test WHO' nun tariflediği üzere su içerisinde çözünmüş 75 gr anhidroz glukoz ile yapılmalıdır).
- 4- Ulusal Glukozehemoglobin Standartizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından onaylanmış ve Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışması (DCCT) ölçümüne göre standartize edilmiş metod kullanan laboratuarda yapılmış olan test sonucuna göre HbA1c > %6.5 olması (22).

2.2.1. Tip 2 Diyabet İçin Araştırılması Gereken Riskli Durumlar

1. BMI > 25 kg/m² olan, özellikle santral obezite bulunan kişilerde 45 yaşından itibaren AKŞ ölçülmeli normalse 3 yılda bir tekrar edilmelidir.

2. Vücut kitle endeksi (VKİ) > 25 kg/m² olan kişilerin aşağıdaki risk faktörlerinden birine mensup olmaları durumunda, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık taramaları gerekir.

a- Birinci derece yakınlarında diyabet bulunanlar.

b- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler. (Afro-Amerikanlar, Latinler, Nativ Amerikanlar, Asya kökenli Amerikalılar, Pasifik adaları halkı)

c- Hipertansif bireyler ($\geq 140/90$ mmhg).

d- Dislipidemiler Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) <35 mg/dl ve/veya trigliserid düzeyi >250 mg/dl).

3. İri bebek (>4 kg) doğurma veya daha önce gestasyonel diyabet tanısı almış olanlar.

4- Polikistik over sendromu olan kadınlar.

5- İnsülin rezistansı ile ilişkili diğer klinik durumlar (akantozis nigrikans) daha önce bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) saptanmış olan bireyler.

6- Vasküler hastalık hikayesi (koroner, periferik veya serebral)

7- Düşük doğum ağırlığı olan kişiler

8- Sedanter yaşam süren veya fiziksel aktivitesi düşük olan kişiler.

9- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlığı olanlar.

10- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler(23).

2.3. DM Komplikasyonları

Diyabetli hastaların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur.

Akut Komplikasyonlar:

1-Diyabetik ketoasidoz

2-Nonketotik Hiperosmolar Koma

3-Hipoglisemik Koma

4-Laktik Asidoz

Kronik Komplikasyonlar:

1-Mikrovasküler Komplikasyonlar: Diyabetik retinopati, nefropati, nöropati (periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler).

(2).Makrovasküler Komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonlar.

Tüm bu komplikasyonlar hem tip 1 hem de tip 2 DM'de görülebilmekle birlikte bazı farklılıklar vardır. Tip 2 diyabetli hastaların mortalitesinde en çok suçlanan makrovasküler komplikasyonlar iken, tip 1 diyabette nefropatiye bağlı oluşan kronik böbrek yetmezliği ölümlerin çoğunlukla sebebidir.

2.3.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.3.1.1. Diyabetik Retinopati

Gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin en önemli nedeni diyabetik retinopatidir. Hastalığın ilk iki dekatında, tip 1 diyabetiklerin hemen hepsinde, tip 2 diyabetiklerin de % 60' dan fazlasında retinopati vardır. Kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Diyabetik retinopati iki evrede sınıflandırılır.

2.3.1.1.1. Nonproliferatif Retinopati

Tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklidir. En erken klinik bulgusu, minik kırmızı noktalar şeklinde görülen ve “Background Retinopathy” olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, ardından damar geçirgenliğinin artmasıyla periretinal hemoraji gerçekleşir. Arterioller tıkanma, sert eksuda ve makula ödemi meydana gelir. Tip 2 diyabetiklerde görmeyi en çok bozan makula ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Daha sonra kapiller ve terminal arteriollerin tıkanmasıyla iskeminin neticesinde proliferatif faz başlar.

2.3.1.1.2. Proliferatif Retinopati

Oluşan retinal iskemi alanları, atılmış pamuk manzarası denilen yumuşak eksuda olarak adlandırılır. Karakteristik olarak neovaskularizasyon denilen yeni damar oluşumu ve skarlar meydana gelir.

Proliferatif fazın körlükle sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır. Vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı.

Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarkt riski ile birlikte, optik nöropati, okuler sinir paralizileri (III,IV,VI), otonomik pupiller disfonksiyon, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır. Retinopati tedavisi, fotokoagulasyondur. Bu tedavi ile hemoraji ve skar gelişme insidansı azalmaktadır.

2.3.1.2. Diyabetik Nefropati

ABD’ de son dönem böbrek yetmezliği tanısını almış hastaların %40’ında etiyolojik neden diyabetik nefropatidir (24). Diyabetik nefropati, ölüme yol açabilen mikrovasküler komplikasyon olup erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Amerika’da yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler, Pima kıızılderelilerinde diğer toplumlara ve beyaz ırka göre daha sık görülmektedir. Diyabetik erkeklerde 1.7 kat daha fazladır. Tip 1 diyabetli hastalarda, tip 2 diyabetlilere göre, böbrek yetmezliği daha sık oluşsa da, prevalansının yüksek olmasından dolayı tip 2 diyabet, diyabetik nefropatilerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Nefropatinin gelişmesi, diyabetin süresi ile de doğru orantılıdır. Hipertansiyonun varlığı, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, sigara kullanımı diyabetik nefropatinin gidişini etkileyen faktörlerdir.

Diyabetik nefropati, primer olarak bozulmuş glomerüler fonksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Glomerüler kapillerlerin bazal membranları kalınlaşır. Glomerüler damarları çevreleyen mezengium genişler, glomerüler damarların içine doğru ilerler. Böylece afferent ve efferent glomerüler arterler skleroze olur. Glomerüloskleroz olarak adlandırılır. Çoğunlukla diffüz olmakla birlikte, vakaların yarısında nodüler skleroz gelişir. Kimmelstiel- Wilson nodülleri adı verilen bu komponent, diyabet için patognomoniktir. Tip 1 diyabetiklerde glomerüllerdeki değişiklikler meydana gelmeden önce, hem afferent hem de efferent arteriollerdeki vazodilatasyona bağlı oluşan bir hiperfiltrasyon dönemi mevcuttur. Bunun nedeni olarak kontregulator hormonlardan, glukagon ve growth hormona bağlı hiperglisemi gösterilmektedir.

Diyabetik nefropati, fonksiyonel olarak uzun dönem sessiz kalabilir (10-15 yıl). Başlangıçta böbrekler büyümüş ve süper fonksiyonudur. Bir sonraki aşama, mikroalbuminüridir.

2.3.1.2.1. Mikroalbuminüri

20-200 μ g/dk veya 30-299 mg/gün albüminin idrarla atılması olarak tanımlanmaktadır. Ağır egzersiz, proteinden zengin diyet, sıvı yüklenmesi, üriner sistem enfeksiyonları ve gebeliğin protein atılımını arttırdığı hatırlanmalıdır.

Diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bir bulgusudur (24-25). 15 yaşını aşmış, 5 yıldan uzun zamandır tip 1 diyabeti olan

ve yeni tanı alan tüm tip 2 diyabetiklerde, nefropatinin erken evrede yakalanabilmesi amacıyla mikroalbuminuri taraması yapılmalıdır. Glomerüllerdeki hasar arttıkça proteinüri de artmakta ve aşikar nefropati ($>300\text{mg/gun}$) oluşmaktadır. Bu progresif olarak seyretmekte , hatta son dönem böbrek hastalığından önce masif düzeyde ($>3,5\text{ g/gun}$) proteinüri meydana gelmektedir. Hipertansiyonun varlığı bu süreci hızlandırmaktadır. Aşikar nefropati gelişikten sonra tedavi başlanmayan hastaların glomerüler filtrasyon hızları (GFR) kademeli olarak, ortalama yılda 2-20 ml/dk olarak azalmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalar arasında, GFR'nin düşme hızı bireyler arasında farklı olabilse de tip 1 ve tip 2 diyabet arasında çok farklı olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca tip 2 diyabetik popülasyonda artmış kardiyovasküler nedenli mortalitesi, erken evre diyabetik nefropatili hastaların kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerlemesini büyük ölçüde engellemektedir. Koroner arter hastalığına yönelik tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, KBH oluşabilmesi için yeterli sürecin elde edilebileceği düşünülmektedir.

Mikroalbuminüri, nefropati tanısında kullanılan en erken belirteç olmasının yanı sıra, tip 1 ve 2 diyabetli hastaların artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite risklerini de göstermektedir. Mikroalbuminurinin saptanması, muhtemel vasküler hastalıkların taranması ve Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün düşürülmesi, hipertansiyonun tedavisi, sigaranın bırakılması gibi kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik girişimler için önemli bir endikasyondur (3,26,27).

Kardiyovasküler risk faktörü bulunan hastalarda mikroalbuminürinin tayininde total idrar protein/kreatinin oranı da uygun eşik değeri tespit edilerek ucuz ve yaygın bir şekilde kullanılabilir (28).

Diyabetik nefropatinin tedavisinde en önemli ilk adım kan şekeri regulasyonudur. Böylece nefropatinin başlamasını geciktirdiği veya ilerlemesini yavaşlattığı, DCCT ve United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmalarında gösterilmiştir (29).

Tedavide kan basıncı kontrolünün sağlanması önemli yer tutar. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve Angiotensin II Reseptör antagonistlerinin mikroalbuminuri ile aşikar proteinüriyi azaltması açısından kullanılması öngörülmektedir. Bu etkisini hem glomerül içi basıncını düşürerek hem de doğrudan bazal membran geçirgenliğini değiştirerek göstermektedir.

Öte yandan ACE inhibitörlerinin, kardiyoprotektif etkilerinin de olması antihipertansif tedavide seçilmeleri için ikinci bir avantajdır. Proteinden kısıtlı diyet nefropatinin seyrini yavaşlatmaktadır. Tüm diyabetik hastalarda GFR 10-12ml/dk' nın altına inince hemodiyaliz ve diğer renal replasman tedavilerine başlanmalıdır.

2.3.1.3. Diyabetik Nöropati

Nöropati hem tip 1 hem tip 2 diyabette sık rastlanılan bir mikroanjiopatik komplikasyondur. 10 yılın sonunda diyabetiklerin % 40-50' sinde nöropati saptanabilmektedir. Bu % 50'lik grubun sadece küçük bir kısmında gelişe de, nöropatik ağrı en sık rastlanan sorundur. Tip 2 diyabetli hastalar daha ilk tanı aldıklarında bile nöropatik olabilirler. Patogenezi henüz aydınlatılamamıştır.

