

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DIYABETİK RETİNOPATİ TANISI OLAN HASTALARIN SERUM
MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN (MBL) DÜZEYLERİNİN
KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fatih KAYA

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2022



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK RETİNOPATİ TANISI OLAN HASTALARIN SERUM
MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN (MBL) DÜZEYLERİNİN
KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Fatih KAYA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Alper GÜNEŞ

TOKAT

2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime katkıda bulunan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Helin Deniz Demir'e,

Tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Alper Güneş'e,

Diğer hocalarım Doç. Dr. Sait Alim'e, Doç. Dr. Raşit Kılıç'a, ve Dr. Öğr. Üyesi Şerife Gülhan Konuk'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Tezimi hazırlamamda yardımcı olan servis ve ameliyathane çalışanlarına,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dt. Büşra Oruç'a,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

FATİH KAYA

ÖZET

DİYABETİK RETİNOPATİ TANISI OLAN HASTALARIN SERUM MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN (MBL) DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Diyabetik retinopatisi olan hastaların ve diyabet hastalığı olmayan kontrol grubunun serum MBL düzeylerinin karşılaştırılması

Gereç-Yöntem: Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmamıza diyabetik retinopatisi olan 240 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 240 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan diyabetik retinopatisi olan hastalar, proliferatif diyabetik retinopati (PDRP) grubu ve nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDRP) grubu şeklinde 2 alt gruba ayrılmıştır. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda ELİZA yöntemi ile hasta ve kontrol gruplarının serum MBL düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Kontrol grubunun serum MBL düzeyleri ortalaması $256,776 \pm 126,979$ pg/ml dir. PDRP grubu ve NPDRP grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunmuştur (sırası ile $p=0,000$ ve $p=0,005$). PDRP grubu ile NPDRP grubu arasında da istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunmuştur ($p=0,000$).

Sonuçlar: Diyabetik retinopatisi olan hastalarının serum MBL düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı seviyede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca proliferatif retinopatisi olan hastaların da serum MBL düzeyleri, nonproliferatif retinopatisi olan hastalardan anlamlı seviyede daha yüksek bulunmuştur. Bu artışın retinopatinin şiddeti ile ilişkili olabileceğini ve retinopatinin etiopatogenezinde rol alabilecek faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, inflamasyon, mannoz bağlayan lektin

ABSTRACT

COMPARISON OF SERUM MANNOSE-BINDING LECTIN (MBL) LEVELS OF PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY WITH THE CONTROL GROUP

Aim: Comparison of serum MBL levels of patients with diabetic retinopathy and control group without diabetes

Materials-Methods: Our study was carried out in Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology. 240 patients with diabetic retinopathy and 240 healthy individuals who were similar in terms of age and gender were included in our study. Patients with diabetic retinopathy included in study were divided into 2 subgroups as proliferative diabetic retinopathy (PDRP) group and nonproliferative diabetic retinopathy (NPDRP) group. Serum MBL levels of patient and control groups were measured with ELISA method in Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics Laboratories.

Results: The mean serum MBL levels of control group were 256.776 ± 126.979 pg/ml. A statistically significant result was found when compared with PDRP group and NPDRP group ($p=0.000$ and $p=0.005$, respectively). A statistically significant result was also found between PDRP group and NPDRP group ($p=0.000$).

Conclusions: Serum MBL levels of patients with diabetic retinopathy were found to be significantly higher when compared to control group. In addition, patients with proliferative retinopathy had significantly higher serum MBL levels than patients with nonproliferative retinopathy. We think that this increase may be related to severity of retinopathy and may be a factor in etiopathogenesis of retinopathy.

Keywords: Diabetic retinopathy, inflammation, mannose binding lectin,

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	viii
KISALTMALARIN LİSTESİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. RETİNA	3
2.1.1 Retina Embriyolojisi	3
2.1.2 Retinanın Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.3. Retinanın Damar Yapısı	7
2.2 DİYABETES MELLİTUS	8
2.3 DİYABETİK RETİNOPATİ (DRP).....	9
2.3.1 Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji	10
2.3.2 Diyabetik Retinopatinin Risk Faktörleri	10
2.3.3 Diyabetik Retinopatinin Patogenezi.....	10
2.3.4 Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması.....	16
2.3.5 Diyabetik Retinopatide Tedavi Yöntemleri.....	18
2.4. MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN (MBL)	21
2.4.1 Mannoz Bağlayan Lektin (MBL) Yapısı.....	21
2.4.3 MBL'nin Klinikle İlişkisi	24
3.1 Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcı Grubu	26
3.2 Kullanılan Yöntem.....	27
3.2.1 Serumların Elde Edilmesi.....	27

3.2.2 Serum MannoZ Bağlayan Lektin (MBL) Düzeylerinin ELİZA Yöntemi ile Ölçümü.....	27
3.3 İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ	44
7.KAYNAKÇA	45



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Gruplardaki katılımcıların dağılımı tablosu

Tablo 2. Katılımcıların serum MBL seviyeleri ortalaması ve yaş ortalaması analizi

Tablo 3. Toplam hasta grubu ile kontrol grubunun serum MBL seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 4. PDRP grubu ve kontrol grubunun serum MBL seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 5. PDRP grubu ve NPDRP grubunun serum MBL seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 6: NPDRP grubu ve kontrol grubunun serum MBL seviyelerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Retinanın histolojik görünümü

Şekil 2. Duyusal retinanın hücreleri

Şekil 3. Sorbitol (poliol) yolu

Şekil 4. Heksozamin yolağı

Şekil 5. MBL'nin yapısı

Şekil 6. Kompleman aktivasyon yolağı



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Katılımcıların yüzdelerik dağılımı

Grafik 2. Toplam hasta grubu ve kontrol grubunun serum MBL seviyeleri ortalamalarının karşılaştırılması

Grafik 3. PDRP grubu, NPDRP grubu ve kontrol grubundaki katılımcıların serum MBL seviyelerinin dağılımı

Grafik 4. PDRP grubu ve kontrol grubunun serum MBL seviyeleri ortalamalarının karşılaştırılması

Grafik 5. PDRP grubu ve NPDRP grubunun serum MBL seviyeleri ortalamalarının karşılaştırılması

