

## Diabetik Retinopatili Olgularda Plazma Lipoprotein(a), Fibronektin ve Fibrinojen Düzeyleri

M. Birgi Sönmezer (\*), Gülsen Güneş Sönmezer (\*\*), Güvenç Güvenen (\*\*\*), Engin Bürümcek (\*\*\*\*),  
Ercüment İlgüz (\*\*), Hale Aral (\*\*)

### ÖZET

**Amaç:** Tip2 diabetes mellituslu hastalarda plazma lipoprotein(a) [Lp(a)], fibronektin ve fibrinojen düzeylerini saptayarak bu parametrelerin diabetik retinopati ile olası ilişkisini araştırmak.

**Metod:** Yapılan kesitsel çalışmaya tip 2 diabetli 90 hasta dahil edildi. Retinopati gelişmemiş (kontrol grubu; n=30), hafif-orta nonproliferatif retinopatili (grup I; n=30) ve proliferatif retinopatili (grup II; n=30) hastalarda Lp(a), fibronektin, fibrinojen, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve HbA1c % seviyeleri saptandı. İstatistiksel analiz için, independent student t testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

**Bulgular:** Ortalama plazma Lp(a) seviyeleri Grup II'de, kontrol grubu ve Grup I'e göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla;  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ). Grup I'de de, kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış Lp(a) seviyeleri saptandı ( $p<0,05$ ). Lp(a) düzeyleriyle çalışılan diğer parametreler arasında bir korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ortalama plazma fibronektin düzeyleri retinopatili I. ve II. grupta, kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Ortalama plazma fibrinojen düzeyleri retinopatili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Grup I ve II arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). HbA1c % değerleri I. ve II. grupta, kontrol grubuna göre yüksekti (sırasıyla;  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ). Total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Verilerimiz, tip 2 diabetli hastalarda yüksek plazma Lp(a) ve fibrinojen seviyelerinin retinopati gelişimi ve ilerlemesinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir; daha büyük serilerde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetik retinopati, lipoprotein(a), fibronektin, fibrinojen

### SUMMARY

#### Plasma Lipoprotein(a), Fibronectin and Fibrinogen Levels in Patients With Diabetic Retinopathy

**Purpose:** To examine whether there is any relationship between plasma lipoprotein(a) [Lp(a)], fibronectin and fibrinogen levels in patients with type 2 diabetes mellitus and retinopathy.

(\*) Asistan Dr., SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, Göz Kliniği

(\*\*) Uzman Dr., SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, Biyokimya Kliniği

(\*\*\*) Uzman Dr., SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, Biyokimya Kliniği Şefi

(\*\*\*\*) Doç. Dr., SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, Göz Kliniği Şef Muavini

Mecmuaya Geliş Tarihi: 15.11.2001

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 13.02.2002

Kabul Tarihi: 08.05.2002

**Methods:** In this cross-sectional study were included 90 type 2 diabetic patients. Levels of Lp(a), fibronectin, fibrinogen, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, LDL-cholesterol and HbA1c % were determined in patients without retinopathy (control group; n=30), with mild-moderate nonproliferative retinopathy (group I; n=30) and with proliferative retinopathy (group II; n=30) Independent student t test and Pearson correlation analyze were used for statistical analysis.

**Results:** Mean plasma Lp(a) levels were significantly higher in group II than in control group and group I ( $p<0,001$  and  $p<0,05$ ; respectively). An increased Lp(a) level was also present in group I when compared with control group ( $p<0,05$ ). No correlation were observed between Lp(a) levels and other parameters ( $p>0,05$ ). Mean plasma fibronectin levels were higher in patients with retinopathy than in control group, but not statistically significant ( $p>0,05$ ). Mean plasma fibrinogen levels were significantly higher in patients with retinopathy than in patients without retinopathy ( $p<0,05$ ), but there were no significant differences between group I and group II ( $p>0,05$ ). HbA1c % levels were significantly higher in group I and group II than in control group ( $p<0,001$  and  $p<0,05$ ; respectively). Total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, VLDL-cholesterol and LDL-cholesterol levels were similar in all groups ( $p>0,05$ ).

**Conclusion:** These data suggest that higher levels of plasma Lp(a) and fibrinogen might play a role in the development of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus, further prospective studies are required.

**Key Words:** Diabetic retinopathy, lipoprotein(a), fibronectin, fibrinogen

## GİRİŞ

Diabetin uzun dönemli seyrinde retinopati gelişimi en sık karşılaşılan kronik komplikasyondur ve özellikle gelişmiş toplumlarda 20-65 yaş grubunda bir numaralı körlük nedenidir. Diabetik retinopati (DR) etyopatogenezinde çeşitli faktörlerin rol oynadığı bilinmesine rağmen, aydınlatılamamış pekçok nokta mevcuttur (1-2). Yaş, kan glikoz kontrolü, diabet süresi ve tipi dışında yapılan çeşitli çalışmalarda hipertansiyon, serum ve kan viskozite bozuklukları, anormal büyüme hormonu sekresyonu, anormal serum proteinleri, bozulmuş fibrinoliz, gebelik, nefropati, puberte ve genetik faktörlerin ayrı birer risk faktörü olarak değerlendirilebilecekleri gösterilmiştir (3-5).