Diyabetik nöropati aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır;

1-Simetrik distal polinoropati (duysal ve sensorimotor polinoropati)

2-Otonom nöropati

3-Asimetrik mononöropati (monöropati multipleks)

a-Kranial sinirleri tutan nöropati

b-Periferik sinirleri tutan nöropati

En sık görülen form, simetrik distal polinöropatidir. Genelde bilateral olur.

Uyuşma, karıncalanma, parestezi, ağrıya duyarlılığın artması ile seyreder. Ağrı özellikle geceleri artar. Mononöropati polinöropatiye oranla daha az görülür. Karakteristik olarak ani düşük el, ayak, III., IV. ve VI. sinir paralizisi ile seyreder. Otonom nöropatide gastrointestinal sistem hedef organdır. Ayrıca, kardiyovasküler ve termoregulator bozukluklar, genito-üriner disfonksiyon, respirator kontrol bozuklukları, hipogliseminin farkına varamama gibi bulgular ortaya çıkabilir.

2.3.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda aterosklerotik makrovasküler hastalık sıklığı artmıştır. Bunun sonucunda miyokard infarktüsü, felç ve alt ekstremitelerde kladikasyo ve kangren sıklıkları da artmıştır. Her iki diyabet tipinde de mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmından makrovasküler komplikasyonlar sorumludur. Tip 2 diyabette ise, ölümlerin % 80'inden sorumlu olduklarından, makrovasküler komplikasyonlar daha da büyük bir önem kazanmaktadır. Framingham kalp çalışmasında, periferik

arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, miyokard infarktusu ve ani ölüm gibi kardiyovasküler patolojilerin diyabette belirgin olarak arttığı gözlenmiştir.

Ayrıca Amerikan Kalp Cemiyeti, diyabeti, sigara icimi, hipertansiyon ve hiperlipidemiye denk kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak belirlemiştir. Tek başına diyabet, erkeklerde 2, kadınlarda 4 kat koroner olay sıklığını arttırmaktadır.

2.3.2.1. Diyabette Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığının en önemli sebebi aterosklerozdur. Görülme riski normal popülasyona göre 2-5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında ise, diyabetiklerde ayak nabızlarının yokluğu normal popülasyona göre % 50 daha fazla bulunmuştur (30).

Diyabete bağlı periferik arter hastalığında ateroskleroz multisegmental, bilateral ve distaldır. Daha çok popliteal, tibial ve peroneal arterlerde yoğunlaşmaktadır.

2.3.2.2. Diyabetik Ayak:

Diyabete bağlı ayak komplikasyonları, diyabetik hastaların en önemli hastaneye başvurma nedenleridir. Morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli sorunlar olmakla birlikte hem maddi hem manevi açıdan büyük yükler oluşturmaktadır.

Amputasyona kadar gidebilen diyabetik ayak patofizyolojisinin temelinde, periferik arter hastalığı ve nöropati gibi iki önemli neden yatmaktadır. Ülser alanların enfekte olmasıyla da kangren ve amputasyona doğru ilerleyen sürecin son aşamaları oluşmaktadır. Yüksek kan şekerleri düzeyleri, lökositlerin bütün fonksiyonlarını bozduğundan, diyabetik hastalar enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır.

Diyabetik ayak yaralarının enfeksiyonları genellikle miks ajanlarla oluşmaktadır. Ayrıca bu tür yaralarda, diyabeti olmayan kişilerden farklı olarak, mikrotrombüsler oluşmakta, böylece iskemiyi daha da arttırmaktadır.

2.3.2.3. Diyabette Serebrovasküler Komplikasyonlar

Yıllardan beri inmenin diyabetik hastalarda, koroner kalp hastalığından sonra en sık ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma diyabeti, inme için risk faktörü olarak belirlemiştir. Diyabetli hastalarda inme riskini arttıran

nedenler şöyle özetlenebilir; hipertansiyon, erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içimi, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, obezite, mikroanjiopatiler ve diğer makroanjiopatiler. Diyabet hem geçici iskemik atak hem de inme riskini arttırmaktadır. Diyabetin serebrovasküler sistemin üzerindeki diğer bir olumsuz etkisi de, beyinde lakün sıklığı ve sayısını arttırmasıdır. Lakünler, genellikle kaviteleşen, küçük infarkt alanlarıdır. İki ayrı patolojik çalışma, lakünlerin diyabetik hastalarda en az iki kat daha sık oluştuğunu ortaya çıkarmıştır (31).

2.3.2.4. Diyabette Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Tip 2 diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %70 koroner kalp hastalığındandır. Genel olarak her 100 diyabetik hastadan %85-90'ında Tip 2 diyabetes mellitus, geri kalan %10-12'inde Tip 1 diyabetes mellitus olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla Tip 2 diyabetes mellitus yaygınlığı nedeniyle toplum sağlığı açısından önemli bir sorun olarak devam etmektedir.

Diyabetes mellitus aterosklerotik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı riskini artırır (32). Kardiyovasküler ölümler, erişkin diyabetlilerde, diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazladır. Koroner arter hastalığına sahip hastaların %55'inden fazlasında diyabetes mellitus mevcuttur. Glikoz toleransında hafif bozukluk bulunanlarda dahi, koroner arter hastalığı riski yükselmiştir. Akut koroner sendromlu hastaların da %20'si diyabetiktir. Glikoz düzeyi yüksek olan akut miyokard infarktüsülü hastalarda hastane içi ölüm 4 kat daha fazladır. Akut miyokard infarktüsülü diyabetik hastalarda ölüm, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat yüksektir(33). Miyokard infarktüsü sonrası hastaların prognozu daha kötüdür (34,35). Diyabetik hastalarda miyokard infarktüsü sonrası bu ölümlerin en önemli nedeni kalp yetmezliğidir ve çoğunlukla hastane içi dönemde olur(34,36). Orta yaş grubu, koroner arter hastalığı olmayan diyabetiklerde 7 yıllık miyokard infarktüsü sıklığı, diyabetik olmayan koroner arter hastaları ile aynıdır(37). Dolayısıyla diyabetes mellituslu hastalar koroner arter hastalığı yoksunluğunda bile yüksek risk grubundadır. Koroner arter hastalığı sıklığı diyabetes mellituslu hastalarda %55 iken genel popülasyonda %2-4 arasındadır. Bu nedenlerle diyabet, Amerikan Kalp Cemiyetinin 1999 yılı bilimsel raporunda "diyabet kardiyovasküler bir hastalıktır", şeklinde tanımlanmasına yol açmıştır(38). Tip2

diyabetes mellitus olanlarda, birçok kardiyovasküler risk faktörü hipertansiyon, obezite, hiperinsülinemi ve serum lipid ve lipoprotein anormallikleri ile birlikte (39,40).

Diyabet tüm hasta gruplarında aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla koroner damar tutulumuna neden olmaktadır (41,42). Kardiyak kateterizasyon yapılan diyabetik hastalarda anlamlı derecede daha ciddi distal ve proksimal koroner arter hastalığı görülmüştür (43-44). Bununla birlikte, plak ülserasyonu ve trombozun diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur(45,46). Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörlerdir (47); ama tip 2 diyabette, makrovasküler komplikasyonların hastanın diyabet süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir(48,49).

Tip 2 diyabette, hipergliseminin kendisi ateroskleroz ilerleyişini kuvvetlendirmede önemli rol oynamaktadır. Toplum temelli çalışmalar hiperglisemi derecesinin koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler olaylar için riski arttırdığını göstermektedir. UKPDS çalışması tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrolle ilgili en büyük ve en iyi yürütülmüş çalışmadır. Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün mikro ve makro anjiyopatiyi azaltmada etkisi sorgulanmıştır(50,51). Sıkı glisemik kontrol 106mg/d'den düşük açlık plazma glikozu olarak tanımlanmış ve uygun hasta grubunda sıkı glisemik kontrolle makro ve mikrovasküler komplikasyonlarda anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir.

2.4. Tip II Diyabetes Mellitus'ta Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz

Tip 2 diyabetes mellitus gittikçe büyüyen bir halk sağlığı problemidir(52). Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiyovasküler hastalıkların ana nedenidir(53). Tip 2 diyabetes mellitus hiperglisemi ve dislipidemiye neden olan sistemik insülin resistansı ile ilişkilidir(54). Kardiyovasküler risk artışına neden olan metabolik anormallikleri barındırmaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalarda aterosklerozun patogenezin ve klinik yansımalarına neden olan endotel disfonksiyonu Tip 2 diyabetes mellitus ve insülin rezistansı ile ilişkilidir(55).

2.4.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu endotelin vasküler homeostazisi devam ettirememesi olarak tanımlanabilir(56). Terminolojik olarak vücutta kullanılabilecek Nitrik oksit (NO) seviyesinin azalması ilk olarak akla gelse de aynı zamanda vazokonstriktör ajanların, diğer enflamasyon elemanlarının distürbüsyonu, tromboz ve damar duvarında hücre büyümesini de kapsamaktadır(56,57).

İnsülin rezitansı ile ilişkili olan obezite ve diyabetes mellitus gibi ateroskleroza yol açan endotel disfonksiyonuyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır(58-61).

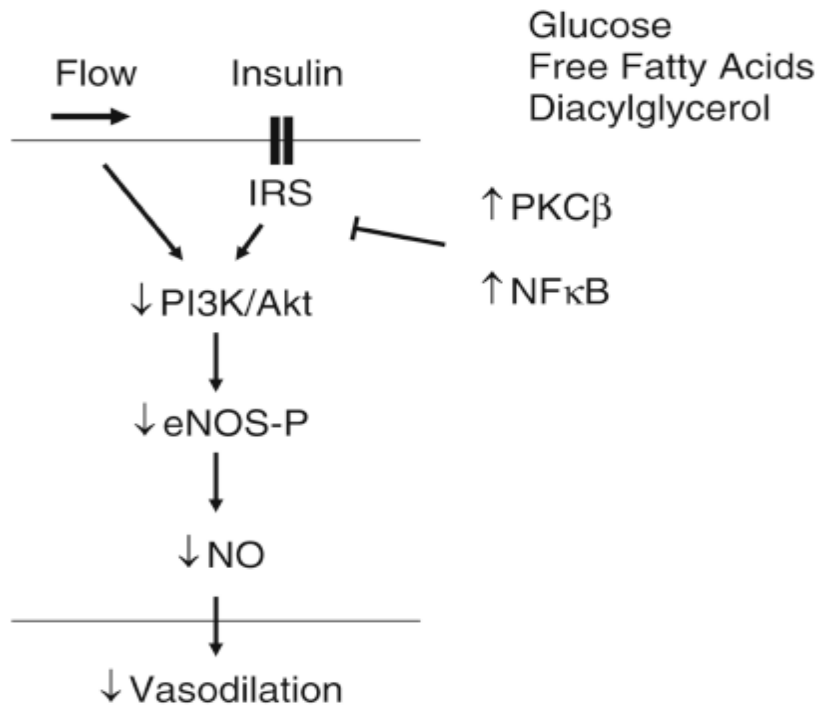
Endotel, kan akımı ve damar duvar elastisitesinde anahtar rol oynamaktadır. NO, prostosiklin, EDHF (endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör) gibi vazodilatatör ve Endotelin-1 (ET-1), Anjiotensin-II (AT-II) gibi vazokonstriktör ajanların üretiminden sorumludur(56). Endotel bağımlı vazodilatatörlerin üretimi asetilkolin, trombin, serotonin, AT-II ve alfa adrenerjik agonistlerle bağıntılıdır. Genel olarak bu faktörler vasküler düz kası direkt etkilemek suretiyle vazokonstriksiyona da katkıda bulunur. NO ve diğer vazodilatatörler, vazokonstriktör etkilerin etkilerin karşısında bulunarak vasküler kompliyansı korumaya çalışır. Endotel disfonksiyonu varsa bu vazokonstiktör etki karşılanamaz. Patolojik durumlarda ET-1 ve diğer vazokonstriktörler vazospazm ve arteriyel sertliğe neden olur. (62). Akım bağımlı dilatasyon (FMD) diyabetes mellitus ve vasküler hastalıklarda endotel fonksiyonunu göstermede kullanılan bir tetkiktir(56,63).