Grafik 6. NPDRP grubu ve kontrol grubunun serum MBL seviyeleri ortalamalarının karşılaştırılması

KISALTMALARIN LİSTESİ

AGE	:Glikoliz ara ürünleri
AR	:Aldoz redüktaz
CRP	:C-reaktif protein
DAG	:Diaçil gliserol
DM	:Diyabetes mellitus
DMÖ	:Diyabetik makula ödemi
DRP	:Diyabetik retinopati
EDTA	:Etilen diamin tetra asetik asit
FA	:Flöresein anjiografi
FDA	:Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç dairesi
GADPH	:Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz
GLUT4	:Glukoz taşıyıcı tip 4
HbA1c	:Hemoglobin A1c
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HRP	: Horseradish peroksidaz
ICAM-1	:Hücreler arası adezyon molekülü-1
IL-1β	:İnterlökin-1 β
IL-6	:İnterlökin-6
IL-8	:İnterlökin-8
IRMA	:İntraretinal mikrovasküler anomaliler
kDA	:Kilo dalton
KRB	:Kan retina bariyeri

KVH	:Kardiyovasküler hastalık
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
MAp19	:Mannan bağımlı proteaz 19
MASP	:Mannan bağlayıcı lektin serin proteaz
MBL	:Mannoz bağlayan lektin
MCP-1	:Monosit kemotaktik protein 1
MI	:Miyokard enfarktüsü
MIP-1α	:Makrofaj inflamatuvar protein 1 – α
MIP-1β	:Makrofaj inflamatuvar protein 1 – β
mm	:Milimetre
mmHg	:Milimetre civa
NADP	:Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
Ng/ml	:Nanogram/ml
NF- κB	:Nükleer faktör kappa B
nm	:Nanometre
NPDRP	:Non proliferatif diyabetik retinopati
NVD	:Disk neovaskülarizasyonu
NVE	:Retina neovaskülarizasyonu
PCI	:Perkütan koroner müdahale
PDRP	:Proliferatif diyabetik retinopati
PGF	:Plasental büyüme faktörü
PKC	:Protein kinaz C
PRM	:Patern tanıma molekülü

RA	:Romatoid artrit
ROS	:Reaktif oksijen türleri
RPE	:Retina pigment epiteli
SDH	:Sorbitol dehidrojenaz
SLE	:Sistemik lupus eritematozus
SPSS	:Sosyal bilimler istatistik paketi
SRA	:Santral retinal arter
Std	:Standart
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör- α
VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	:Vücut kitle indeksi
μl	:Mikrolitre
%	:Yüzde
°	:Derece

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), kanda glukoz yüksekliği ile seyreden, birden fazla sistemi etkileyebilen metabolik bir hastalıktır. Diyabetik retinopati (DRP), DM'nin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından birisidir.

Retinopati komplikasyonu gelişmiş olan diyabet hastalarında, hastalığın progresyonunu durdurmak veya yavaşlatmak için, retinopatinin en kısa zamanda tespit edilip uygun tedaviye başlanması gereklidir. Diyabet kronik bir hastalık olması sebebiyle takip ve tedavi süreleri uzundur. Mevcut tedavilerin sınırlı ve çok yüksek maliyetli olmasından dolayı ek ve/veya alternatif tedavilerin araştırılması gerekmektedir.

Görme kaybının en önde gelen nedenlerinden biri de diyabetik retinopatidir. Diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve diyabete bağlı gelişen proliferatif değişiklikler, görme kaybına neden olan başlıca komplikasyonlardır. Ayrıca, diyabetik iskemik makülopati, makula bölgesindeki mikrovasküler dejenerasyonlar sonucu meydana gelir ve santral görme keskinliğinde azalmaya neden olabilir. Bu komplikasyonların tümü, kan glukoz seviyesindeki düzensizlik ve uzun hastalık süreci ile ilişkilendirilmiştir (Lechner ve ark., 2017).

Mannoz bağlayan lektin (MBL), karbonhidrat bağlayıcı protein yapısına sahiptir ve kollektin ailesinin bir üyesidir. Karaciğer tarafından üretilir ve akut faz reaktanı olarak görev alır (Fraser ve ark., 1998). MBL karbonhidratların, mantarların, bazı virüslerin, gram negatif ve gram pozitif bakterilerin üzerlerindeki mannoz kalıntılarını tanıyarak onlara bağlanır. Mikroorganizmaların opsonizasyonu, hücre lizisi, nötrofillerin kemoatraksiyonu, ve kompleman yolunun aktivasyonu aracılığı ile fagositozun meydana gelmesini sağlar (Zhou ve ark., 2019).

DRP toplumun orta yaş kesiminde kalıcı görme kaybına sebep olabilen, diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir (Leasher ve ark., 2016; Willis ve ark., 2017). DRP'nin patogeneğinde optik nörodejenerasyon, oksidatif stres ve otofaji gibi inflamatuvar süreçler yer alır (Heng ve ark., 2013). MBL, patojen bir mikroorganizma dizisine bağlanıp kompleman sistemi yoluyla inflamasyon kaskadını da aktive edebilir (Neth

ve ark., 2000). Bu nedenle serumdaki MBL seviyesinin yüksek olması, inflamasyona bağılı olarak vücudun hasar riskini artırabilir (Lipscombe ve ark., 1992). Fizyolojik şartlarda, MBL vücudun kendi dokularını tanımaz, dokularımıza karşı reaksiyon başlatmaz (Malhotra ve ark., 1995). Ancak hücrel hipoksi varlığında hücre yüzeyi glikozilasyonu değişebilir. Bu durum dokularda MBL birikmesine ve kompleman aktivasyonuna neden olarak, dokulardaki iskemik hasarı ağırlaştırabilir (Collard ve ark., 1999; Collard ve ark., 2001; Collard ve ark., 2000).