Lipoprotein(a), lipid elektroforezinde pre beta<sub>1</sub> bölgesinde göçen bir plazma lipoproteinidir. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada, Lp(a)'nın aterosklerotik kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda diğer parametrelerden bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (6-7). Aterojenik ve trombotik özellikleri nedeniyle Lp(a), kapiller oklüzyona yol açarak, diabetli hastalarda retinopati gelişimine katkıda bulunabilir.

Fibronektin, ekstrasellüler matriks ve plazmanın yüksek molekül ağırlıklı ve çok fonksiyonlu bir glikoproteinidir. Yapılan çalışmalar fibronektinin, özellikle retinanın proliferatif patolojilerinde (PDR=Proliferatif Diabetik Retinopati ve PVR=Proliferatif Vitreoretinopati) hücrelerin migrasyon ve proliferasyonlarında ve anjiogeneziste önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (8-9).

Fibrinojen, üç adet polipeptid zincir çiftinden oluşmuş, solubl bir plazma glikoproteinidir. Yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin kan hiperkoagülebilitésine yol açarak lokal hipoksi ve retinopati gelişimine neden olabileceği savunulmuştur (10).

Biz, bu bilgilerin ışığında, tip2 diabetli hastalarda plazma Lp(a), Fibronektin ve Fibrinojen düzeyleri ile diabetik retinopati arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Polikliniği ve İç Hastalıkları Diabet Polikliniğinde takip edilen, tip2 diabetes mellitus tanısı konmuş, en küçüğü 40, en büyüğü 65 yaşında olan, 48'i kadın ve 42'si erkek toplam 90 hasta çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya katılanlar; diabetik retinopati saptanmayan diabetes mellituslu hastalar (kontrol grubu), hafif-orta nonproliferatif diabetik retinopatili hastalar (I.grup) ve proliferatif diabetik retinopatili hastalar (II.grup) olarak gruplandırıldı. Çalışma kapsamına alınan olgularda diabetes mellitus dışında başka bir sistemik hastalık veya göz hastalığı bulunmuyordu ve tümünün serum kreatinin düzeyleri normal sınırlardaydı. Kan şekeri regülasyonu için oral antidiabetik kullanan ve serum lipid seviyelerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç almayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm katılımcıların sistemik muayeneleri, laboratuvar tetkikleri ve rutin göz muayeneleri yapıldıktan sonra, pupillaları dilate edilerek biomikroskop ile +78 dioptri Ocular Panfundus lensi kullanılarak fundusları tarandı, renkli fundus resimleri ve retinopatisi olanlara Nikon NF550 fundus kamera ile fundus fluorescein anjiyografisi (FFA) çekildi. Diabetik retinopatili hastalar, ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) grubunun kriterleri (11) dikkate alınarak gruplandırıldı.

Ortalama 12 saatlik açlıktan sonra sabah saatlerinde yaklaşık 10cc venöz kan alındı; Lp(a), fibronektin ve fibrinojen için Na-sitrat içeren, HbA1c için EDTA'lı ve lipid düzeylerinin analizi için de kuru tüplere paylaştırıldı. Numuneler oda ısısında 30 dk. bekletildikten sonra, 3000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Lp(a) ve fibronektin için ayrılan plazmalar, -20°C'de saklandı, analizin yapılacağı gün donmuş plazmaların oda ısısında çözülmesi sağlandı; dondurulup çözülmeden kaynaklanabilecek olası heterojenitenin giderilmesi için çalışmadan önce santrifüj edildi. Kan örneklerinde Lp(a), fibronektin fibrinojen, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol, ve HbA1c düzeylerine bakılarak, gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Lp(a) ve fibronektin düzeyleri nefelometrik (DadeBehring), HbA1c düzeyleri immünotürbidimetrik (Roche), fibrinojen düzeyleri fotometrik, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik kolorimetrik (Biocon), HDL-kolesterol düzeyleri enzimatik direk yöntem (Biomerieux) kullanılarak saptandı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 10.0 for Windows programı ile yapıldı. Yaş ve cinsiyet dağılımlarının analizinde ve biyokimyasal parametrelerin ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmalarında Independent student- t testi, parametrelerin ortalamalarının birbirleriyle olan ikili bağlantılarının değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. 0,05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya, tip2 diabetes mellitus tanısı almış 48'i kadın 42'si erkek olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. Olgular kendi içlerinde, her biri 30 hastadan oluşan üç gruba ayrılarak incelendi;

Kontrol grubu, retinopati saptanmamış diabetli bireylerden oluşmakta idi. Bu grupta yaşları 41 ile 63 arasında değişen (Ort.51,23±6,79) ortalama diabet süresi 3,06±1,76 yıl olan 15 kadın 15 erkek hasta bulunuyordu.