Endotel akut değişikliklerin yanında arteriyel yapı ve lümen boyutlarını da etkileyen kronik değişikliklerden de sorumludur(64,65). Arteriyel remodelling, vazodilatatörler, lokal enflamasyon, intersellüler matriksi etkileyen faktörlerle ilişkilidir(64,66-68). Bozulmuş remodelling diyabetik hayvan modellerinde gösterilmiştir(69). Bu diyabetik hastaların aterosklerotik damar yapısının diffüz daralmış ve küçük lümenli olmasını açıklamaktadır(64).

Aterosklerozun patogenezinde inflamasyonun önemi iyi tanımlanmıştır(70). Fizyolojik koşullarda NO lökosit adezyonunu önler ve endotel antienflamasyonunu sağlar(56). Risk faktörleri durumunda endotel ICAM-I ve Vascular cell adhesion molecul-1 (VCAM-I) gibi adezyon moleküllerinin üretimi vasıtasıyla lökositlerin endotel yüzeyine adezyonunu sağlar(71). Aktive endotel kemoatraktan protein 1,

makrofaj koloni stimulan faktör, TNF- β ve diğer kemotaktik faktörlerin üretimini de sağlar(71). Bu faktörlerin üretiminin artması duvar enflasyonunun gelişimine ve ateroskleroza katkıda bulunur(72). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), tromboksan, doku faktörü, von Willebrand Faktör (vWF) gibi protrombik moleküllerle; NO, heparan, prostosiklin, doku plazminojen aktivatör ve trombomodulin gibi antitrombotik moleküllerin dengesi diyabetes mellitus gibi risk faktörü varlığında tersine döner(62).

Şekil 2.1. Endotel Disfonksiyonu Mekanizması



Koroner arter hastalarında ilk bozulan durum endotel bağımlı dilatasyondur(73,74). Egzersiz, sigaranın bırakılması, kilo kontrolü, kolesterol düşürücü ilaçlar ve ACE inhibitörlerinin kardiyovasküler riski azalttığı kanıtlanmıştır. Diyabetes mellitusun majör kardiyovasküler risk faktörü olması nedeniyle diyabetin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların olması şaşırtıcı değildir(62).

Tablo 2.2 Diyabetes Mellitusta Endotel Disfonksiyonu ile İlişkili Durumlar

Vazodilasyonda bozulma, vazokonstriksiyonda artış
Nitrik oksitte azalma, endotelin-1 artışı
Arteryal sertlikte artma
Arteryal yeniden şekillenmede bozulma
Endotel aktivasyonu, adezyon molekülleri ve sitokin ekspresyonu
PAI-1 ve diğer protrombik adezyon moleküllerinde artış
Artmış aterogenez

2.4.2. Endotel Disfonksiyonu Diyabetes Mellitus İlişkisi

Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinde gösterildiği gibi tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitusta koroner ve periferik arterlerde endotel bağımlı vazodilatasyonun azaldığını gösteren pek çok çalışma vardır(75-78). Tip 2 diyabetes mellitus ile ilişkili olan obezite, sedanter yaşam ve metabolik sendrom durumlarında da endotel disfonksiyonu gözlenmiştir(74,79-83).

Ailesinde tip 2 diyabetes mellitus olan sağlıklı bireylerde de ilginç olarak endotel bağımlı dilatasyonun bozulduğu, endotel hücre aktivasyonuna neden olan plazma belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir(84-86). Bu bize endotel disfonksiyonunun diyabet gelişiminde ön alabildiğini göstermiştir.

Vasküler yatakta glukoz ve serbest yağ asitlerinin kanda artışına bağlı olarak oluşan oksidatif stres diyabetes mellitusta endotel disfonksiyonu oluşturan bir diğer mekanizmadır(87,88). Diyabetes mellituslu hastalarda CRP, TNF- α , IL-6 ve intersellüler adezyon molekülü-1 gibi belirteçler yüksek saptanmıştır(89-92). İnflamatuar belirteçlerdeki artış diyabetik hastalardaki kardiyovasküler risk artışını tahmin etmemize yardımcı olur(93). İlginç olarak bu enflamatuar belirteçlerdeki artış yeni diyabetes mellitus insidansı ile ilişkilidir(94-97).

Tip 2 diyabetes mellitus kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür. Bu durum insülin rezistansı, yüksek trigliserid ve serbest yağ asidi ile

ilşkilidir(54,98,99). Diyabetik hastalar bu risk azaltımını sağlamaya yönelik agresif müdahalelere rağmen yüksek risklidirler(99-101).

Sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler olay insidansına yönelik etkileri yüz güldürücü olmamıştır(102-105). Rosiglitazon ile yapılmış insülin duyarlılığını artırıcı ve glisemi regülasyonuna yönelik diğer tedaviler artmış kardiyovasküler risk ile birlikte(106-108)

Diyabetes mellituslu hastaların takibinde endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi yararlı olabilir. Endotel fonksiyonlarının test edilmesi tedavi yoğunluğuna karar vermede yardımcı olabilir(62).

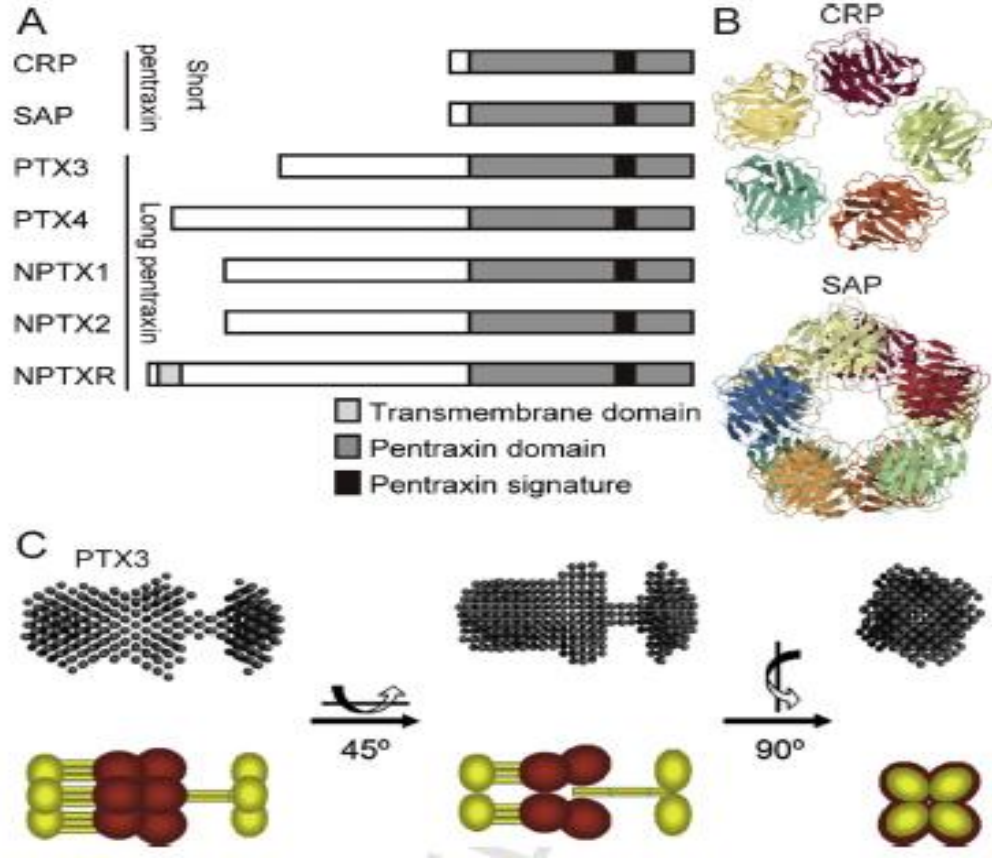
2.5. Pentraksin-3

Pentraksinler çok fonksiyonlu bir protein süperfamilyasıdır(109-111). Kompleman aktivasyonu ve opsonizasyon gibi doğal immünite ile ilişkili fonksiyonları vardır(112). Kısa ve uzun pentraksinler olmak üzere iki subfamilyaya ayrılırlar(109). Kısa pentraksinlerin prototipi CRP'dir(113). Uzun pentraksinlerin prototipi PTX-3 (pentraksin-3) dür(114). CRP nin aksine PTX-3'ün düzenlenmesi fare ve insan arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle in vivo çalışmaların yapılabilmesi için genetik uygulamalara gereksinim duyulmuştur. PTX-3'ün doğal immünite, inflamasyon, matriks depolanması ve bayan fertilitesindeki rolünü anlamada genetiği değiştirilmiş fareler kullanılmıştır(109-112)

CRP ve serum amiloid P (SAP) kısa pentraksin grubunda, PTX-3 ise uzun pentraksinler grubundadır(115,116). Tüm pentraksinlerin karboksi terminal ucunda pentraksinlere spesifik 200 aminoasitlik grubu vardır(117). PTX-4'ün özellikli bir mRNA ekspresyonu olup diğer uzun pentraksinlerden ayrılır. Akut faz proteini gibi davranmaz(118).

