

# Proliferatif Retinopatili Diyabetik Hastalarda Plazma ve Vitreus Homosistein Düzeyleri\*

## Plasma and Vitreous Homocysteine Levels in Type 2 Diabetic Patients with Proliferative Retinopathy

Erdinç AYDIN<sup>1</sup>, Şemsettin ŞAHİN<sup>2</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda plazma ve vitreus homosistein (Hcy) seviyelerinin diyabetik olmayan olgular ile karşılaştırılması için incelemek.

**Gereç ve Yöntem:** Plazma ve vitreus örnekleri vitreoretinal cerrahi esnasında Tip 2 diyabetli proliferatif retinopatili olan 16 hastadan ve 13 diyabeti olmayan oküler hastalıklı olgulardan alındı. Hcy düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografi ile belirlendi.

**Bulgular:** Vitreus ve plazma Hcy düzeyleri diyabetik grupta (ortanca; minimum-maksimum), 1.4 (0.25-4.3), 19.55 (1.8-39.8) mol/L kontrol grupta vitreus ve plazma Hcy seviyeleri 1.8 (0.1-3); 4 (2-17.2) mol/L idi. Plazma Hcy düzeyleri diyabetik grupta kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.004$ ). Diyabetik grupta vitreus ve plazma Hcy konsantrasyonları arası pozitif belirgin bir korelasyon mevcuttu (Spearman's,  $\rho=0.487$ ;  $p=0.056$ ).

**Sonuç:** Plazma Hcy seviyesi PDR'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksekti. Diyabetik ve kontrol gruplarının vitreus Hcy seviyeleri arasında farklılık olmaması kan-retina bariyerinin ileri düzeyde bozulmamasına bağlı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik retinopati, homosistein, plazma, vitreus.

### ABSTRACT

**Purpose:** To investigate comparatively plasma and vitreous homosistein (Hcy) levels between the patients with proliferative diabetic retinopathy and the patients with nonproliferative ocular disease.

**Material and Methods:** Plasma and vitreous samples were obtained simultaneously at the time of vitreoretinal surgery from 16 type 2 diabetic patients with proliferative retinopathy and 13 nondiabetic patients with nonproliferative ocular diseases. Hcy levels were determined by high-performance liquid chromatography.

**Results:** The vitreous and plasma Hcy concentrations for the diabetic group were (median;range) 1.4 mol/L (0.25-4.3) and 19.55 mol/L (1.8-39.8), respectively. The vitreous and plasma Hcy concentrations for the control group were (median; range) 1.8 mol/L (0.1-3) and 4 mol/L (2-17.2), respectively. Plasma Hcy concentrations for the diabetic group were significantly higher than those for the control group ( $p=0.004$ ). A remarkable positive correlation between vitreous and plasma Hcy concentrations was present only for the diabetic group (Spearman's,  $\rho=0.487$ ;  $p=0.056$ ).

**Conclusion:** Plasma Hcy levels in the patients with PDR were higher than control group. There was no difference of Hcy levels between diabetic and control groups probably due to no severe breakdown of the blood-retina barrier.

**Key Words:** Diabetic retinopathy, homosistein, plazma, vitreus.

\* Bu çalışma TOD 45. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

- I- M.D. Associate Professor, OSM Ortadoğu Hospital, Eye Clinic, Şanlıurfa/TURKEY
- II- M.D. Associate Professor, Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Tokat/TURKEY  
AYDIN E., erdincaydin@yahoo.com
- M.D. Associate Professor, Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Tokat/TURKEY  
ŞAHİN Ş., ssahin@gop.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 25.10.2011