I.grup hafif-orta dereceli nonproliferatif diabetik retinopatili, yaşları 42 ile 63 arasında (Ort.54,23±5,92) 14

erkek 16 kadın hastadan oluşmakta idi.Ortalama diabet süresi 7,86±4,97 yıl olarak saptandı.

II.grupta proliferatif diabetik retinopatili, yaşları 40 ile 65 arasında (Ort.54,53±5,98) ortalama diabet süresi 12,20±6,09 yıl olan 13 erkek 17 kadın hasta bulunuyordu.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Çalışmaya katılan tüm olgularda çalışılan biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri tablo1'de izlenmektedir.

Retinopati saptanmayan kontrol grubundaki diabetes mellituslu hastaların ortalama plazma Lp(a) düzeyi 12,74±6,64 mg/dl iken NDR'li I.grupta 23,75±20,54 mg/dl, PDR'li hastaların oluşturduğu II. grupta 36,91±28,61 mg/dl olarak saptandı (Tablo 1). Lp(a) seviyelerinin, retinopati derecesi şiddetlendikçe, arttığı gözlemlendi (Şekil 1). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında bu farklılığın kontrol grubu ve birinci grup arasında anlamlı (p<0,05), kontrol grubu ve ikinci grup arasında ise ileri derecede anlamlı olduğu saptandı (p<0,001) (tablo 2,3,4).

Plazma fibronektin düzeyleri; kontrol grubunda 0,366±0,09 g/L; I.grupta 0,402±0,07 g/L; II.grupta 0,394±0,08 g/L idi (Şekil 2). Değerler retinopatili I. ve II. grupta daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 2,3,4).

Plazma fibrinojen seviyeleri; retinopatisiz diabetik grupta 307,90±88,63 mg/dl; NDR'li hasta grubunda 362,93±99,57 mg/dl; PDR'li olguların oluşturduğu II. grupta ise 388,53±123,38 mg/dl olarak saptandı (Şekil 3). Kontrol grubu ile diğer iki grup arasındaki değerlendirme, bulunan farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,05) (Tablo 2,3). NDR-PDR gruplarının (1.-2. grup) arasındaki değerlendirme ise düzeylerin PDR'li grupta daha yüksek olmasına karşın, farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı şeklinde idi (p>0,05) (Tablo 4).

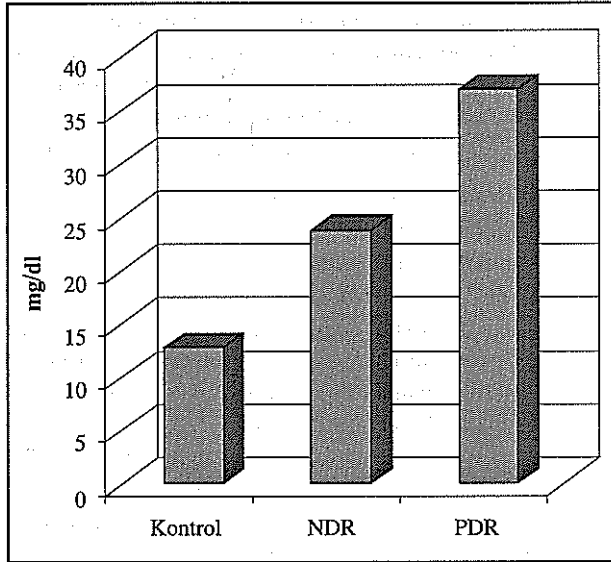
HbA1c % değerleri; kontrol grubunda %6,76±3,55; I.grupta %10,28±3,56; II.grupta % 9,10±4,16 idi. İstatistiksel analizde kontrol grubu-I. grup arasındaki fark ileri düzeyde anlamlı (p<0,001), kontrol grubu-II. grup arasındaki fark ise anlamlı (p<0,05) olarak saptandı. I. ve II. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 2,3,4).

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; serum total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve LDL-kolesterol ortalama değerleri arasındaki farklar, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 2,3,4).

Tablo 1. Tüm gruplarda çalışılan parametreler (Ort.±SD)

	Kontrol (n=30)	I. Grup (n=30)	II. Grup (n=30)
Lp(a) mg/dl	12,74±6,64	23,75±20,54	36,91±28,61
Fibronektin g/L	0,366±0,09	0,402±0,07	0,394±0,08
Fibrinojen mg/dl	307,90±88,63	362,93±99,57	388,53±123,38
HbA <sub>1c</sub> %	6,76±3,55	10,28±3,56	9,10±4,16
T.Kol mg/dl	182,26±42,32	200,43±43,71	197,13±49,00
TG mg/dl	162,43±83,40	164,90±94,31	150,63±92,39
HDL-kol. mg/dl	38,70±7,79	45,06±9,82	42,00±7,46
VLDL-kol. mg/dl	32,40±16,70	32,96±18,78	30,06±18,47
LDL-kol. mg/dl	109,60±36,91	122,36±35,50	125,06±40,21

Şekil 1. Plazma Lp(a) düzeyleri



Yapılan Pearson korelasyon analizinde; plazma Lp(a) düzeyleri ile serum lipid profili, HbA<sub>1c</sub> %, plazma fibrinojen ve fibronektin düzeyleri, hasta yaşı ve diabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Diabetes mellitus, hiperglisemi zemininde, hemoreolojik, oksidatif ve sitotoksik değişiklikler sonucu makro ve mikroanjyopatiye neden olmaktadır. Sıkı glukoz kontrolü ile komplikasyonların ortaya çıkma süresinin uzadığı bilinmekle birlikte, patogeneze hala açığa çıkarılamamış bazı faktörler mevcuttur.