Diyabet hastalığının mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları, diyabetin vücutta oluşturduğu kronik inflamasyon süreci ile bağlantılıdır (Jager ve ark., 1999). Yapılan çalışmalar, MBL aracılığı ile kompleman yolunun aktive olmasının renal iskemi reperfüzyon hasarı oluşturabileceğini ve bu hasarın diyabetik renal komplikasyonların gelişimi ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (de Vries ve ark., 2004; Uesugi ve ark., 2004). Kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü olan diyabetik hastalar ile KVH öyküsü olmayan diyabetik hastalar serum MBL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise; KVH öyküsü olan hastaların serum MBL düzeyleri, KVH öyküsü olmayanlardan anlamlı düzeyde daha yüksek ölçülmüştür (Jordan ve ark., 2001). Ayrıca diyabetik hastalarda, akut miyokard enfarktüsü (MI) sonrası yapılan perkütan koroner müdahale (PCI) sonuçlarının, diyabetik olmayan kişilere kıyasla, daha başarısız olduğu bilinmektedir. Bu duruma diyabetik hastalarda artan MBL düzeyleri ve bunun sonucunda kompleman kaskadındaki aktivasyon artışının sebep olabileceği düşünülmektedir (Mathew ve ark., 2004).

Bu prospektif, randomize çalışmamızda, diyabet hastalığı olmayan kontrol grubu ile proliferatif diyabetik retinopatisi (NPDRP) ve nonproliferatif diyabetik retinopatisi (PDRP) olan hasta grupları arasındaki serum MBL seviyelerini karşılaştıracaktır. Serum MBL düzeylerinin diyabetik retinopati progresyonu ile olan ilişkisini incelemeyi, retinopatinin gelişimi ve seyri açısından çalıştığımız molekülün ne seviyede etkin olduğunu, hastalığın tanı ve takibinde kullanılabilirliğini, hastalığa yönelik etken risk faktörlerinin ortaya çıkarılmasını, hastalığın tedavisine katkıda bulunabilmeyi amaçlıyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA

2.1.1 Retina Embriyolojisi

Retina embriyolojik olarak, nöral ektodermden köken alır. Optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermin invajinasyonu sonucu gelişir (Levine, 2017). Nöral ektoderm bir boşluk ile birbirinden ayrılır. Retina pigment epiteli dış hücre katından, nörosensoryel retina ise iç hücre katından meydana gelir. Gestasyonun 3. ayında nöroektodermin iç hücre katı iki tane nöroblastik kata ayrılır. İç nöroblastik kattan gangliyon hücre tabakası, amakrin hücreleri, iç pleksiform tabaka, müller hücreleri ve iç nükleer tabaka meydana gelir. Dış nöroblastik kattan ise horizontal ve bipolar hücreler oluşur. Fotoresptör tabakanın da dış nöroblastik kattan köken aldığı düşünülmektedir. 6. gestasyonel ay civarlarında retinanın katlarının erişkin hal alması tamamlanır. Ancak sadece makula bölgesi doğumda gelişimini tamamlayamamış olarak kalır. Makula doğumdan sonraki 3.- 4. aya kadar gelişimini sürdürebilir (David J. Spalton, 2012).

2.1.2 Retinanın Anatomisi ve Histolojisi

Retina ince ve saydam bir sinir tabakasıdır. Kalınlığı perifere doğru azalır. Optik disk yakınlarında yaklaşık 0,56 mm, ekvatorunda yaklaşık 0,2 mm iken ora serratada yaklaşık 0,11 mm kalınlığa sahiptir. Fovea 0,1 mm kalınlıktadır ve retinanın en ince kısmını oluşturur (Akova Y. A., 2016).

Retina histolojik olarak dıştan (koroid tarafından) içe (vitreus tarafına) doğru 10 tabakadan meydana gelir: (Akova Y. A., 2016) (Şekil 1)

1.Retina pigment epiteli (RPE): Koroid ile retinanın nöral tabakası arasında yer alır.

2.Fotoresptör tabaka: Koni ve basiller yer alır.

3.Dış limitan membran: Fotoresptörlerin ve Müller hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşur.

4.Dış nükleer tabaka: Koni ve basil çekirdekleri yer alır.

5.Dış pleksiform tabaka: Retinada ilk sinapsın gerçekleştiği tabakadır. Fotoreseptörler ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapslardan oluşur.

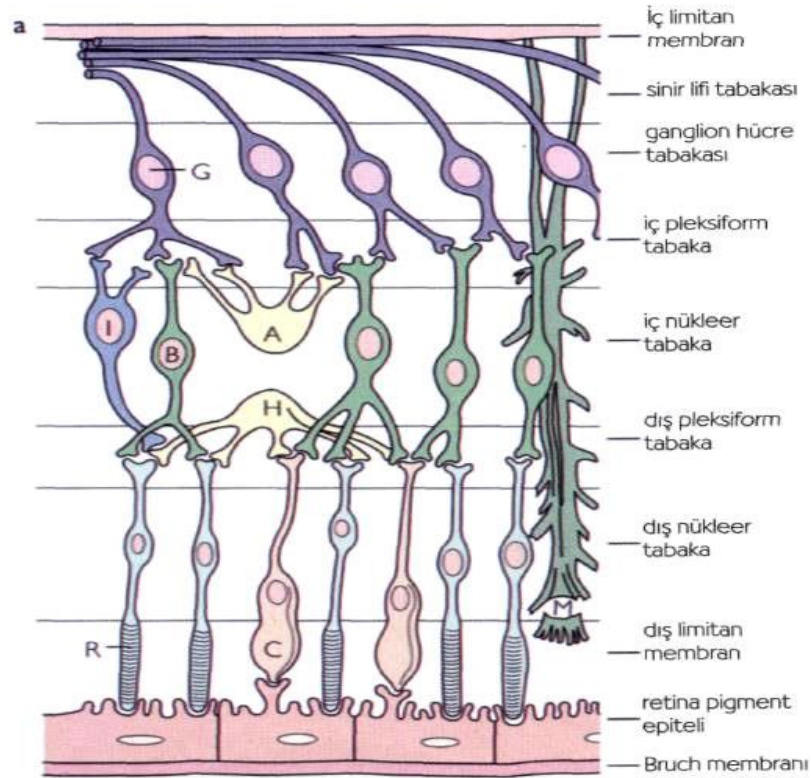
6.İç nükleer tabaka: Bipolar hücrelerin, horizontal hücrelerin, Müller hücrelerinin ve amakrin hücrelerinin nükleuslarını içerir.