Kabul Tarihi - Accepted: 07.02.2012

Ret-Vit 2012;20:41-44

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Erdinç AYDIN

OSM Ortadoğu Hospital, Eye Clinic, Şanlıurfa/TURKEY

Phone: +90 414 312 59 06

E-Mail: erdincaydin@yahoo.com

## GİRİŞ

Diyabetik retinopati, Avrupa ülkelerinde kalıcı görme kaybına sebep olan en önemli 3 hastalıktan birisidir. Son çalışmalarda vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) retinal anjiyogenesisde primer mediyatör olduğu bildirilmiştir. Retina pigment epiteli (RPE) kültür hücrelerinde yapılan çalışmalarda homosistein (Hcy) VEGF ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Hcy doğal olarak sülfür içeren aminoasit olup, metionin metabolizması sonrası ortaya çıkar. Yüksek hcy plazma seviyesi artmış makrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkları insidansı ile ilişkilidir.<sup>2,3</sup> Artmış plazma hcy konsantrasyonları ile makrovasküler hastalıklarda ve diyabetik nefropati<sup>4,5</sup> ve retinopati<sup>5-7</sup> gibi mikrovasküler hastalıklar arasında ilişki rapor edilmiştir.

Bu çalışmamızda amaç proliferatif diyabetik retinopati olgularda plazma ve vitreus hcy düzeylerini retinopatisi olmayan olgular ile karşılaştırmalı incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Göz Hastalıkları Kliniğinde Haziran 2007-Ocak 2009 tarihleri arasında pars plana vitrektomi (PPV) uygulanan 29 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyon Kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Yirmi ve 23 G pars plana vitrektomi ile opere edilen 16 diyabetik hasta (6 erkek 10 kadın) ve diyabeti olmayan 13 hastada (8 erkek 5 kadın) çalışmaya edildi. Tüm olguların hiperhomosisteinemia, sistemik hipertansiyon, periferik ya da koroner arter hastalığı, serebrovasküler bozuklukları, ilaç, sigara kullanımı detaylı olarak kaydedildi.

Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalığı, neoplastik hastalığı, böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği, vitamin alımı, homosistein düzeylerini etkilen ilaç kullanımı, retinal vasküler hastalığı ve anterior iskemik optik nöropatili olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Yaş ortancaları (minimum-maksimum) diyabetik grupta 57 (52-65) kontrol grubundaydı 56 (50-66). Bilinen diyabet süresi (ortanca; minimum-maksimum) 14 (10-18) yıl olarak bulundu.

Diyabetik gruptaki olgular traksiyonel retina dekolmanı (TRD), kontrol grubundaki olgular (yırtıklı retina dekolmanı) YRD (n=11) ve nükleus drop (n=2) tanısı ile takip edilmekteydi. Daha önce lazer fotokoagülasyon tedavisi almış olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Böbrek fonksiyonları bozulmuş olgular (kreatinin> 5 mg/dl) çalışma dışı bırakıldı. Dilue olmamış vitreus örneği (0.2-0.4 ml) santral vitreustan 20 G/23G vitrektomiden, infüzyon sıvısı kapalı iken aspire edilmiştir.

Alınan örnekler hızlı bir şekilde laboratuvarında santrifüj edilerek plazması ayrılmış ve -80°C de çalışılncaya kadar dondurularak depolanmıştır.

Plazma ve vitreus Hcy seviyeleri randomize kör olarak yüksek performanslı sıvı kromatografi floresans tespit yöntemi ile a Recipe Chemicals Instruments kit (GmbH, Germany) kullanılarak incelenmiştir. Vitreus sıvısında hemoglobin tespit edilen örnekler değerlendirme dışı bırakıldı.

**İstatistiksel Değerlendirme:** İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences programı (Version 15.0) for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL) ile gerçekleştirildi. Gruplar arası Hcy seviyelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Vitreus ve plazma Hcy arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analizi uygulandı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

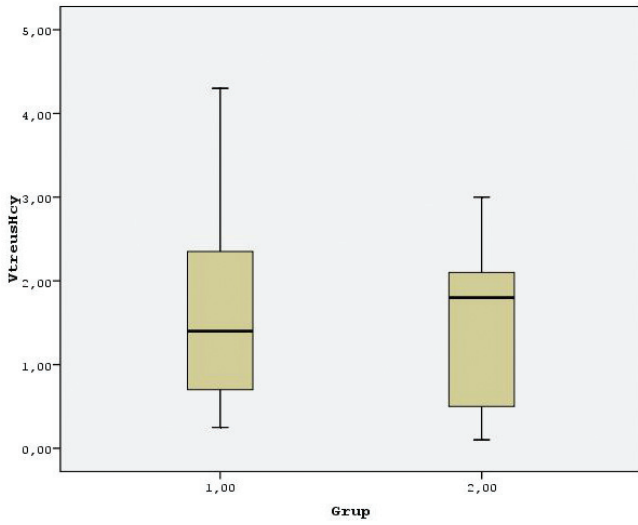
Vitreus ve plazma Hcy seviyeleri diyabetik grupta sırasıyla ortanca (minimum-maksimum) 1.4 (0.25-4.3), 19.55 (1.8-39.8) mol/L, kontrol grupta 1.8 (0.1-3); 4 (2-17.2) mol/L idi. Diyabetik grupta vitreus ve plazma seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p=0.785; p=0.004), (Grafik 1).