Diabetik retinopati, diabetli hastalarda en sık karşılaşılan kronik komplikasyondur. Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen metabolik, endokrin ve hematolojik sistem bozuklukları sonucunda, retinanın mikrovasküler yapısında meydana gelen multifaktöriyel bir bozulma ile oluştuğu düşünülmektedir (12). Geniş hasta gruplarıyla yapılan kapsamlı çalışmalarda, diabetik retinopati gelişimi ile ilgili en önemli risk faktörünün diabet süresi olduğu düşünülmektedir (13-14). Patogeneze ilgili yapılan değişik ve çok sayıda çalışmaya rağmen hala spekülasyonlar bulunmaktadır.

Lp(a) diğer plazma lipoproteinlerinden oldukça farklıdır. İçerdiği proteinlerden biri, fibrinolitik sistemin bir proenzimi olan plazminojene çok kuvvetli yapısal benzerlik gösteren ve Lp (a)'ya

özgü olup, ona antijenik özellik kazandıran apo (a)'dır. (15) Lp (a) plazminojenin endotelial hücredeki doku plazminojen aktivatörüne geçmesini engeller ve lokal fibrinolizi bastırarak protrombotik durum yaratır. Endotelial hücrelerdeki plazminojen aktivatör inhibitörü l'in Lp (a) ile indüksiyonu da trombogeneze katkıda bulunur (16). Ayrıca apo (a) ve Lp (a)'nın hücre yüzeyindeki plazminojen reseptörüne bağlanmak için plazminojenle yarıştığını gösterilmiştir (17). Bu da endotel yüzeyinde oluştuğu düşünülen potansiyel trombojenik bir olaydır. Lp (a), henüz bilinmeyen nedenlerle arter endotelini geçebilir ve intimada birikebilir. Plazma düzeyleri ile, damar duvarında birikimi arasında açık bir korelasyon saptanmıştır (18). Değişime uğramış Lp (a), intimadaki makrofajlar tarafından alınıp parçalanarak, bunun sonucunda aterosklerotik plağın potansiyel öncülleri olan köpük hücreleri oluşmaktadır. Böylelikle, Lp (a) nın aterojenik ve trombojenik potansiyelleri hem hücre zarı yüzeyi hem de arteryel intima düzeyindeki olayların karşılıklı etkileşimiyle gelişir (16). Birçok epidemiyolojik çalışmada Lp(a)'nın aterosklerotik vasküler hastalık için bağımsız bir genetik risk faktörü olduğu belirtilmiş ve plazma Lp (a) konsantrasyonları ile prematür myokard enfarktüsü arasında pozitif bir ilgi saptanmıştır (19-20).

Çalışmamızda, plazma Lp(a) düzeylerini, retinopati gelişmeyen hastalardan oluşan kontrol grubuna göre, birinci grupta anlamlı olarak daha yüksek bulduk ( $p<0,05$ ); kontrol grubu ve ikinci grup arası karşılaştırmada ise fark ileri düzeyde anlamlı olarak saptandı ( $p<0,001$ ). Yaptığımız korelasyon analizinde hasta yaşı ve diabet süresi, serum lipid profili, HbA<sub>1c</sub> %, plazma fibrinojen ve fibronektin düzeyleri ile Lp(a) seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi ( $p>0,05$ ). Yapılan çeşitli çalışmalar (21-26) bizi doğrular niteliktedir. Bu kapsamda;

**Tablo 2. Kontrol ve Grup I düzeylerinin karşılaştırılması**

	Kontrol (n=30)	I. Grup (n=30)	p
Lp(a) mg/dl	12,74±6,64	23,75±20,54*	p<0,05
Fibronektin g/L	0,366±0,09	0,402±0,07	p>0,05
Fibrinojen mg/dl	307,90±88,63	362,93±99,57*	p<0,05
HbA <sub>1c</sub> %	6,76±3,55	10,28±3,56**	p<0,001
T.Kol mg/dl	182,26±42,32	200,43±43,71	p>0,05
TG mg/dl	162,43±83,40	164,90±94,31	p>0,05
HDL-kol. mg/dl	38,70±7,79	45,06±9,82	p>0,05
VLDL-kol. mg/dl	32,40±16,70	32,96±18,78	p>0,05
LDL-kol. mg/dl	109,60±36,91	122,36±35,50	p>0,05