7.İç pleksiform tabaka: Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritlerinin sinaps yaptığı tabakadır.

8.Gangliyon hücre tabakası: Gangliyon hücrelerinin nükleuslarından meydana gelir.

9.Sinir lifi tabakası: Gangliyon hücrelerinin aksonlarından meydana gelir.

10.İç limitan membran: Gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin uzantılarından meydana gelir.



Şekil 1: Retinanın histolojik görünümü (Wilkinson, 1996)

Duyusal Retina: Duyusal retinanın en dışında fotoreseptör tabakası yer alırken, ortada horizontal, bipolar, interpleksiform, müller ve amakrin hücre gövdeleri, en içte ise gangliyon hücre tabakası bulunur. Pleksiform tabaka, bu hücreler arasındaki sinaptik bağlantıların oluşturduğu tabakadır (Şekil 2).

Fotoreseptörler: RPE ile dış limitan katları arasında bulunan 2 tip fotoreseptör hücresi vardır, basil ve koni olarak adlandırılır. Her bir fotoreseptörün iç ve dış segmenti vardır. Dış segment fotosensitiviteden sorumlu iken, iç segmentte metabolik faaliyetler yürütülür (Akova Y. A., 2016).

Basiller: Sayıları en fazla olan fotoreseptörlerdir. En yoğun olarak retina mid periferinde bulunurlar. Karanlıkta en yüksek duyarlılığa sahip olurlar, gece hareket halindeki cisimlerin algılanmasından ve periferik görmeden sorumludurlar (Salmon, 2020).

Koniler: Sayıca daha azdır. En yoğun olarak foveada bulunurlar. En yüksek duyarlılığa aydınlıkta sahip oldukları için gündüz görmeden, renkli görmeden, santral görmeden ve keskin görmeden sorumludurlar (Salmon, 2020).

Bipolar Hücreler: Fotoreseptör hücrelerinden gelen uyarıları diğer hücrelere iletirler ve sinyal aktarımında görev alırlar (Akova Y. A., 2016). Bipolar hücrelerin dendritleri koni ve basil hücreleri ile aksonları ise gangliyon ve amakrin hücreleri ile sinaps yapar (Richard S. Snell, 2013).

Gangliyon Hücreleri: Retinanın iç kısmında bulunan, görme yolunun ikinci nöronlarını oluşturan multipolar hücrelerdir. Dendritleri bipolar hücreler ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. 3 çeşit gangliyon hücresi vardır: W, Y ve W hücreleri (Akova Y. A., 2016).

Horizontal Hücreler: Basil ve koni hücrelerinin terminal genişlemelerinin yakınlarında yer alan multipolar hücrelerdir. Koni ve basillerden gelen uyarıları inhibe eden antagonistik internöronlardır (Recep, 2016).

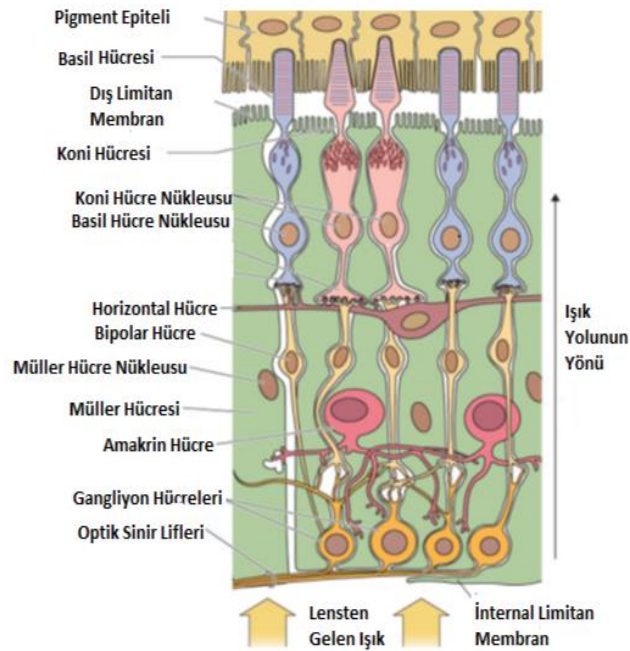
Amakrin Hücreler: Bol sitoplazmalı ve çok sayıda dendritlere sahip olan aksonsuz hücrelerdir. İç pleksiform tabakada lateral inhibisyonla sorumludurlar (Akova Y. A., 2016).

Müller Hücreleri: Retinanın radyal glial hücreleridir. Müller hücreleri, mikrogial hücrelerin, makrogial hücrelerin ve retinal nöronların fonksiyonlarını düzenleyen hücrelerdir (Richard S. Snell, 2013).

Retina Pigment Epiteli (RPE): Dışta nükleus içeren pigmente olmayan bazal tabaka ve içte bol melanozom içeren apikal kısımdan oluşur.

RPE'nin başlıca görevleri:

- Kan-retina bariyerini oluşturmak ve devamlılığını sağlamak
- Bruch membranının bütünlüğünü sağlamak
- A vitamini metabolizmasını, depolanmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek
- Fotoreseptör hücre döngüsünü sağlamak
- Işık absorpsiyonunu sağlamak
- Subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü sağlamak (Salmon, 2020).



Şekil 2: Duyusal retinanın hücreleri (Gartner, 2017)

2.1.3. Retinanın Damar Yapısı

Retina birim ağırlık başına tüketilen oksijen miktarının yüksek olduğu bir dokudur. Optik diskten çıkan vasküler yapılar haricinde gerçek arter ve ven içermemektedir. Retinada arteriovenöz anastomozlar bulunmamaktadır (Louis B. Cantor, 2014).

Arterler:

Santral retinal arter (SRA): Oftalmik arterin bir dalıdır.

Oftalmik arter: İnternal karotid arterden ayrılarak dallanır.

Retinanın arteriyel dolaşımı retinal ve koroidal olmak üzere iki ayrı kaynaktan meydana gelir. Retinanın 1/3 dış katmanlarının (Dış pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka, fotoreseptörler ve pigment epitel tabakası) arteriyel kanlanması koroidal dolaşımdan, 2/3 iç kısmının kanlanması ise santral retinal arterden sağlanır (Louis B. Cantor, 2014).