Diyabetik olguların vitreus Hcy seviyeleri ile plazma Hcy seviyeleri pozitif belirgin korelasyon göstermekteydi (Spearman's, rho=0.487; p=0.056). Kontrol grubunda ise vitreus ve plazma düzeyleri arasında negatif zayıf bir korelasyon vardı (Spearman's rho=-0.350; p=0.241).

**Tablo:** Demografik özellikler.

Gruplar	PDR	Kontrol	P
Yaş† (yıl)	57 (52-65)	56 (50-66)	0.479
Diyabet süresi † (yıl)	14 (10-18)		
Cerrahi Endikasyon	TRD (16)	RD (11), HD (2)	

†: Ortanca (minimum-maksimum) şeklinde belirtilmiştir.



**Grafik 1:** Diyabetik ve kontrol grubunda vitreus hcy seviyelerinin Boxplot sunumu.

## TARTIŞMA

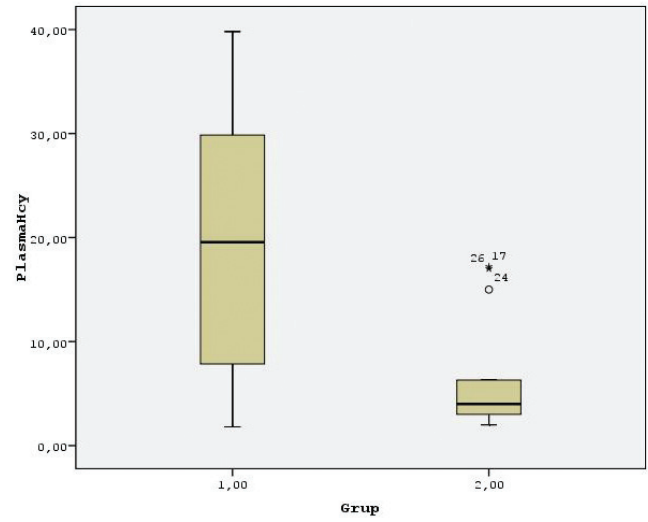
Hiperhomosisteinemi ile ilgili olarak bazı biyolojik mekanizmalar tanımlanmıştır, bunlar; Homosisteinemi ile ilgili olarak endotelial hücre hasarı<sup>8</sup>, vasküler fonksiyon kaybı<sup>9</sup>, trombozsis<sup>10</sup> gibi bazı biyolojik mekanizmalar tanımlanmıştır. Ancak bu mekanizmalar Hcy'nin Yaşa Bağlı Makula Dejeneransı (YBMD) ve Diyabetik Retinopati (DR) deki rolünü tam olarak açıklamamaktadır.<sup>11,12</sup>

Roybal ve ark.,<sup>1</sup> deneysel çalışmasında Hcy nin VEGF ekspresyonunu uyardığını saptamıştır. Kısa dönem hiperhomosisteinemini rat retinalarında VEGF de artışa neden olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Hcy'nin YBD ve DR nin etyopatogenezindeki rolü VEGF üzerindeki uyarıcı etkisi ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda diyabetik hastalardan alınan plazma örneklerinde diyabeti olmayan hastalara göre Hcy düzeyleri daha yüksekti. Diyabetik hastalarda Hcy vitreus konsantrasyonları diyabetik olmayan gruba göre yüksek olmasına rağmen istatistikî fark yoktu. Ndrepepe ve ark.,<sup>14</sup> çalışmasında da diyabetik hastaların plazmasında kontrol grubu hastalarından daha yüksek konsantrasyonda Hcy saptanmıştır.