CRP, IL-6 aracılığıyla hepatositlerde üretilir. Ana akut faz reaktanı olup inflamatuvar durumlarda dolaşımdaki seviyesi bazal değerinin 1000 katına kadar artabilir(119,120). PTX-3, TLR agonistleri, IL-1 β ve TNF α gibi inflamatuvar sitokinler vasıtasıyla üretilir(109,121). PTX-3 üretiminde myeloid dendritik hücreler, monosit, makrofaj, vasküler endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, fibroblast, adiposit, glial hücreler, kumulus ooforus hücreleri, mezengial hücreler ve sinovyal hücreler görev alır(114,122-131).

Şekil 2.2. Pentraxin Ailesinin Moleküler Yapısı



CRP'ye benzer olarak olarak PTX-3 bir akut faz reaktanıdır. Dolaşımdaki bazal seviyesi 2 ng/ml'den düşüktür(132-134). Akut Miyokard infarktüsü (MI)'da 6-8 saatte pik yaparak normal aralığının 3-5 katına kadar çıkabilir(134,135). Seviyesindeki dramatik yükseliş (200-800 ng/ml'den 1500 ng/ml'ye kadar) endotoksik şok, sepsis, meningokok enfeksiyonu, tüberküloz, leptospiroz gibi enfeksiyöz ve diğer inflamatuvar durumlarda gözlenebilir(133,136-138).

2.5.1. Steril İnflamatuvar Durumlarda Ptx-3'ün Rolü

PTX-3'ün akut myokard enfarktüsü, nörodejenerasyon, serebral iskemi, akut lung injury(ALI) gibi steril inflamatuvar durumlarda etkileri rapor edilmiştir(139-142). PTX-3 defektif (PTX-3 $-/-$) farelerde koroner arter ligasyonu ve reperfüzyonu ile oluşturulan AMI modelinde, artmış myokardiyal hasar, artmış nötrofil

infiltrasyonu, kapiller damar sayısında azalma ve artmış apoptotik kalp kası hücre sayısı gözlenmiştir(139). Kompleman C3'ün hasar bölgesinde depolanması PTX-3'ün kardiyoprotektif rolüne katkıda bulunduğunu düşündürür. Nörodejenerasyonu önlemede hasarlı glial hücrelere bağlanarak geri dönüşümsüz hasarı önlemektedir(140). İskemik beyin hasarının erken zamanında (48 saat), zıt olarak PTX-3 defektif fare ile defektif olmayan arasında infarkt büyüklüğü, beyin ödemi ve kan beyin bariyeri hasarında fark saptanmamıştır(141). İskemik beyin hasarının 6.gününde ise PTX-3 defektif hayvan modelinde kan beyin bariyeri hasarı daha fazla olduğu gibi beyin ödeminde gerileme saptanmamıştır. PTX-3'ün daha fazla eksprese edildiği hayvanlarında Lipopolisakkarid (LPS)'e bağlı endotoksemiye daha dirençli olduğu gözlenmiştir(143). Bu direnç artışı peritoneal makrofajlarda artmış IL-10 ve NO üretimiyle ilişkilendirilmiştir.

Pentaksinlerin bazı zararlı etkileri post iskemik akut böbrek hasarı ve ventilasyon kaynaklı akciğer hasarında gözlenmiştir(144,145).

PTX-3'ün pozitif veya negatif etkisinin bazen geri dönüşümlü olması farklı patofizyolojik durumlarda PTX-3'ün fonksiyonlarının değişebileceğini düşündürmektedir. (146)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu Seçimi

Çalışma için Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.11.2013 tarih ve 2013-102' nolu etik kurul onayı alınmıştır. Kasım 2013 ve Mayıs 2014 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran 30 tip II diyabetes mellitus hastası ve benzer özelliklerde 20 sağlıklı kontrol grubu gönüllü olarak çalışmaya alınmıştır. Hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

3.2 . Çalışma Dışlama Kriterleri

Aşağıdaki hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

- 1) Kardiyovasküler hastalık (Akut MI, Unstable angina gibi...).
- 2) Hepatik ve renal yetmezlik.
- 3) Konjestif kalp yetmezliği (KKY), Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH).
- 4) Romatizmal hastalık.
- 5) Malignite.
- 6) Tiroid hastalığı.
- 7) Aktif akut ya da kronik enfeksiyon.
- 8) Kanama bozukluğu.
- 9) Tip-1 Diyabetes Mellitus.
- 10) Hipertansiyon.
- 11) İmmün yetmezlik
- 12) Gebelik.
- 13) Kronik alkol kullanımı.
- 14) Çalışmayı kabul etmeyip onay formunu imzalamayan hastalar.

Çalışmaya dahil edilen hastalar anamnez, fizik muayene bulguları ve daha sonra da laboratuvar bulguları ile değerlendirilmiştir.

Her hastadan çalışma başlangıcında aşağıdaki bilgiler alındı ve hasta takip formuna kaydedildi.

- a. Kimlik, adres ve iletişim bilgileri
- b. Bilinen eşlik eden kronik hastalığı olup olmadığı
- c. Kardiyolojik açıdan ayrıntılı sorgulama ve fizik muayene

- d. Hastalığı süresi, seyri ve kullandığı ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgiler
- e. Laboratuvar parametreler

Anamnez

Hastaların yaş ve cinsiyet tayinleri sonrası diyabet yaşları, boy, geçirilmiş kaza ve ameliyatlar, enfeksiyöz hastalık durumları, kullanmakta olduğu ilaçlar, ailevi ve geçmiş hastalık öyküleri, kardiyovasküler hastalık öyküsü, sorgulandı.

Fizik Muayene

Hastaların ayrıntılı sistemik muayeneleri yapıldı. Vital bulguları (arteriyel kan basıncı, nabız, ateş vb.) boy, kilo ölçümleri yapıp kaydedildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ);

Quetelet indeksi kullanılarak hesaplandı.

Quetelet İndeksi= vücut ağırlığı (kg) / metre cinsinden boy uzunluğunun karesi (m²)

3.3 Kan Alımı ve Laboratuvar İncelemesi

Hastaların normal takibi sırasında alınmış olan venöz kan örneklerinin fazla kanlardan ayrılmış serum örnekleri kullanıldı. Yine İç hastalıkları ve Endokrinoloji ve metabolizma polikliniğine çeşitli nedenlerle başvurmuş ve önemli bir hastalık saptanmamış kişilerin normal rutin biyokimyası için alınan venöz kan örneklerinin fazlası bu çalışma için ayrıldı. Kan örneklerinden rutin biyokimyasal tetkikler (açlık kan şekeri, kreatinin, kalsiyum, magnezyum, fosfor, insülin, C-peptid, HbA1c, Tiroid stimulating hormone (TSH), T4, tokluk kan şekeri, spot idrarda protein/kreatinin oranı), LDL, HDL, VLDL, trigliserid çalışıldı.

Serum PTX-3 düzeyi için hastalardan 12 saat açlık sonrası antekubital venden alınan kan örnekleri 5000 devir/dk 5 dk santrifüj edildikten sonra Eppendorf tüplerinde GATA HEH Biyokimya Servisinde derin dondurucuda eksi (-) 80 C derecede biriktirildi. Serum PTX-3 seviyeleri Boster'ın Elx-800 Biotek Instruments-Plate Reader ve Elp-40 Biotek Instruments- Plate Washer kullanılarak Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile değerlendirildi.

3.4 Çalışmanın Olanakları

Çalışmaya alınan hastalar GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisinde Tip 2 Diyabet tanısıyla takip edilen hastalar ve benzer nitelikte sağlıklı gönüllülerdir. Çalışmada kan tahlilleri için GATA HEH Biyokimya

Laboratuvarı kullanıldı. Serum PTX-3 seviyeleri ölçümü Ardi Medikal Araştırma Tic. Ltd. Şti. Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.5 . Çalışma popülasyonu

Bu çalışmada 30 Tip II DM hastası ve 20 sağlıklı gönüllü değerlendirmeye alındı. Kardiyovasküler hastalığı, hepatik ve renal yetmezliği, KKY ve KOAH hastalığı, romatizmal hastalığı, malignitesi, tiroid hastalığı, aktif akut ya da kronik enfeksiyonu, kanama bozukluğu, tip-1 diyabetes mellitus, hipertansiyonu, immün yetmezliği, gebelik, kronik alkol kullanımı olan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Diyabetes mellitus tanısı ADA kriterlerine dayanmaktadır. Hipertansiyon tanısı Joint National Committee (JNC) 7 önerilerine göre tanımlanmaktadır.

Kan basıncı tüm katılımcılar 15 dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonun manuel tansiyon aleti ile en az 2 defa 2 farklı pozisyonda ölçüldü. Ardışık 3 ölçümün ortalama değeri alındı. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda 130/80 mmhg altında olanlar normotansif olarak değerlendirildi.

3.6. Göz kontrollerinin değerlendirilmesi

Tip II DM hastalarının retinopati açısından göz kontrolleri GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Polikliniği'nde aynı uzman doktor tarafından yapıldı.

3.7. İstatistik Metod

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde) yansira verilerin karşılaştırılmasında; verilerde Mann-Whitney U, ki kare testi; ilişkiler için Pearson korelasyon katsayısı, lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Analiz ve grafikler için Microsoft Excel 2010 kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya oluşturan 30 kişilik hasta grubunun 22'si (%73,3) erkek, kontrol grubunda 14'ü (%70) erkektir. Cinsiyet açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,79$).

Çalışmaya oluşturan 30 kişilik hasta grubunun 9'u (%30) sigara içen, kontrol grubunda 6'sı (%30) sigara içendir. Sigara kullanımı açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,99$).

Tablo 4.1. Gruplara Göre Demografik Özellik Dağılımı

		Grup			
		Hasta		Kontrol	
		F	%	f	%
Cinsiyet	Erkek	22	73,3%	14	70,0%
	Kadın	8	26,7%	6	30,0%
Sigara	İçmeyen	21	70,0%	14	70,0%
	İçen	9	30,0%	6	30,0%

Çalışmaya oluşturan 30 kişilik hasta grubunda retinopati olan 4 kişi (%13,3), tedavi açısından 24 hastada (%80) OAD kullanımı, nefropati açısından 3 (%10) hastada mikroalbuminüri mevcut ve 2 (%6,70) hastada da aşikar proteinüri mevcuttur.

Tablo 4.2. Diyabetik Grup Özellikleri

		Hasta	
		f	%
Retinopati	Var	4	13,30%
	Yok	26	86,70%
Tedavi	OAD kullanan	24	80,00%
	Bazal insülin kullanan	2	6,70%
	Bazal plus kullanan	0	0,00%
	Karışım insülin kullanan	1	3,30%
	İntensif insülin kullanan	3	10,00%
Nefropati	Mikroalbuminüri yok	25	83,30%
	Mikroalbuminüri mevcut	3	10,00%
	Aşık proteinüri	2	6,70%

Çalışmaya oluşturan 30 hasta grubunun yaşları $45,47 \pm 7,07$ ve kontrol grubunun yaşları $45,25 \pm 5,37$ dir. Yaş açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,706$).