Oftalmik arter, SRA'dan sonra kısa ve uzun arka siliyer arter dallarına ayrılır. Kısa ve uzun arka siliyer arterler, optik sinirin etrafından globa girerler. Posterior koryokapillarisin beslenmesi kısa arka siliyer arterlerden, anterior koryokapillarisin beslenmesi ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden sağlanır (Louis B. Cantor, 2014).

Venler: Ora serratada, arterlerin sonlandığı bölgenin daha periferinden başlayıp, ekvatordan itibaren ise arterlerle birlikte seyrederek ve optik diskte birleşerek santral retinal veni oluştururlar. Santral retinal venin drenajı superior oftalmik ven yolu ile veya direkt olarak kavernöz sinüse doğru olur (Hakan Özdemir, 2015; Louis B. Cantor, 2014).

Kapillerler: Retina arteriyelleri ve venülleri birbirlerine kapillerler aracılığı ile bağlanırlar. Arterler ve venler arasında şantlar bulunmaz. Kapiller ağ gangliyon hücre katından iç nükleer kata kadar uzanır. Dış pleksiform ve dış nükleer katlarda kapiller ağ bulunmaz (Recep, 2016). Retina kapillerleri çoklu arteriyoler bağlantılar içerdikleri için damar tıkanıklığı gelişse dahi kapiller yatakta dolaşım devam eder. Koryokapillarisin duvarları geçirgendir, ancak retina kapillerlerinin duvarları geçirgen değildir. Retina kapillerleri yüzeyel ve derin olmak üzere iki ağ şeklindedir. Retinada kapillerlerin olmadığı üç bölge mevcuttur:

- Ora serratanın 1,5 mm gerisine kadar olan periferik retina alanı

- Büyük arterlere veya venlere komşu retina alanları
- Foveal avasküler zon (Hakan Özdemir, 2015; Louis B. Cantor, 2014).

Kan-Retina Bariyeri (KRB): Dış KRB, zonula okludens ve zonula adherensleri içeren komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri sayesinde oluşturulur. İç KRB ise, non fenestre retinal vasküler endotel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşturulmaktadır (Recep, 2016).

2.2 DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus (DM) dünya genelindeki ve ülkemizdeki prevalansının hızlı artması nedeniyle, tanı ve tedavi süreçlerinin detaylı değerlendirilmesi gereken en önemli metabolik hastalıklardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. 20 ile 79 yaşları arasındaki yetişkinlerde 2021 yılında yapılan taramalarda, dünya genelindeki DM prevalansının yaklaşık 537 milyon olduğu biliniyor ve bu sayının 2030 yılında 643 milyon düzeylerine, 2045 yılında ise 783 milyon düzeylerine ulaşacağı tahmin ediliyor (Edward J Boyko, 2021).

DM, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun eksikliği ya da insülinin periferik reseptörlerdeki duyarsızlığı nedeniyle ortaya çıkan, kan glukoz seviyelerinde yüksekliğe, karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasında bozukluğa, kapiller membran değişikliklerine neden olan, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişebildiği kronik seyirli metabolik ve sistemik bir hastalıktır. DM'nin akut komplikasyonlarının gelişmesini önlemek amacıyla yapılan çalışmalar ve kronik komplikasyonlarının neden olduğu sürekli destek tedavileri, sağlık bakım harcamalarında önemli yer tutar (*Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Klavuzu. 4. Baskı*, 2009; *International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 4th Edition*, 2009).

DM: Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet (GDM) ve diğer spesifik tipler olarak 4 gruba ayrılır.

- Tip 1 diyabet: Pankreas β hücrelerinin yıkımına bağlı insülin eksikliği nedeni ile akut olarak karşımıza çıkar. Tüm diyabetli hastaların yaklaşık %10'luk kısmını oluşturur.
- Tip 2 diyabet: Temel patolojisi insülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğudur. Tüm diyabetli hastaların yaklaşık %85-90'ını oluşturur.

Diyabetin komplikasyonları önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olabilir.

Akut komplikasyonları;

- Diyabetik ketoasidoz
- Laktik asidoz
- Hiperosmolar hiperglisemik durum
- Hipoglisemi

Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır.

Makrovasküler komplikasyonlar (kardiyovasküler hastalıklar):

- Koroner arter hastalığı
- Periferik arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati
- Diyabetik kardiyomiyopati

2.3 DİYABETİK RETİNOPATİ (DRP)

Diyabetik retinopati, kronik hiperglisemiye bağlı olarak, retinanın kapillerlerinin, venüllerinin ve arteriyollerinin etkilendiği bir mikroanjiyopati tablosudur (Dyck ve ark., 1993). Kronik hiperglisemiye bağlı olarak kapiller endotel hücrelerinin sayısında azalma ve perisit kaybı meydana gelir. Bu durum kapiller geçirgenlikte artışa ve kan-retina bariyerinde bozulmaya neden olur. Retina içinde hemoraji, maküler ödem ve sert eksüda oluşumu kan-retina bariyerinin hasarlanması sonucu karşımıza çıkar. Ayrıca hastalığın patogenezinde nörodejenerasyon durumu da söz konusudur. Amerikan Diyabet Derneği yakın zamanda DRP'yi oldukça spesifik bir nörovasküler komplikasyon olarak tanımlamıştır.

2.3.1 Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji

DRP, DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Çalışma çağındaki popülasyonda önlenabilir körlüğün en önemli sebebi olarak karşımıza çıkar (Antonetti ve ark., 2012; Wong ve ark., 2016; Yau ve ark., 2012). 2010 yılında, yaklaşık 285 milyon kişiye diyabet hastalığı teşhisi konulduğu ve bu hastaların en az %30'unda DRP bulgularının geliştiği bildirilmiştir (Karam ve ark., 2018). DRP'li hasta popülasyonu 2015'te 415 milyon düzeylerinde iken, 2040'a kadar 642 milyona çıkması beklenmektedir ve gelecekte hastalığın ciddiyetinin daha da artacağı tahmin edilmektedir (Karuranga, 2017). Şu anki verilere göre, diyabet hastalarındaki DRP gelişenlerin yaygınlık oranı %34,6 düzeylerinde iken, gelişmiş ülkelerde bu oran %40,3'e yakındır (Thapa ve ark., 2015). Mevcut veriler değerlendirildiğinde Tip 1 DM'li hastaların %3,6'sının, tip 2 DM'li hastaların ise %1,6'sının görme yeteneğini kaybedeceği ön görülmektedir (Samadi Aidenloo ve ark., 2016).