**Tablo 3. Kontrol grubu ve Grup II düzeylerinin karşılaştırılması**

	Kontrol (n=30)	II. Grup (n=30)	p
Lp(a) mg/dl	12,74±6,64	36,91±28,61**	p<0,001
Fibronektin g/L	0,366±0,09	0,394±0,08	p>0,05
Fibrinojen mg/dl	307,90±88,63	388,53±123,38*	p<0,05
HbA <sub>1c</sub> %	6,76±3,55	9,10±4,16*	p<0,05
T. Kol mg/dl	182,26±42,32	197,13±49,00	p>0,05
TG mg/dl	162,43±83,40	150,63±92,39	p>0,05
HDL-kol. mg/dl	38,70±7,79	42,00±7,46	p>0,05
VLDL-kol. mg/dl	32,40±16,70	30,06±18,47	p>0,05
LDL-kol. mg/dl	109,60±36,91	125,06±40,21	p>0,05

Maioli ve ark. diabet süresi, HbA<sub>1c</sub> % ve serum lipid düzeyi benzer olan diabetiklerde, retinopati saptanmayanlara göre aktif retinopatili hastalarda anlamlı derecede yüksek Lp(a) düzeylerinin varlığını rapor etmişler ve bunun şiddetli retinopati gelişiminin bir göstergesi olabileceğini savunmuşlardır (21).

Heesen ve ark.'nın tip2 diabetli 194 hastayı kapsayan çalışmalarında, yüksek serum Lp(a) düzeyleriyle preproliferatif retinopati mevcudiyeti arasındaki birlikten söz edilmektedir (22). Kim ve ark. 412 tip2 diabetik hasta ile yaptıkları çalışmada, proliferatif diabetik retinopatili grupta, retinopatisiz ve nonproliferatif diabetik retinopatili olgulara göre, serum Lp(a) düzeylerini daha yüksek bulmuşlar ve bağımsız bir değişken olarak proliferatif retinopati ile birlikten gösterdiğini belirtmişlerdir (23). Oktay ve ark. retinopatisiz diabetiklere göre, re-

tinopati gelişmiş hasta grubunda yüksek Lp(a) düzeyleri saptadıklarını bildirmişlerdir (24). Bizim verilerimize benzer şekilde, serum lipid düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmayan ve Lp(a) ile serum lipid konsantrasyonları arasında ilişki bulunmayan birçok çalışmada da, plazma Lp(a) seviyeleri preproliferatif/proliferatif retinopatili grupta anlamlı derecede yüksek saptanmış ve yüksek Lp(a) konsantrasyonunun şiddetli retinopati gelişiminde bir rolü olabileceği savunulmuştur (25-26). Öte yandan, Ergin ve arkadaşları ise, retinopati gelişmiş tip2 diabetli hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre, plazma Lp(a) düzeylerinde anlamlı bir artış bulunmadığını belirtmişlerdir (27).

Çalışmamızda, her üç gruptaki olguların ortalama serum lipid değerleri arasında anlamlı bir fark saptamadık (p>0,05). Bu verilerimiz, diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (21,27-28). Dornan ve ark. ise, proliferatif retinopatili hastalarda serum total kolesterol düzeylerini, retinopatisiz ve hafif non proliferatif retinopatili olgulara göre daha yüksek bulmuşlardır (29).

Ortalama HbA<sub>1c</sub> % değerlerini, retinopatisiz kontrol grubuna göre, birinci ve ikinci grupta anlamlı olarak yüksek bulduk (sırasıyla; p<0,01 / p<0,05). Ancak Lp(a) ile aralarında bir korelasyon mevcut değildi (p>0,05). Yüksek HbA<sub>1c</sub> % düzeylerine sahip tip2 diabetli hastalarla yapılan çalışmalarda, metabolik kontrolün iyileştirilmesi ile birlikte serum lipid ve HbA<sub>1c</sub> % değerlerindeki anlamlı düşmelere karşın, Lp(a) seviyelerinde önemli bir değişimin olmadığı bildirilmektedir.(30) Öte yandan, kötü metabolik

kontrollü (HbA<sub>1c</sub> % >8) diabetiklerde, Lp(a) seviyelerinin arttığını bildiren yayınlar da mevcuttur (31).

Fibronektin (Fn), plazma ve vücut sıvılarında, hücre yüzeylerinde, bazal membranlarda ve ekstrasellüler matrikste yaygın bir şekilde bulunan bir glikoproteindir. Ekstrasellüler matriksin majör komponentlerinden birisidir; hücre adezyonu, migrasyon gibi birçok süreçte önemli fonksiyonel işlevi vardır, hücre yüzeyinde bulunan integrinler aracılığıyla, hücre içi haberleşmeyi aktive eder (32). Fn'in birbirleri ile yakın ilişkili iki çeşidi vardır 1.) Doku Fn'ni: Ekstrasellüler matriksin önemli bir komponentidir, çok çeşitli hücre tipleri tarafından lokal olarak üretilir. Retina pigment epitel hücrelerinin de Fn ürettiği bilinmektedir (33). Plazmadaki Fn konsantrasyonunun da %1-2'sini oluşturduğu saptanmıştır (2). Plazma Fn'i: Esas olarak hepatositler tarafından üretilir,