Çalışmaya oluşturan 30 kişilik hasta grubunun VKI $29,18 \pm 4,14$ ve kontrol grubunun VKI $27,38 \pm 2,64$ dir. VKI açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,088$).

Çalışmaya oluşturan 30 hasta grubunun sigara kullanım zamanları 12220 ± 2871 ve kontrol grubunun sigara kullanım zamanları 1050 ± 1848 dir. Sigara kullanım zamanları açısından grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,99$). Sadece sigara kullananlar açısından gruplar arasındaki sigara kullanım zamanları farklılığı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,95$).

Tablo 4.3. Demografik Özellikler

	Grup				
	Hasta		Kontrol		p
	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	
Yaş	45,47	7,07	45,25	5,37	0,706
VKI	29,18	4,14	27,38	2,64	0,088
Sigara	1220,00	2871,55	1050,00	1848,90	0,990

Çalışmaya oluşturan 30 kişilik hasta grubunun PTX-3 değerleri $1191,11 \pm 1529,70$ ve kontrol grubunun PTX-3 değerleri $710,14 \pm 128,16$ dir. PTX-3 açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,137$).

Tablo 4.4. Gruplara Göre PTX-3 Dağılımı

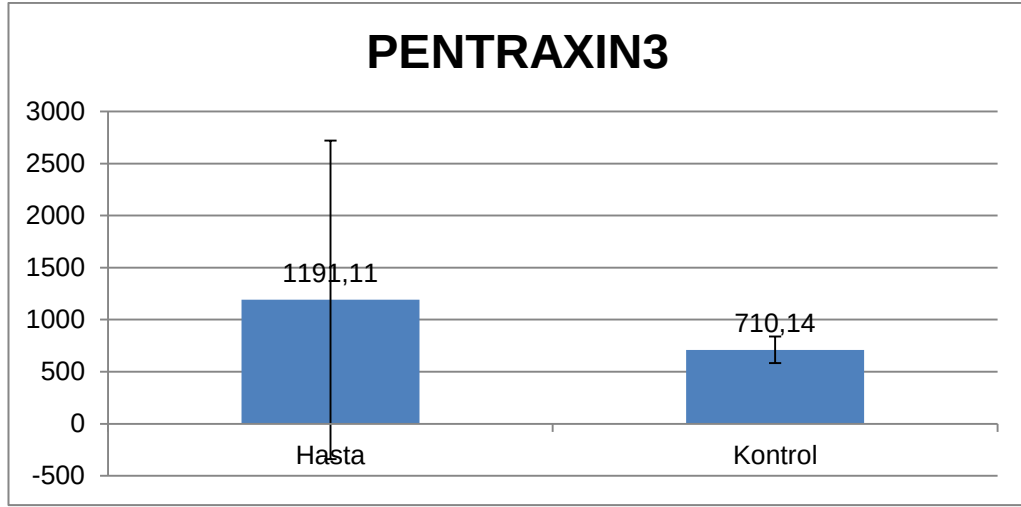
	Grup				
	Hasta		Kontrol		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
PTX-3	1191,11	1529,70	710,14	128,16	0,137

Hasta ve kontrol grubunda BMI ile PTX-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla beraber negatif yönde korelasyon bulundu.

Tablo 4.5. Gruplara göre BMI ile PTX-3 ilişkisi

BMI	grup			
	Hasta		Kontrol	
	r	p	r	p
PENTRAXIN3	-,075	,694	-,213	,367

Şekil 4.1.Gruplara Göre PTX-3 Grafiği



Çalışmayı oluşturan 30 kişilik hasta grubunun ortalama değerleri olarak diyabet süresi $5,83 \pm 4,68$; proteinüri $216,01 \pm 893,33$; HbA1c $7,49 \pm 1,89$; LDL $126,76 \pm 32,67$; HDL $45,8 \pm 8,64$; AKŞ $149,8 \pm 58,4$; TKŞ $238,03 \pm 115,78$; trigliserid $151,27 \pm 71,04$ ve total kolesterol $208,9 \pm 49,13$ olarak bulundu.

Tablo 4.6. Hasta Grubunda Parametrelerinin Dağılımı

Hasta	Ortalama	Standart Sapma
DM SÜRESİ	5,83	4,68
PROTEİNÜRİ	216,01	893,33
HbA1C	7,49	1,89
LDL	126,76	32,67
HDL	45,80	8,64
AKŞ	149,80	58,40
TKŞ	238,03	115,78
TRİGLİSERİD	151,27	71,04
T.KOLESTEROL	208,90	49,13

Tablo 4.7. Hasta Grubunda İlişki analizi

		Proteinüri	HbA1c	PTX-3	LDL	HDL	AKŞ	TKŞ	TGA	T.Kol.	Tedavi
PROTEİNÜRİ	r		,214	,037	,069	-,119	,147	,347	,166	,076	,498*
	p		,256	,846	,715	,531	,438	,060	,382	,691	,005
HbA1C	r	,214		,434*	,252	,034	,944*	,848*	,361	,192	,385*
	p	,256		,017	,179	,858	,0001	,0001	,050	,308	,035
PTX-3	r	,037	,434*		,189	,292	,407*	,302	,084	,160	,752*
	p	,846	,017		,318	,117	,026	,105	,659	,398	,000
LDL	r	,069	,252	,189		,415*	,309	,164	,246	,791*	,113
	p	,715	,179	,318		,023	,096	,385	,190	,0001	,553
HDL	r	-,119	,034	,292	,415*		-,028	-,196	,030	,511**	,194
	p	,531	,858	,117	,023		,882	,298	,876	,004	,304
AKŞ	r	,147	,944**	,407*	,309	-,028		,831*	,403*	,269	,293
	p	,438	,0001	,026	,096	,882		,0001	,027	,150	,116
TKŞ	r	,347	,848**	,302	,164	-,196	,831**		,326	,110	,426*
	p	,060	,0001	,105	,385	,298	,0001		,079	,562	,019
TGA.	r	,166	,361	,084	,246	,030	,403*	,326		,593*	,023
	p	,382	,050	,659	,190	,876	,027	,079		,001	,905
T.KOL.	r	,076	,192	,160	,791**	,511**	,269	,110	,593**		,060
	p	,691	,308	,398	,0001	,004	,150	,562	,001		,752
TEDAVİ	r	,498*	,385*	,752*	,113	,194	,293	,426*	,023	,060	
	p	,005	,035	,000	,553	,304	,116	,019	,905	,752	

* Pearson Korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı

Hasta grubunda; Proteinüri olan hastalarda tedavi tipi intensif insülin olduğunda pozitif yönde (artıkça artan, azaldıkça azalan) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

HbA1c ile PTX-3, AKŞ, TKŞ ve tedavi tipi arasında pozitif yönde (artıkça artan, azaldıkça azalan) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

PTX-3 ile HgbA1c, AKŞ ve tedavi tipi arasında pozitif yönde (artıkça artan, azaldıkça azalan) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

Trigliserid ile AKŞ, Total kolesterol arasında pozitif yönde (artıkça artan, azaldıkça azalan) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

Tedavi tipi ile proteinüri, HbA1c, PTX-3 ve TKŞ arasında pozitif yönde (artıkça artan, azaldıkça azalan) korelasyon bulundu. Hastaya uygulanan tedavi tipi intensif insülin olduğunda proteinüri, HbA1c, PTX-3 ve TKŞ değerleri de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır.

Retinopati varlığını (istatistiksel olarak anlamlı) tedavi tipi açıklamaktadır. Retinopati varlığı ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.8. Hasta Grubunda Retinopati ile Diğer Değişkenleri arası İlişki analizi

	B	Wald	p	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Proteinüri	,001	,505	,477	1,001	,998	1,005
HbA1c	-,006	,000	,983	,994	,562	1,757
PTX-3	,000	1,822	,177	1,000	1,000	1,001
Tedavi	1,094	7,172	,007	2,987	1,341	6,654

Nefropatisi olmayanlara göre aşikar proteinüri ve mikroalbuminüri mevcut olması ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 9. Hasta Grubunda Nefropati ile Diğer Değişkenleri İlişki analizi

	NEFROPATİ(a)	B	Wald	p	Exp(B)
HGBA1C	Aşık proteinüri	0,15	0,18	0,67	1,16
	Mikroalbuminüri mevcut	0,31	1,37	0,24	1,36
PENTRAXİN3	Aşık proteinüri	0	0,027	0,87	1
	Mikroalbuminüri mevcut	0	2,618	0,106	1
TEDAVİ	Aşık proteinüri	0,676	2,485	0,115	1,966
	Mikroalbuminüri mevcut	0,479	1,559	0,212	1,615

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde) yansıra verilerin karşılaştırılmasında; verilerin Mann-Whitney U testi ilişkiler için Pearson korelasyon katsayısı, lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Analiz ve grafikler için Microsoft Excel 2010 kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Diyabet kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli rolü olan bağımsız risk faktörlerinden biridir (147). Kardiyovasküler risk açısından, koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmektedir(148). Koroner arter hastalığı diyabetli hastalarda ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır ve diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla görülür. Kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogeneze ve buna eklenen trombozudur.

Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet çoğunlukla sonradan edinilir, yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan bu klinik sonuçları önlenabilir(149).

Tip 2 diyabetes mellitus hiperglisemi ve dislipidemiye neden olan sistemik insülin resistansı ile ilişkilidir(54). Kardiyovasküler risk artışına neden olan metabolik anormallikleri barındırmaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalarda aterosklerozun patogeneze ve klinik yansımalarına neden olan endotel disfonksiyonu Tip 2 diyabetes mellitus ve insülin rezistansı ile ilişkilidir(55).

Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinde gösterildiği gibi tip 1ve tip 2 diyabetes mellitusta koroner ve periferik arterlerde endotel bağımlı vazodilatasyonun azaldığını gösteren pek çok çalışma vardır(75-78)

Vasküler yatakta glukoz ve serbest yağ asitlerinin kanda artışına bağlı olarak oluşan oksidatif stres diyabetes mellitusta endotel disfonksiyonu oluşturan bir diğer mekanizmadır(87,88). Diyabetes mellituslu hastalarda CRP, TNF- α , IL-6 ve intersellüler adezyon molekülü-1 gibi belirteçler yüksek saptanmıştır(89-92). İnflamatuvar belirteçlerdeki artış diyabetik hastalardaki kardiyovasküler risk artışını tahmin etmemize yardımcı olur(93).