2.3.2 Diyabetik Retinopatinin Risk Faktörleri

Risk faktörleri arasında en önemli olanı diyabet hastalığının süresidir. İki yıldan daha kısa süreli tip 1 diyabeti olan kişilerde DRP insidansı %2 iken, on beş yıl ve üzeri süredir tip 1 diyabeti olan kişilerde DRP insidansı %98'e kadar ulaşmaktadır. İnsülinli veya insülinli tedavi alan tip 2 diyabet hastalarında beş yıllık sürede DRP gelişme insidansı %20 iken, 15 yıllık sürede DRP gelişme insidansı %80'e ulaşmaktadır (Klein ve ark., 1984). Glisemik kontrolün zayıf olması, arteriyel kan basıncı yüksekliği, uyku apne sendromu, nefropati gelişimi, lipid parametrelerinde düzensizlik, gebelik de DRP gelişimine neden olabilecek diğer risk faktörleridir (Klein ve ark., 1984).

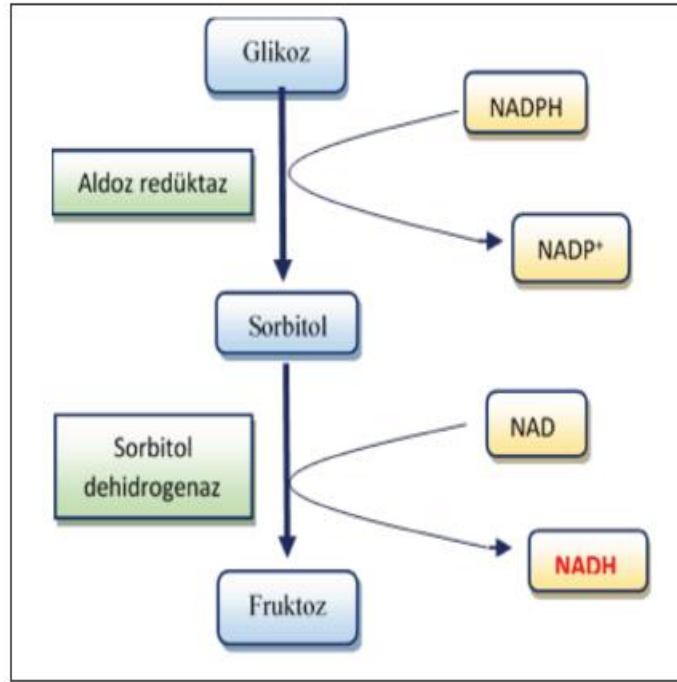
2.3.3 Diyabetik Retinopatinin Patogenezi

Diyabete bağlı oluşan kronik hiperglisemi, DRP'nin ilerlemesinin temel sebebidir. Normal şartlarda vücutta glikoliz ara ürünleri (AGE) sabit bir konsantrasyonda tutulur. Ancak iskemi varlığında, glikolitik aktivitede artış meydana gelir. Bu durum normal metabolik yollar ile kontrol edilebilen miktardan daha fazla glikolitik ara ürünün oluşmasına sebep olur (Yumnamcha ve ark., 2020). Kontrolsüz hiperglisemi durumu aldoz

redüktaz yolunu aktive ederek sorbitol birikimine, protein kinaz C aktivasyonuna, AGE'lerin oluşumuna, oksidatif strese ve anjiyogenik yolların aktivasyonuna neden olur. Bu alternatif yolların normoglisemik koşullarda aktivitesi önemsenmeyecek kadar düşük düzeydedir. Ancak, diyabete bağlı kan glukoz seviyelerinin yükseldiği durumlarda bu yolların da etkinliği arttığı için, vücutta oksidatif stres oluşumu, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi tetiklenir ve diyabetin komplikasyonları meydana gelmeye başlar. ROS seviyelerinin artması ve antioksidan moleküllerin azalması, inflamasyonu artırarak oksidatif stres için elverişli bir zemin oluşur ve sonuç olarak vücutta DRP gibi uç organ hasarı komplikasyonları meydana gelir (Ciulla ve ark., 2003; Wright ve ark., 2006).

2.3.3.1 Sorbitol (Poliol) Yolu

Hücre içindeki glikoz, retina hücrelerinde heksokinaz tarafından işlenir. Diyabete bağlı olarak hücre içi glikoz seviyeleri heksokinazın doyumunu aşacak kadar yükselir. Bu durumda fazla glikoz sorbitol (poliol) yoluna yönlendirilir (Yumnamcha ve ark., 2020) (Şekil 3). Aldoz redüktaz (AR) enzimi, fazla glikozu sorbitole dönüştürür. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bu basamakta AR'nin kofaktörü olarak görev yapar, buna bağlı olarak glutatyon redüktazın etkisi azalır. Sorbitol, sorbitol dehidrojenaz (SDH) ile reaksiyona girerek fruktoza dönüştürülür. Fruktoz daha sonra fruktoz-3-fosfata fosforile edilebilir veya 3-deoksiglukozona dönüştürülebilir (Tarr ve ark., 2013). Ayrıca sorbitol hücre dışına taşınmaz ve osmotik hasar nedeniyle hücre apoptozuna neden olur (Lorenzi, 2007; Tarr ve ark., 2013). Artan SDH aktivitesi tek başına reaktif oksidatif türlerinin (ROS) artmasına neden olur. Ayrıca AR aktivitesinin artması da NADPH tüketimini artırır. Bunun sonucu olarak glutatyon redüktaz aktivitesi azalır ve bu durum ROS'un indirgenmiş formuna (etkisiz hali) dönüşümünü azaltır. Sonuç olarak retina hücrelerinde sitotoksik bir ortam oluşur (Lorenzi, 2007; Tarr ve ark., 2013).