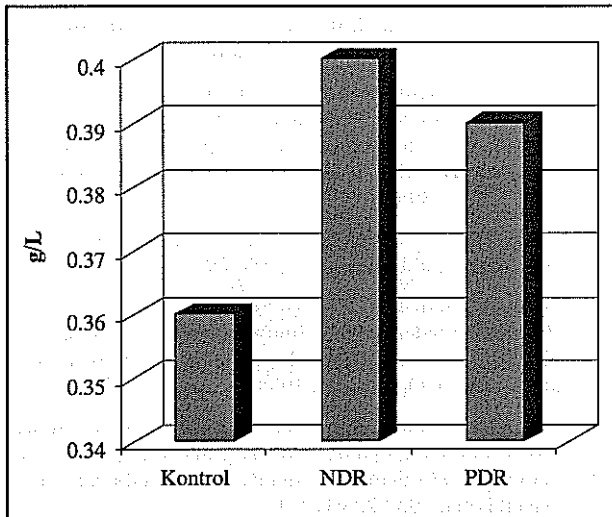
Tablo 4. Grup II ve Grup III düzeylerinin karşılaştırılması

	2.Grup (n=30)	3.Grup (n=30)	p
Lp(a) mg/dl	23,75±20,54	36,91±28,61*	p<0,05
Fibronektin g/L	0,402±0,07	0,394±0,08	p>0,05
Fibrinojen mg/dl	362,93±99,57	388,53±123,38	p>0,05
HbA <sub>1c</sub> %	10,28±3,56	9,10±4,16	p>0,05
T. Kol mg/dl	200,43±43,71	197,13±49,00	p>0,05
TG mg/dl	164,90±94,31	150,63±92,39	p>0,05
HDL-kol. mg/dl	45,06±9,82	42,00±7,46	p>0,05
VLDL-kol. mg/dl	32,96±18,78	30,06±18,47	p>0,05
LDL-kol. mg/dl	122,36±35,50	125,06±40,21	p>0,05

çeşitli vücut sıvılarında da bulunabilir. Diabetik mikroanjiopatinin karakteristik lezyonu olan bazal membran kalınlaşmasının başlaması ve ilerlemesinde, vasküler endotel hücrelerinde fibronektin sentezinin artmasının anahtar role sahip olduğu savunulmaktadır (34). Ek olarak, retinanın proliferatif patolojilerinde (PDR=Proliferatif Diabetik Retinopati ve PVR=Proliferatif Vitreoretinopati) hücrelerin migrasyon ve proliferasyonlarında ve anjiogeneziste önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (8,9).

Çalışmamızda, plazma fibronektin düzeylerini diabetik retinopatili olgulardan oluşan birinci ve ikinci grupta, retinopatisiz diabetik hastalardan oluşan kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptadık, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Şekil 2. Plazma Fibronektin düzeyleri

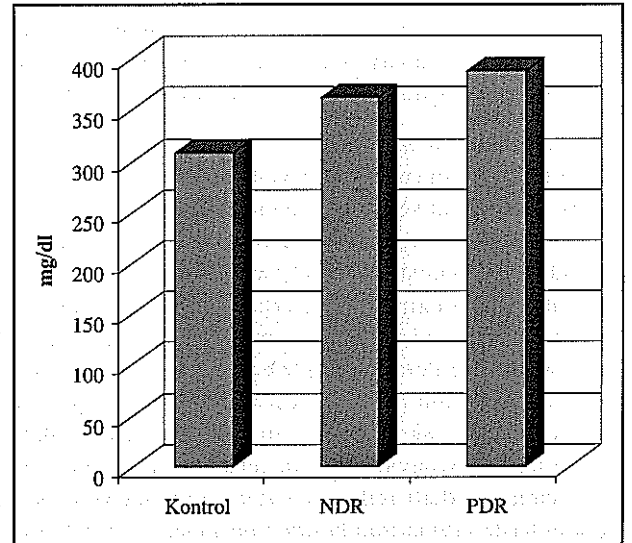


Bizim bulgularımıza benzer olarak, Lamberton ve ark. yaptıkları çalışmada, retinopatili ve retinopatisiz diabetik hastalarda ve sağlıklı olgulardan oluşan kontrol grubunda plazma fibronektin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlar ve plazma fibronektininin diabetik mikrovasküler hastalık patogenezinde primer bir rol oynamadığını belirtmişlerdir (35).

Kanters ve ark. son zamanlarda yaptıkları bir çalışmada, plazma fibronektin konsantrasyonunun yaklaşık %1'ini oluşturan hücresel fibronektin düzeylerini diabetik retinopatili hastalarda anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve bunun, diabetik anjiopatide endotel hücre aktivasyonunun göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (36). Ohsato ve ark., PDR ve PVR'li hastalardan pars plana vitrektomi sırasında aldıkları epiretinal membranların immunohistokimyasal

incelemesinde, hücresel fibronektinin en önemli komponent olduğunu saptamışlar ve lokal olarak üretilen hücresel fibronektinin retinanın proliferatif patolojilerinde hücre proliferasyon ve migrasyon sürecine katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (37). Diğer immunohistokimyasal çalışmalarda, PDR membranlarının oluşumunda hem lokal olarak üretilen hücresel fibronektin, hemde kan-retina bariyerinin yıkılmasıyla vitreus içine giren plazma fibronektininin önemli rol oynadığı belirtilmektedir (38). Bizim bulgularımızı yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla birleştirdiğimizde, plazma fibronektin düzeylerinin proliferatif diabetik retinopati gelişiminde önemli bir role sahip olmadığını, ancak retinanın proliferatif patolojilerinde lokal olarak üretilen hücresel fibronektinin ve kan-retina bariyerinin yıkılmasına bağlı