Aydemir ve ark.,<sup>15</sup> çalışmasında PDR si olan tip 2 diyabetli hastalarda hem vitreus hem de plazma Hcy düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Çalışmamızda diyabetik hastalar ile kontrol grubu hastaları arasında vitreus Hcy konsantrasyonları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamaması, diyabetik grupta kan retina bariyerindeki bozulmanın derecesi ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz.

Olgularımızda bilinen diyabet sürelerinin kısalığı ve daha önce lazer tedavisi uygulanmamış olması kan retina bariyerindeki bozulma derecesini ve dolayısıyla sonucu etkilemiş olabilir.



**Grafik 2:** Diyabetik ve kontrol grubunda plazma hcy seviyelerinin Boxplot sunumu.

Bazı çalışmalarda lazer tedavisi sonrasında, pigment epitel hasarı ile birlikte retinaya pigment migrasyonu, iç ve dış nükleer tabakalarda atrofi olduğu gösterilmiştir.<sup>16,17</sup> Gülecek ve ark.,<sup>18</sup> argon lazer fotokoagülasyonun etkilerini araştırmak için yaptıkları deneysel çalışmanın histopatolojik incelemesinde, fotokoagülasyonun retinanın tüm katlarında harabiyet oluşturduğu belirlenmiştir. Retinanın tüm tabakalarını etkileyen lazer fotokoagülasyon, kan-retina ve retina pigment epiteli bariyerlerinin bozulmasına yol açarak vitreus Hcy düzeylerinde artışa neden olabilir.

Sonuç olarak, diyabetik hastaların plazma ve vitreuslarında Hcy düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı, bu artışın plazma için anlamlı olduğu izlendi. Daha geniş serilerde ve farklı diyabetik retinopati derecelerinde çok faktörlü karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Roybal CN, Yang S, Sun CW, et al. Homocysteine increases the expression of vascular endothelial growth factor by a mechanism involving endoplasmic reticulum stress and transcriptionfactor ATF4. *J Biol Chem* 2004;279:14844-52.
2. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:133-8.
3. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
4. Buyschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, et al. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2000;23:1816-22.
5. Looker HC, Fagot-Campagna A, Gunter EW, et al. Homocysteine as a risk factor for nephropathy and retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:766-72.

6. Vaccaro O, Perna AF, Mancini FP, et al. Plasma homocysteine and its determinants in diabetic retinopathy. *DiabetesCare* 2000;23:1026-1027.
7. Vaccaro O, Perna AF, Mancini FP, et al. Plasma homocysteine and microvascular complications in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:297-304.
8. Wang H, Yoshizumi M, Lai K, et al. Inhibition of growth and p21ras methylation in vascular endothelial cells by homocysteine but not cysteine. *J Biol Chem* 1997;272:25380-5.
9. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996;98:24-9.
10. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996;98:5-7.
11. Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R, et al. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 2004;137:84-9.
12. Kamburoglu G, Gumus K, Kadayifcilar S, et al. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:565-9.
13. Lee I, Lee H, Kim JM, et al. Short-term hyperhomocysteinemia-induced oxidative stress activates retinal glial cells and increases vascular endothelial growth factor expression in rat retina. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007;71:1203-10.
14. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun, et al. Circulating homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:66-73.
15. Aydemir O, Türkçüoğlu P, Güler M, et al. Plasma and vitreous homocysteine concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2008;28:741-3.
16. Apple DJ, Wyhinny GJ, Goldberg MF et al. Experimental argon laser photocoagulation. I. Effects on retinal nerve fiber layer. *Arch Ophthalmol* 1976; 94:137-44.
17. Mizukawa A, Okisaka S, Jing LG. Histopathological study on the monkey retina and choroid by diode laser endophotocoagulation. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1991;95:114-22.
18. Gülecek O, Özertürk Y, Örgüç Y. ark. Tavşanlarda argon laser ile panretinal fotokoagulyasyon (Histopatolojik bir inceleme). *Türk Patoloji Dergisi* 1988;4:7-10.