Şekil 3: Sorbitol (poliol) yolu (Çetiner Ö., 2020)

2.3.3.2 Glikoliz Ara Ürünlerinin (AGE) Artması

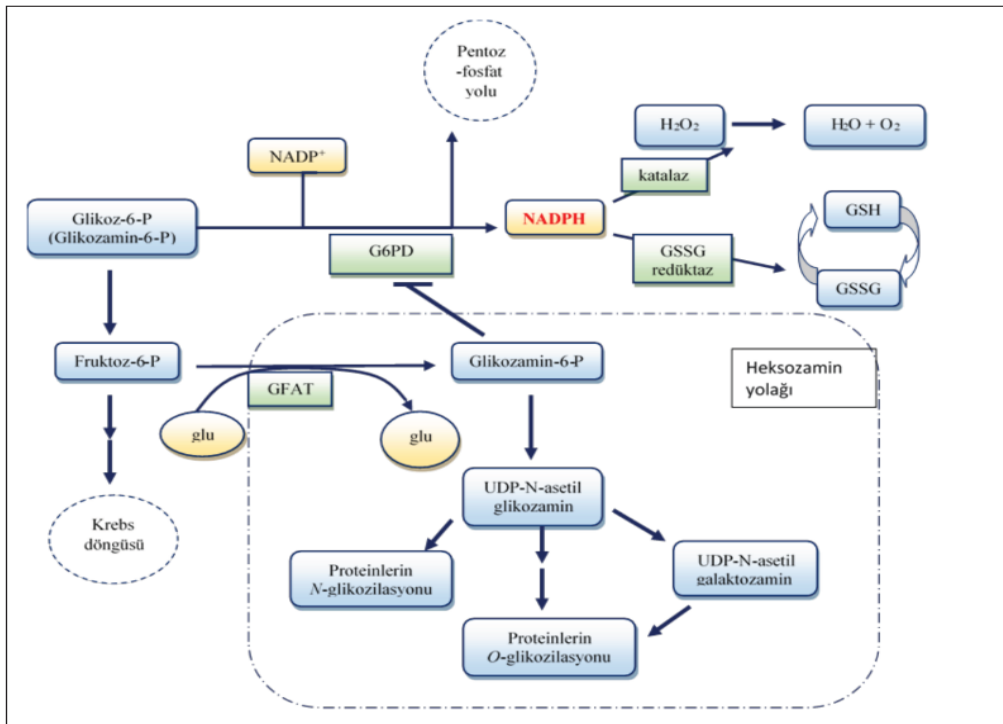
AGE'ler, indirgeyici bir glikoz ile bir protein veya lipid arasındaki kovalent bağ reaksiyonu sonucu meydana gelirler. Sağlıklı bireylerde yavaş ve sabit bir oranda oluşmaya devam ederler. Ancak, diyabet hastalarında, hiperglisemi nedeniyle AGE oluşumu hızı belirgin şekilde artar (Tarr ve ark., 2013). AGE'ler enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere iki mekanizma üzerinden oluşturulabilir. Enzimatik yolda gliseraldehit-3-fosfatın bir ürünü olan metilglükoksal, proteinlerin lizin kalıntılarına bağlanarak AGE oluşturabilir. Nonenzimatik yolda ise glikoz, proteinlerin lizin kalıntılarına direkt bağlanarak AGE'yi oluşturabilir (Luo ve ark., 2016). AGE'ler vücutta, NADPH oksidazı aktifleştirerek, süperoksit oluşumuna katılırlar ve prooksidan moleküllerin oluşumundaki yollarda yer alarak oksidatif strese sebep olabilirler (Nagai ve ark., 2012).

2.3.3.3 Heksozamin Yolağı

Hiperglisemi durumunda kandaki fazla glikozun bir miktarı heksozamin yolağına yönlendirilir (Şekil 4). Heksozamin yolağının aktivitesinin artması sonucu glikozamin-6-

fosfat meydana gelir. Glikozamin-6-fosfat, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesini inhibe eder (Horal ve ark., 2004). NADPH'ın asıl üretildiği yer pentoz fosfat yoludur. NADPH, redüktan bir moleküldür. Aynı zamanda antioksidan yapımında görev alan glutatyon redüktaz ve katalaz gibi enzimlerin kofaktörüdür. Bu nedenle NADPH miktarının azalması, oksidan/antioksidan dengesinin bozulmasına neden olabilir (Yang ve ark., 2008).

Hiperglisemiye nedeni ile, heksozamin yolağının aktivitesindeki artışa bağlı olarak glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) translokasyonu bozulabilir ve insülin direnci gelişebilir (Cooksey ve ark., 1999).



Şekil 4: Heksozamin yolağı (Çetiner Ö., 2020)

2.3.3.4 Protein Kinaz C Yolağı

Kronik hiperglisemiye bağlı aktivitesi artan yolaklardan birisidir. Protein kinaz C aktivitesinin arttığı durumda hücrelerde kontrolsüz büyüme meydana gelebilir (Gerald & King, 2010). Hiperglisemi nedeni ile dokularda glukoz girişi artar. Dokularda biriken glukoz; gliseraldehit-3-fosfata, gliseraldehit-3-fosfat da gliserol fosfata dönüştürülür. Gliserol fosfat diaçil gliserolün (DAG) prekürsörü olduğu için, hücre içerisinde DAG miktarı artar. Artan DAG, PKC enzim ailesinin uyarılmasına neden olur (Gerald & King, 2010). PKC

yolağının aktivasyonu vasküler geçirgenlik artışına, sitokin üretiminde artışa, bazal membranda kalınlaşmaya neden olur ve diyabet ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde etkin rol oynar (Geraldes & King, 2010). NADPH oksidaz enzimi, NADPH'nin NADP'ye oksidasyonundan sorumlu olan enzimdir. Birçok hücrede ROS oluşumunda görev alır. PKC yolağı sayesinde NADPH'nin fosforilasyonu ve membran translokasyonu sağlanarak NADPH aktif hale getirilir (Geraldes & King, 2010).