Şekil 3. Plazma Fibrinojen düzeyleri



olarak vitreus içerisine geçen plazma fibronektininin patogenetik değeri olabileceğini düşünüyoruz.

Fibrinojen; solubl bir plazma glikoproteinidir, trombinin proteolitik etkisi sonucu, fibrin monomerleri üretilir ve çözünmeyen fibrin pıhtısı oluşturmalarına neden olan bağlayıcı bölgelerin açığa çıkmasını sağlar. Tip 2 diabetik hastalarda yapılan bir çalışmada, yüksek plazma fibrinojen seviyelerine bağlı artan damar içi basıncın retinopati gelişiminde rol oynayabileceği savunulmuştur (39). Bir başka çalışmada ise, kan hiperkoagülabilitesinin diabetik mikrovasküler komplikasyonları hızlandırabileceği savunularak, plazma fibrinojen düzeylerinin retinopati gelişen tip2 diabetiklerde bağımsız bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (10).

Çalışmamızda, plazma fibrinojen düzeylerini retinopati birinci ve ikinci grupta, retinopatisiz kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptadık ( $p<0,05$ ). Birinci ve ikinci grupta ortalama değerler arasındaki fark ise anlamlı değildi ( $p>0,05$ ), ancak korelasyon mevcuttu ( $p<0,05$ ).

Fujisawa ve ark.'nın 294 tip2 diabetli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, plazma fibrinojen seviyeleri proliferatif ve hafif non proliferatif retinopati hastalarda retinopatisiz diabetiklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (40). Diğer bir çalışmada da, sağlıklı kontrol grubuna göre, PDR ve NDR'li diabetiklerden oluşan grupta anlamlı olarak yüksek fibrinojen seviyelerinin varlığı saptanmış ve hemoreolojik faktörlerin retinopati gelişimindeki önemine işaret edilmiştir (41). Geniş hasta gruplarıyla Tip1 diabetiklerde yapılan çeşitli çalışmalarda da benzer sonuçlara varılmıştır (42).

Bu veriler bize, yüksek fibrinojen düzeylerine bağlı olarak kan viskozitesinin ve damar içi basıncın artmasının retina dolaşımında yavaşlamaya ve lokal hipoksemiye yol açacağını, dolayısıyla retinopati gelişimi ve ilerlemesini kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir.

Diabetik retinopatinin karmaşık patogeneğinde aydınlatılması gereken pek çok nokta mevcuttur. Plazma Lp(a), fibronektin ve fibrinojen düzeylerinin diabetik retinopati ile ilişkisini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmada, retinopatisi olan tip2 diabet hastalarında plazma Lp(a) ve fibrinojen seviyelerinin, retinopati gelişmiş diabetiklere göre, anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Verilerimiz, yüksek plazma Lp(a) ve fibrinojen düzeylerinin retina kapillerlerinde tıkanmaya yol açarak ve kan viskozitesini artırarak retinopati gelişiminde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, şiddetli mikrovasküler komplikasyon riski taşıyan hasta gruplarının belirlenmesinde, plazma Lp(a)

ve fibrinojen seviyelerinin değerlendirilmesi gerektiğine inanıyoruz. Bu olası ilişkinin anlaşılmasına yönelik olarak daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu da açıktır.

## KAYNAKLAR

1. Olk RJ: Diabetic retinopathy. In Yanuzzi LA (ed): Laser photocoagulation of the macula. JB Lippincott, Philadelphia, 1989;67
2. Early treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Results from the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Ophthalmology. 1991;98(suppl):739-840
3. Frank RN: Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. In Ryan SJ(ed): Retina. The CV Mosby Co, St Louis, 1995:1243-76
4. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86
5. Klein R, Moss SE, Klein BE, et al: Relation of ocular and systemic factors to survival in diabetes. Arch Intern Med. 1989;149:266-72
6. Genest J, Jenner JL, McNamara JR: Prevalence of lipoprotein(a) excess in coronary artery disease. Am J Cardiol 1991;67:1039-45
7. Sandholzer C, Saha N, Kark JD: Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease: a study of six populations. Arterioscler Thromb 1992;12:1214-26
8. Casaroli Marano RP, Vilaro S: The role of fibronectin, laminin and their receptors on cellular adhesion in proliferative vitreoretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:2791-803
9. Grant MB, Caballero S, Bush DM, Spoerri PE: Fibronectin fragments modulate human retinal capillary cell proliferation and migration. Diabetes 1998;47:1335-40
10. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakawa F: Elevation of fibrinogen and thrombin-antithrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus patients with retinopathy and nephropathy. J Diabetes Complications. 2000;14:121-26
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report No 10: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs- an extension of the modified Airlie House classification. Ophthalmology 1991; 98:786-806
12. Frank RN: On the pathogenesis of the diabetic retinopathy. Ophthalmology 1991;98:586-89
13. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIV.Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994 ;112:1217-28
14. West KM, Ahuja MMS, Bennet PH, et al: Interrelationships of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3583 diabetic patients: A multinational study. Diabetologia. 1982;22:412-20