Bu çalışmada endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz yoluyla kardiyovasküler risk artışına yol açan tip 2 diabetes mellituslu hastalarla nondiyabetik hastaların PTX-3 seviyelerinin karşılaştırılması ve bu risk artışının öngörülebilirliğinin

belirlenmesi ve diyabetik hastalarda PTX-3 seviyelerinin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından retinopati, nefropati ve diğer takip parametreleri ile korelasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda demografik veriler yönünden hastalarla kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet ve sigara içme durumu yönünden anlamlı fark bulunmadı. Bu durum, cinsiyet ile yaşın inflamasyona yapabileceği etkiyi önlemiş oldu. Böylece daha sağlıklı değerlendirme yapma imkanı sağlandı.

Çalışmamızın limitasyonları arasında hasta sayısının az olması, çalışmamın tek merkezli olması, CRP, IL-6 , fibrinojen gibi diğer inflamasyon belirteçleri ve CIMA gibi kardiyovasküler risk göstergelerinin çalışmaya dahil edilmemesi sayılabilir.

Jonny NS. Ve arkadaşları 2838 subklinik kardiyovasküler hastalık, koroner arter kalsifikasyonu ve kardiyovasküler olay geçirmiş olan hastada PTX-3 ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini araştırmış. PTX-3'ün yaş, cinsiyet ve ırk ayrımı düzeltilmesinden sonra CRP'den bağımsız olarak yaş, obezite, insülin, sistolik kan basıncı, CRP, CIMA gibi risk faktörleri ve subklinik kardiyovasküler hastalık, koroner arter kalsifikasyonu ve geçirilmiş kardiyovasküler olay ile ilişkiyi araştırmış (150).

Dubin R. Ve arkadaşları yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, böbrek yetmezliği parametrelerinin etkilerinin düzeltilmesinden sonra 986 stabil koroner kalp hastasında yaptıkları çalışmada hastaların bazal PTX-3 seviyeleri ile 37 aylık takip sonrasında tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler olay artışı ve kalp yetmezliği insidansında artış ilişkisini araştırmış. Bu stabil koroner kalp hastalarında yüksek PTX-3 seviyeleri tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler olay ve kalp yetmezliği insidansında artış riskiyle ilişkili bulunmuş (151).

Latini R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 724 ST elevasyonlu MI hastası incelenmiş. Bu çalışmada hastaların kabulde, 3 saat sonra ve ertesi gün sabah PTX-3, CRP, CK, TnT, NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriüretik peptid) seviyelerinin ölçümü yapılmış. 3 ay içerisinde gelişen ölüm, ölümcül olmayan kalp yetmezliği ve ölümcül olmayan rezidüel iskemi kaydedilmiş. Hastaların ortalama PTX-3 seviyesi 7.08 ng/ml iken ölen grupta 16.12 ng/ml, ölümcül olmayan kalp yetmezliği grubunda

9.12 ng/ml, ölümcül olmayan rezidüel iskemi grubunda 6.88 ng/ml olarak saptanmış. Majör risk faktörleri ve diğer akut faz belirteçlerinin düzeltilmesi yapıldıktan sonra üç ay içerisindeki ölümü belirlemede PTX-3 anlamlı saptanırken karaciğer kaynaklı kısa pentraxin CRP ve diğer kardiyak belirteçler (CK, TnT, NT-proBNP) anlamlı saptanmamış(152)

Naoto K. ve arkadaşları 78 tip-1 diyabetes mellitus hastasında plazma PTX-3 seviyesi, üriner albümin atılımı, CIMT, diyabetik retinopati bakılarak plazma PTX-3 seviyelerinin genç japon tip-1 diyabetik hastalarında subklinik aterosklerozla ilişkili olup olmadığını araştırmış. Sonuç olarak yüksek serum PTX-3 seviyesi aterosklerotik değişiklikler ve artmış albuminüri ile ilişkili bulunmuş. Plazma PTX-3 seviyesi ile retinopati arasında anlamlı ilişki saptanmamış(153).

Abu Seman N. ve arkadaşları normal glukoz toleranslı ve diyabetik nefropatisi olan ve olmayan tip-2 diyabetes mellituslu 296 Malezyyalıda plazma PTX-3 seviyesi çalışmışlar. Erkeklerde diyabetik nefropatisi olmayan tip-2 diyabetes mellituslu hastalarda PTX-3 seviyesi normal glukoz toleranslı olanlara göre daha düşük sonuçlanmış. Diyabetik nefropatisi olan hastalarda olmayanlara göre plazma PTX-3 seviyesi düşük olarak sonuçlanmış. Bayanlarda normal glukoz toleranslılar ve nefropatisi olsun yada olmasın tip 2 diyabetli hastalar arasında plazma PTX-3 seviyelerinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamış. Erkek normal glukoz toleranslılarda plazma PTX-3 seviyesi ile BMI arasında ters korelasyon saptanmış. Erkek tip 2 diyabetik hastalarda ve bütün bayanlarda ilişki bulunmamış. Düşük plazma PTX-3 Malezyalı erkelerde Tip-2 diyabetes mellitus ve diyabetik nefropati ile ilişkili bulunmuş(154).

Bizim çalışmamızda öncelikli olarak kardiyovasküler risk artışına neden olan tip 2 diyabetes mellitusun bu risk artışını belirlemede PTX-3'ün bir inflamatuvar belirteç olup olmadığını araştırdık. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, hipertansiyonun buna katkıları elimine edildikten sonra 30 hasta ve 20 kontrol grubunda yapılan çalışmamızda her iki grup arasında plazma PTX-3 seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,137). Hasta grubunda PTX-3 dağılım aralığının geniş olması ve hasta sayısının diyabetik popülasyonu temsil yeteneğinin düşük olması çalışmanın gücünü azaltmıştır. Gene bu nedenle retinopati, mikroalbuminüri,

aşık proteinüri ile plazma PTX-3 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır(p:0,177, p:0,106, p:0,87). Mikroalbuminürinin tayininde Kyoko, Y. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma baz alınarak total idrar protein/kreatinin oranı kullanılmış olup 84 mg/g eşik değeri olarak kabul edilmiştir(28).

Vurgulanması gerekir ki hiperglisemi ile fibrinojen başta olmak üzere tüm akut faz reaktanları arasında ilişki söz konusudur. Bununla beraber klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden (hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi) bağımsızdır (155). Yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki; glisemik kontrol plazma fibrinojen düzeyini kesin bir şekilde etkilemektedir (156). Bizim çalışmamızda da kötü glisemik kontrolün göstergeleri AKŞ, HbA1c değerleri ile yüksek plazma PTX-3 düzeyleri arasında ilişki saptandı. Hasta ve kontrol grubunda BMI ile PTX-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber negatif yönde korelasyon bulundu. Hastaya uygulanan tedavi tipi intensif insülin oldukça proteinüri, HbA1c, PTX-3 ve TKŞ değerleri de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır. Retinopati varlığını istatistiksel olarak anlamlı tedavi tipi açıklamaktadır. Retinopati varlığı ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. PTX-3 ile kardiyovasküler alanda yapılan çalışmalar doğrultusunda bu çalışma kötü glisemik kontrollü ve intensif insülin tedavisi gereksinimi olan hastalarda artmış kardiyovasküler riski öngörmektedir (150-152).

VI.SONUÇLAR

Kötü glisemik kontrolün göstergeleri AKŞ, HbA1c değerleri ile yüksek plazma PTX-3 düzeyleri arasında ilişki saptandı ($p<0,05$). Hastaya uygulanan tedavi tipi intensif insülin olduğunda proteinüri, HbA1c, PTX-3 ve TKŞ değerleri de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır ($p<0,05$). Retinopati varlığını istatistiksel olarak anlamlı tedavi tipi açıklamaktadır ($p<0,05$). Tip-2 diyabetes mellituslu hastalarla nondiyabetik hastaların plazma PTX-3 düzeylerinin karşılaştırılması, nefropati, retinopati ve obezite ile ilişkisinin saptanması için daha kapsamlı ve prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII- KAYNAKLAR

- 1) Savona , C., The History of Diabetes Mellitus in Maltese Island Malta University Malta s4-10, 2002
- 2) Alan, C., Nathan, M., Savaria, P., Elizabeth, N., An Algorithm for the Care of Type II Diabetes Critical pathways in Cardiology, Journal of Evidence-Based Medicine, 8(4), s156-165, 2009
- 3) Powers, A.C., Diabetes Mellitus Part 14,Section 1, Chapter 323, Harrison Principles of Internal Medicine 16th ed. McGraw Hill, s2152-2180, 2005
- 4) Shaw, JE., Sicree, RA., Zimmet, PZ., Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract, 87,s4-14, 2010
- 5) Roglic, G., Unwin N. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. Diabetes Res Clin Pract 87, s15-9, 2010
- 6) Diabetes fact sheet-2011, national center for chronic disease prevention and health promotion, division of diabetes translation. www.cdc.gov/diabetes.html.
- 7) Satman, İ., TURDEP-II Çalışma Grubu, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prelevelans Çalışması, Sonuçları www.turkendokrin.org/files/file/TURDEPII2011.pdf
- 8) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (American Diabetes Association, Diabetes Care, 33,s62-69,2010
- 9) Kahn, SE., Prigeon, RL., Mcculloch, DK., Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects ;evidence for a hyperbolic function. Diabetes. 42,s1663-1672,1993
- 10) Martin, BC.,Warram, JH., Krolewski, AS., ve diğ.Role of glucose and insülin resistance in development of type II dm:results of a 25 year follow-up study.Lancet 340,s925-929,1992
- 11) Choi, K., Kim, YB., Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type2 diabetes. Korean J Intern Med. 25(2),s119-129,2010
- 12) Abdul-Ghani, MA., DeFronzo, RA., Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle.J Biomed Biotechnol. ,2010
- 13) Manley, S., E, Luzio S D., Stratton I M., ve diğ. Preanalytical, analytical, and computational factors Affect Homeostasis Model Assessment Estimates. Diabetes Care. 31,s1877-1883,2008
- 14) Kahn, SE., Halban, PA., Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. Diabetes 46:s1725,1997
- 15) Roder, ME., Dinesen, B., Hartling, SG., ve diğ. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. Diabetes Care 22,s609, 1999

- 16) Westermarck, P., Johnson, KH., O'Brien, TD., Betsholtz, C., Islet amyloid polypeptide-a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia*. 35,s297,1992
- 17) Hull, RL., Westermarck, GT., Westermarck, P., Kahn, SE., Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 89,s3629,2004
- 18) Engelgau, MM., Geiss, LS., Saaddine, JB., ve diğ. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med*, 140,s945,2004
- 19) Sullivan, PW., Morrato, EH., Ghushchyan, V., ve diğ. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. 28,1599,2005
- 20) Henry, RR., Scheaffer, L., Olefsky, JM., Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* , 61,917,1985
- 21) Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L., ve diğ. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 420,333,2002
- 22) Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus .American Diabetes Association,*Diabetes Care* 33,s62-69,2010
- 23) Vehkavaara, S., Seppala, A., ve diğ. In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes care*. 22(2055)-s60.67,1999
- 24) Almdal, T., Norgaard, K., Feldt-Rasmussen, B., ve diğ: Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up studey, *Diabetes Care* 17, s120-125, 1994.
- 25) Viberti, GC., Hill, RD., Jarrett, RJ., ve diğ: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin- dependent diabetes mellitus, *Lancet*. 1, s1430-1432, 1982.
- 26) Yenigun M., Altuntaş Y. Her Yonuyle Diabetes Mellitus.2. Baskı. 2001 İstanbul.
- 27) Bakris, GL., Sowers, JR., Microalbuminuria in diabetes: focus on cardiovascular and renal risk reduction. *Curr Diab Rep*. 2(3),258-62, 2002
- 28) Kyoko, Y., Hiroyuki, Y., Katsumi, Y., ve diğ. The Total Urine Protein -to- Creatinin Ratio Can Predict the Presence of Microalbuminüria. *PLoS One*, 9(3)2014
- 29) UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive Blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), *Lancet* 352, s837-853,1998.
- 30) Abbot, RD., Brand, FN., ve diğ. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM*. 88,s376-381,1990.
- 31) Alex, M., Baron, EK., Goldenberg, S., ve diğ. An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation*. 25, s663-673, 1962.

- 32) Pyörola, K., Laakso, M., Uusitupa, M., Diabetes and atherosclerosis : an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev.* 3,463,1987
- 33) Abbud, Z.A., Schindler, D.M., Wilson, A.C., Kostis, J.B., Effect of diabetes mellitus on short and long term mortality rates of patients with acute myocardial infarction : a statewide study. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. *Am Heart J.* 130,51,1995
- 34) Lehto, S., Pyörala, K., Miettinen, H., Rönnemaa, T., ve diğ. Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 236,291,1994
- 35) Fava, S., Azzopardi, J., Muscat, H.A., Fenech, F.F., Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care.* 16,1615,1993
- 36) Kannel, W.B., Hjortland, M., Castelli, W.P., Role of diabetes in congestive heart failure : the Framingham study. *Am J Cardiol.* 34,29,1974
- 37) Haffner, S.M., Lehto, S., Ronnemaa, T., Pyörala, L., Laakso, M., Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med.* 339,229-234,1998
- 38) Pertyńska-Marczewska, M., Głowacka, E., Sobczak, M., Cypryk, K., Wilczyński, J., *Am J Reprod Immunol.* 61(2),s175-82,2009
- 39) Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. In: *Diabetes Mellitus 2000*, Ed: Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Gri Tasarım, s37-46,2000
- 40) Laakso, M., Baret-Connor, E., Asymptomatic hyperglycemia is associated with lipid and lipoprotein changes favoring atherosclerosis. *Arteriosclerosis.* 9,665,1989
- 41) Kawata, R., Ymakido, M., ve diğ. Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the Island Hawaii. *Diabetes Care.* 2,s161-170,1979
- 42) Waller, B.F., Pulombo, P.J., Lie, J.T., ve diğ. Status of the coronary arteries at necropsy in Diabetes mellitus after age 30 years: Analysis of 229 diabetic patients with and without evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med.* 69,s498-506,1980
- 43) Granger, C.B., Califf, R.M., Young, S., ve diğ. Outcome of patients with Diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardio.* 21,s920-25,1993.
- 44) Barzilay, J.I., Kronmal, R.A., ve diğ. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients. *Am J Cardio.* 74,s334-39,1994.

- 45) Davis, M., Bland, J., ve diğ. Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J.* 10,s203-08,1989.
- 46) Silva, JA., Escobar, A., ve diğ. Unstable angina: A comparison between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation.* 92,s1731-36,1995.
- 47) The Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent Diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 329,s977-86, 1993
- 48) Head, J., Fuller, JH., International variations in mortality among diabetic patients. *Diabetologia.* 33,s447-481,1990.
- 49) American Diabetes Association. Consensus statement : Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in Diabetes . *Diabetes Care* 16,s72-78,1993.
- 50) UKPDS group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients in type 2 DM. *UKPDS 34.Lancet* 352,s845-865,1998.
- 51) UKPDS group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 DM. *UKPDS 38. BMJ* 317,s703-713,1998.
- 52) Narayan, KM., Boyle, JP., Geiss, LS., Saaddine, JB., Thompson, TJ., Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005–2050. *Diabetes Care.* 29,s2114–2116,2006.
- 53) Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., ve diğ. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 119,s480–486,2009.
- 54) Eckel, RH., Wassef, M., Chait, A., ve diğ. Prevention conference VI: Diabetes and cardiovascular disease: writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation.* 105,s138–143,2002.
- 55) Creager, MA., Luscher, TF., Cosentino, F., Beckman, JA., Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation.* 108,s1527–1532,2003.
- 56) Widlansky, ME., Gokce, N., Keaney, JF Jr., Vita, JA., The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 42,s1149–1160,2003.
- 57) Vita, JA., Keaney, JF Jr., Endothelial function: A barometer for cardiovascular risk? *Circulation.* 106,s640–642,2002.

- 58) Beckman, JA., Libby, P., Creager, MA., Diabetes mellitus, the metabolic syndrome, and atherosclerotic vascular disease. In: Zipes, DP.; Libby, P.; Bonow, RO.; Braunwald, E., editors. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 1035-1046, 2005.
- 59) Kim, JA., Montagnani, M., Koh, KK., Quon, MJ., Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 113, 1888–1904, 2006.
- 60) Bakker, W., Eringa, EC., Sipkema, P., Van Hinsbergh, VW., Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res*. 335, 165–189, 2009.
- 61) Calles-Escandon, J., Cipolla, M., Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev*. 22, 36–52, 2001.
- 62) Corey, E., William, B., Naomi, M., Joseph, A., Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 11(1), 61–74, 2010.
- 63) Vita, JA., Nitric oxide-dependent vasodilation in human subjects. *Methods Enzymol*. 359, 186–200, 2002.
- 64) Silver, AE., Vita, JA., Shear-stress-mediated arterial remodeling in atherosclerosis: too much of a good thing? *Circulation*. 113, 2787–2789, 2006.
- 65) Korshunov, VA., Schwartz, SM., Berk, BC., Vascular remodeling: hemodynamic and biochemical mechanisms underlying Glagov's phenomenon. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 27, 1722–1728, 2007.
- 66) Heil, M., Schaper, W., Influence of mechanical, cellular, and molecular factors on collateral artery growth (arteriogenesis). *Circ Res*. 95, 449–458, 2004.
- 67) Schaper, W., Scholz, D., Factors regulating arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 23, 1143–1151, 2003.
- 68) Pasterkamp, G., Galis, ZS., de Kleijn, DP., Expansive arterial remodeling: location, location, location. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 24, 650–657, 2004.

- 69) De Chantemele, EJ Belin; Vessieres, E., Guihot, AL., ve diğ. Type 2 diabetes severely impairs structural and functional adaptation of rat resistance arteries to chronic changes in blood flow. *Cardiovasc Res.* 81,s788–796,2009.
- 70) Ross, R., Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 340,s115–126,1999.
- 71) Libby, P., Ridker, PM., Maseri, A., Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.*105,s1135–1143,2002.
- 72) Li, H., Cybulsky, MI., Gimbrone, MA., Libby, P., An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb.* 13(2),s197–204,1993.
- 73) Ludmer, PL., Selwyn, AP., Shook, TL., ve diğ. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 315,s1046–1051,1986.
- 74) Celermajer, DS., Sorensen, KE., Gooch, VM., ve diğ. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 340,s1111–1115,1992.
- 75) McVeigh, GE., Brennan, GM., Johnston, GD., ve diğ. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 35,s771–776,1992.
- 76) Ting, HH., Timimi, FK., Boles, KS., Creager, SJ., ve diğ. Vitamin C improves endotheliumdependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 97,s22–28,1996.
- 77) Williams, SB., Cusco, JA., Roddy, MA., Johnstone, MT., ve diğ. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 27,s567–574,1996.
- 78) Steinberg, HO., Chaker, H., Leaming, R., Johnson, A., ve diğ. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 97,s2601–2610,1996.

- 79) Hamdy, O., Ledbury, S., Mullooly, C., ve diğ. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 26,s2119–2125,2003.
- 80) Gokce, N., Vita, JA., Donnell, M., ve diğ. Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients. *Am J Cardiol*. 95,s266–268,2005.
- 81) Lteif, AA., Han, K., Mather, KJ., Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome: determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks. *Circulation*. 112,s32–38,2005.
- 82) Hamburg, NM., Larson, MG., Vita, JA., ve diğ. Metabolic syndrome, insulin resistance, and brachial artery vasodilator function in framingham offspring participants without clinical evidence of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 101,s82–88,2008.
- 83) DeSouza, CA., Shapiro, LF., Clevenger, CM., ve diğ. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 102,s1351–1357,2000.
- 84) Balletshofer, BM., Rittig, K., Enderle, MD., ve diğ. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 101,s1780–1784,2000.
- 85) Caballero, AE., Arora, S., Saouaf, R., ve diğ. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 48,s1856–1862,1999.
- 86) Tesauro, M., Rizza, S., Iantorno, M., ve diğ. Vascular, metabolic, and inflammatory abnormalities in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 56,s413–419,2007.
- 87) Tesfamariam, B., Cohen, RA., Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol*. 263,s321–326,1992.
- 88) Davda, RK., Stepniakowski, KT., Lu, G., Ullian, ME., ve diğ. Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism. *Hypertension*. 26,s764–770,1995.