15. Albers JJ, Taggart H, Applebaum-Bowden D, et al: The unique lipoprotein(a): Properties and immunochemical measurement. *Clin Chem.* 1990; 36:2019-26
16. Scott J: Lipoprotein (a): trombotic and atherogenic. *BMJ.* 1991;303:663-4
17. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL: Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and it's potential role in atherosclerosis. *Nature.* 1989;339:303-5
18. Rath M, Niendorf A, Reblin T, et al: Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis.* 1989;9:579-92
19. Hoefler G, Harmoncourt F, Paschke E, et al: Lipoprotein(a) a risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis.* 1988;8:398-401
20. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, et al: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *Br Med J.* 1990;301:1248-251
21. Maioli M, Tonolo G, Pacifico A. et al: Raised serum apolipoprotein(a) in active diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 1993;36:88-90
22. Heesen BJ, Wolffenbuttel BHR, Leurs PB, Sels JPJE, et al: Lipoprotein(a) levels in relation to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes. *European J Clin Invest.* 1993;23:580-4
23. Kim CH, Park HJ, Park JY, Hong SK: High serum lipoprotein(a) levels in Korean type2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1998;21:2149-51
24. Oktay F, Yararcan M, Ateş Y, ve ark: Tip II diabetli olgularda serum Lipoprotein(a) düzeyleri ile diabetik retinopati arasındaki ilişki. *MN Oftalmoloji.* 1999;6:141-44
25. Morisaki N, Yokote K, Tashiro J, Inadera H, et al: Lipoprotein(a) is a risk factor for for diabetic retinopathy in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:965-7
26. Onuma T, Kikuchi T, Shimura M, Tsutsui M, et al: Lipoprotein(a) as an independent risk factor for diabetic retinopathy in male patients in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med.* 1994;173:209-16
27. Ergin A, Bayraktar MZ, Yılmaz M, Kısa Ü: Tip II Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Lipid Seviyeleri. *T oft Gaz.* 2001;31:423-28
28. Agardh CD, Agardh E, Bauer B, Nilsson-Ehle P: Plasma lipids and lipoproteins in diabetics with and without proliferative retinopathy. *Acta Med Scand.* 1988;223:165-9
29. Dornan TL, Carter RD, Bron AJ, Turner RC, Mann JI: Low density lipoprotein cholesterol: an association with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 1982;22:167-70
30. Haffner SM, Tuttle KR, Rainwater DL: Lack of change of lipoprotein(a) concentration with improved glycemic control. *Metabolism: Clin. Exp.* 1992;41:116-120
31. Ramirez LC, Arauz -Pacheco C, Lackner C: Lipoprotein(a) levels in diabetes mellitus: relationship to metabolic control. *Ann. Int. Med.* 1992;117:42-47
32. Tamura K, Chen YE, Iwasaka ML, et al: Molecular mechanisms of fibronectin gene activation by cyclic stretch in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2000;275:34619-627
33. Yamakawa R, Shirakawa H, Okada H, et al: Retina pigment epithelial cells produce fibronectin. *Ophthalmic Res* 1987;19:338-43
34. Ayo SH, Radnik RA, Garoni JA, et al: High glucose causes an increase in extracellular matrix proteins in cultured mesangial cells. *Am J Pathol.* 1990;136:1339-348
35. Lamberton RP, Goodman AD, Kassoff A, et al: Von Willebrand factor (VIII R:Ag), fibronectin, and insulin like growth factors I and II in diabetic retinopathy and nephropathy. *Diabetes.* 1998;47:1335-40
36. Kanters S, Banga JD, Algra A, et al: Plasma levels of cellular fibronectin in diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:323-27
37. Ohsato M, Shiga S, Kato H, Hayashi H, Oshima K: Immunohistochemical study of cellular fibronectin in preretinal membranes. *Retina.* 1994;14:430-34
38. Hiscott P, Waller HA, Grierson I, Butler MG, Scott DL: The extracellular matrix of reparative tissue in the vitreous: fibronectin production in proliferative diabetic retinopathy membranes. *Eye.* 1993;7(Pt2):288-92
39. Kostraba JN, Klein R, Dorman JS, Becker DJ, et al: The epidemiology of diabetes complications study. IV. Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol* 1991;133:381-91
40. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, et al: Association of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy, and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy, in type2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16:522-6
41. Vekasi J, Marton ZS, Kesmarky G, et al: Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2001;24:59-64
42. Sjolje AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, et al: Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complication Study. *Ophthalmology;* 1997;104:252-60