- 89) Keaney, JF Jr., Massaro, JM., Larson, MG., ve diğ. Heritability and correlates of intercellular adhesion molecule-1 in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol.* 44,s168–173,2004.
- 90) Festa, A., D'Agostino, R Jr., Howard, G., Mykkanen, L., ve diğ. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 102,s42–47,2000.
- 91) Dandona, P., Weinstock, R., Thusu, K., Abdel-Rahman, E., ve diğ. Tumor necrosis factor alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 83,s2907–2910,1998.
- 92) Vozarova, B., Weyer, C., Hanson, K., Tataranni, PA., ve diğ. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res.* 9,s414–417,2001.
- 93) Schulze, MB., Rimm, EB., Li, T., Rifai, N., ve diğ. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care.* 27,s889–894,2004.
- 94) Meigs, JB., Hu, FB., Rifai, N., Manson, JE., Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 291,s1978–1986,2004.
- 95) Pradhan, AD., Manson, JE., Rifai, N., Buring, JE., ve diğ. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 286,s327–334,2001.
- 96) Schmidt, MI., Duncan, BB., Sharrett, AR., ve diğ. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet.* 353,s1649–1652,1999.
- 97) Duncan, BB., Schmidt, MI., Pankow, JS., ve diğ. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes.* 52,s1799–1805,2003.
- 98) McCulloch, DK., Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. In: Holman, RR., Mulder, JE., editors. *UpToDate Online.* Boston, 2009.
- 99) Pearson, TA., Blair, SN., Daniels, SR., ve diğ. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic

vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 106,s388–391,2002.

100) Buse, JB., Ginsberg, HN., Bakris, GL., ve diğ. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 115,s114–126,2007.

101) Preis, SR., Hwang, SJ., Coady, S., ve diğ. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 119,s1728–1735,2009.

102) Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., ve diğ. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 358,s2560–2572,2008.

103) Gerstein, HC., Miller, ME., Byington, RP., ve diğ. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 358,s2545–2559,2008.

104) Duckworth, W., Abraira, C., Moritz, T., ve diğ. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 360,s129–139,2009.

105) Skyler, JS., Bergenstal, R., Bonow, RO., ve diğ. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*. 119,s351–357,2009.

106) Nissen, SE., Wolski, K., Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 356,s2457–2471,2007.

107) Singh, S., Loke, YK., Furberg, CD., Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a metaanalysis. *JAMA*. 298,1189–1195,2007.

108) Goldfine, AB., Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Engl J Med*. 359,s1092–1095,2008.

109) Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., Mantovani, A., Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol*. 23,s337–366,2005.

- 110) Mantovani, A., Garlanda, C., Doni, A., Bottazzi, B.. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol.* 28,1–13,2008.
- 111) Deban, L., Bottazzi, B., Garlanda, C., De la Torre, YM., ve diğ. Pentraxins: multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation. *BioFactors.* 35,s138–145,2009.
- 112) Bottazzi, B., Doni, A., Garlanda, C., Mantovani, A., An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Ann Rev Immunol.* 28,s157–183,2010.
- 113) Abernethy, TJ., Avery, OT., The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood I. Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C-polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med.* 73,s173–182,1941.
- 114) Breviario, F., d'Aniello, EM., Golay, J., Peri, G., ve diğ. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem.* 267,22190–7,1992.
- 115) Emsley, J., White, HE., O'Hara, BP., Oliva, G., ve diğ. Structure of pentameric human serum amyloid P component. *Nature.* 367,s338–45,1994.
- 116) Du Clos, TW., Pentraxins: Structure function, and role in inflammation. *ISRN Inflamm.* 379,40,2013.
- 117) Bairoch, A., PROSITE: a dictionary of sites and patterns in proteins. *Nucleic Acids Res.* 19,s2241–5,1991.
- 118) Martinez de la Torre, Y., Fabbri, M., Jaillon, S., Bastone, A., ve diğ. Evolution of the pentraxin family: the new entry PTX4. *J Immunol.* 184,s5055–64,2010.
- 119) Schultz, DR., Arnold, PI., Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum.* 20,s129–47,1990.
- 120) Pepys, MB., Hirschfield, GM., C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111,s1805–12,2003.

- 121) Inforzato, A., Jaillon, S., Moalli, F., Barbati, E., ve diğ. The long pentraxin PTX3 at the crossroads between innate immunity and tissue remodelling. *Tissue Antigens*. 77,s271–82,2011.
- 122) Doni, A., Peri, G., Chieppa, M., Allavena, P., Pasqualini, F., Vago, L., ve diğ. Production of the soluble pattern recognition receptor PTX3 by myeloid, but not plasmacytoid, dendritic cells. *Eur J Immunol*. 33,s2886–93,2003.
- 123) Alles, VV., Bottazzi, B., Peri, G., Golay, J., ve diğ. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*. 84,s3483–93,1994.
- 124) Goodman, AR., Levy, DE., Reis, LF., Vilcek, J., Differential regulation of TSG-14 expression in murine fibroblasts and peritoneal macrophages. *J Leukoc Biol*. 67,s387–95,2000.
- 125) Lee, GW., Lee, TH., Vilcek, J., TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol*. 150,s1804–12,1993.
- 126) Klouche, M., Peri, G., Knabbe, C., Eckstein, HH., ve diğ. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 175,s221–8,2004.
- 127) Abderrahim-Ferkoune, A., Bezy, O., Chiellini, C., Maffei, M., ve diğ. Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNF α -induced secreted protein of adipose cells. *J Lipid Res USA*. s994–1000,2003.
- 128) Polentarutti, N., Bottazzi, B., Di Santo, E., Blasi, E., ve diğ. Inducible expression of the long pentraxin PTX3 in the central nervous system. *J Neuroimmunol Netherlands* s87–94,2000.
- 129) Salustri, A., Garlanda, C., Hirsch, E., De Acetis, M., ve diğ. PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in in vivo fertilization. *Development*. 131,s1577–86,2004.
- 130) Nauta, AJ., De Haij, S., Bottazzi, B., Mantovani, A., ve diğ. Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX3. *Kidney Int USA*. s543–53,2005.

- 131) Luchetti, MM., Piccinini, G., Mantovani, A., Peri, G., ve diğ. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis(RA). Clin Exp Immunol Engl. s196–202,2000.
- 132) Yamasaki, K., Kurimura, M., Kasai, T., Sagara, M., ve diğ. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. Clin Chem Lab Med. 47,s471–7,2009.
- 133) Azzurri, A., Sow, OY., Amedei, A., Bah, B., ve diğ. IFN-gamma-inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection. Microbes Infect France. s1–8,2005.
- 134) Peri, G., Inrona, M., Corradi, D., Iacuitti, G., ve diğ. PTX3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. Circulation. 102,s636–41,2000.
- 135) Latini, R., Maggioni, AP., Peri, G., Gonzini, L., ve diğ. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. Circulation. 110,s2349–54,2004.
- 136) Mairuhu, AT., Peri, G., Setiati, TE., Hack, CE., ve diğ. Elevated plasma levels of the long pentraxin, pentraxin 3, in severe dengue virus infections. J Med Virol. 76,s547–52,2005.
- 137) Sprong, T., Peri, G., Neeleman, C., Mantovani, A., ve diğ. Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. Shock. 31,s28–32,2009.
- 138) Wagenaar, JF., Goris, MG., Gasem, MH., Isbandrio, B., ve diğ. Long pentraxin PTX3 is associated with mortality and disease severity in severe leptospirosis. J Infect. 58,s425–32,2009.
- 139) Salio, M., Chimenti, S., De Angelis, N., Molla, F., ve diğ. Cardio-protective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. Circulation. 117,s1055–64,2008.
- 140) Ravizza, T., Moneta, D., Bottazzi, B., Peri, G., ve diğ. Dynamic induction of the long pentraxin PTX3 in the CNS after limbic seizures: evidence for a protective role in seizure-induced neurodegeneration. Neuroscience. 105,s43–53,2001.

- 141) Rodriguez-Grande, B., Swana, M., Nguyen, L., Englezou, P., ve diğ. The acute-phase protein PTX3 is an essential mediator of glial scar formation and resolution of brain edema after ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* Q62013.
- 142) Han, B., Haitzma, JJ., Zhang, Y., Bai, X., ve diğ. Long pentraxin PTX3 deficiency worsens LPS-induced acute lung injury. *Intensive Care Med.* 37,s334–42,2011.
- 143) Dias, AA., Goodman, AR., Dos Santos, JL., Gomes, RN., ve diğ. TSG-14 transgenic mice have improved survival to endotoxemia and to CLP-induced sepsis. *J Leukoc Biol.* 69,s928–36,2001.
- 144) Lech, M., Rommele, C., Grobmayr, R., Eka Susanti, H., ve diğ. Endogenous and exogenous pentraxin-3 limits postischemic acute and chronic kidney injury. *Kidney Int.* 83,s647–61,2013.
- 145) Real, JM., Spilborghs, GM., Morato-Marques, M., De Moura ,RP., ve diğ. Pentraxin 3 accelerates lung injury in high tidal volume ventilation in mice. *Mol Immunol.* England: 2012 Elsevier Ltd. S82-90,2012
- 146) Daigo, K., et al. The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. *Immunol Lett* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.04.012>
- 147) Kannel, WB., McGee, DL., Diabetes and cardiovascular disease: Framingham Study. *JAMA* 241,s2035-2038, 1979
- 148) Grundy, SM., ve diğ.: Diabetes and Cardiovascular disease: A statement for health care professionals from American Heart Association. *Circulation.* 100,1134,1999
- 149) Heper, C., Ateroskleroz. *Multidisipliner Kardiyoloji.* 2. Baskı. İstanbul: Format Matbaacılık; s.304-13, 2004.
- 150) Jonny, NS., Blumenthal. RS., Kronmal, RA., Rotter, JI., ve diğ. Associations of Pentraxin 3 with Cardiovascular Disease. *J.Throm. Haemost.* 10,1111,2014.
- 151) Dubin, R., Li, Y., Ix, JH., Shlipak, MG., ve diğ. Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am. Heart J.* 163,s274-9, 2012

152) Latini, R., Maggioni, AP., Peri, G., Gonzini, L., ve diğ. Prognostic significance of the long pentraxin PTX-3 in acute myocardial infarction. *Circulation*. 110,s2349-54,2004

153) Naoto, K., Hideaki, K., Fumie, S., Mitsuyoshi, T., ve diğ. Plasma pentraxin 3 levels are associated with carotid IMT in type 1 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 99,s185-191,2013.

154) Abu Seman, N., Witas, A., Wan Mohamud, WN., Anderstam, B., ve diğ. Evaluation of the association of plasma pentaxin 3 levels with type 2 diabetes and diabetic nephropathy in Malay population. *J Diabetes Res*. 298019, 2013

155) Bruno, G., Cavallo-Perin, P., Barger, G., Bora, M., ve diğ. Association of fibrinogen with glycemic control and albumin excretion rate in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 125,s653-657.

156) Ceriello, A., Mercjuri, F., Fabbro, D., ve diğ. Effect of intensive glycaemic control on fibrinogen plasma concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus. Relation with β -fibrinogen genotype. *Diabetologia* 41,s1270-1273,1998.