2.3.3.5 Gliseraldehit Oto-Oksidasyon Yolağı (Enediol Yolağı)

Gliseraldehit 3-fosfat, fruktoz 1,6 fosfattan oluşan bir ara metabolittir. Hiperglisemik koşullarda gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz (GADPH) enzim aktivitesi baskılandığı için hücre içerisinde birikir. Hücre içinde artan gliseraldehit 3-P'nin oto-oksidasyonu sonucu toksik iki ürün meydana gelir. Bu toksik ürünlerden biri olan α -ketoaldehitler AGE oluşumuna neden olabilir, diğer toksik ürün olan hidrojen peroksit ise hidroksil radikallerinin oluşumuna katılabilir (Robertson, 2004).

2.3.3.6 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, diyabetik retinopati bulgularının ortaya çıkmasına neden olan faktörlerden biridir (Cohen & Gardner, 2016). VEGF protein ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörünü (PGF) içerir. VEGF-A, VEGF reseptörü 1'e (VEGFR1 veya Flt-1) ve VEGF reseptörü 2'ye (VEGFR2 veya KDR/Flk-1) bağlanarak anjiyogenezise ve vasküler geçirgenliğin artışına aracılık eder. Bunun sonucu olarak iç kan-retina bariyeri bozulur, retinada ödem ve mikrohemoraji oluşmasına neden olur (Cohen & Gardner, 2016; Nag & Wadhwa, 2012; Tarr ve ark., 2013).

Bu durumun, diyabete bağlı olarak artan metabolik aktiviteye karşılık, hücreleri canlı tutmak için vücudun verdiği bir yanıt olduğuna inanılmaktadır. VEGF, inflamasyon bölgesinde vaskülariteyi artırıp, proinflamatuvar mediyatörlerin inflamasyon bölgesinde toplanmasına neden olur ve inflamatuvar reaksiyonun şiddetlenmesine yol açar (Cohen & Gardner, 2016). Artan inflamatuvar yanıt akut dönemde faydalı olabilir. Ancak kronikleşirse hücrelere ve organlara zarar verebilir. Uzun dönemde metabolik stres artışına, ödeme,

immün sistem hücrelerinin invazyonuna ve skar oluşumuna neden olup, retinada kalıcı hasara sebebiyet verebilir (Cohen & Gardner, 2016).

2.3.3.7 İnflamasyon

DRP'deki retina hasarının sebeplerinden birisi de sitokinler ve lökositlere bağlı oluşan düşük derecede kronik inflamasyon durumudur (Jager ve ark., 1999). İnflamasyona bağlı oluşan değişiklikler; vasküler geçirgenlikte artış, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, ödem, hücre apoptozu, anjiyojenik faktörlerin ekspresyonu ve neovaskülarizasyon şeklinde özetlenebilir. Diyabetik hastaların retinasında hastalığın erken evrelerinden itibaren inflamatuvar değişiklikler görülmektedir. Makrofajlar, monositler, nötrofiller, mikroglialar damar endoteline bağlanarak, kan-retina bariyerinin bozulmasına, kapiller damarlarda oklüzyona ve endotel hücre ölümüne neden olurlar (Klaassen ve ark., 2013). Bu değişiklikler monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), makrofaj inflamatuvar protein 1- α (MIP-1 α) ve makrofaj inflamatuvar protein-1 β (MIP-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını indükler. Bu sitokinler diyabetik retinopatinin meydana gelmesinde ve progresyonunda aktif görev alırlar. Proinflamatuvar sitokinlerin vücuttaki düzeylerinin yükselmesi ile DRP'nin de şiddetinde artış meydana gelir (Wang & Lo, 2018).

Diyabetik retinopati daha önceki yıllarda tamamen mikrovasküler bir hastalık olarak kabul edilir iken, şu anda retina mikrosirkülasyonunda değişikliklere neden olan kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Retinadaki glial hücreler hiperglisemiye yanıt olarak proinflamatuvar sitokinler üretirler. Hiperglisemiye bağlı olarak kaspaz-1 aktive olur ve bunun sonucunda Müller hücrelerinin ölümüne yol açan IL-1 β üretilir (Klaassen ve ark., 2013).

IL-6, monositlerin ve T lenfositlerin infiltrasyonunda da doğrudan rol alabilen proinflamatuvar bir sitokindir. Kronik inflamasyona ve miyofibroblast hücrelerinde aşırı aktivasyona neden olabilir. Bunun sonucu olarak ekstraselüler matriks içeriği artar ve retina dekolmanına/laserasyonuna neden olabilecek fibrotik süreç hızlanır (Abu El-Asrar ve ark., 2015; Friedlander ve ark., 2007; Klaassen ve ark., 2013).

DRP'si olan hastaların aköz hümör ve vitreus sıvılarından yapılan çalışmalarda, bu sıvı içeriklerinde, büyüme faktörleri ve inflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre inflamatuvar süreçlerin, DRP ile bağlantılı olduğu anlaşılmaktadır (Adamis, 2002; Noda ve ark., 2012). Retinadaki hücrelerde nükleer faktör kappa B (NF- κ B)'nin aktive olması, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin gibi adezyon moleküllerinin seviyesinin artmasına neden olur (Romeo ve ark., 2002; Zhang ve ark., 2011). NF- κ B'nin ve inflamatuvar yolların aktivasyonu; perisitlerin kaybına, mikroanevrizmaların oluşmasına, vasküler permeabilitenin artmasına neden olur. Bu süreçlerin sonucunda retinopati gelişir (Romeo ve ark., 2002).

2.3.4 Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması

DRP için son sınıflama 2003 yılında oluşturulan 'Uluslararası Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi Ağırlığı Ölçeğidir' (Wilkinson ve ark., 2003).

Bu sınıflandırmaya göre:

1. Diyabetik retinopati yok

2. Hafif dereceli Nonproliferatif DRP

- Sadece mikroanevrizmalar mevcuttur.

3. Orta dereceli Nonproliferatif DRP

- Mikroanevrizmalar, yumuşak eksüda, hemorajiler, venöz boncuklanma, intraretinal mikroadeniyopatiler gelişir.

- Ağır Nonproliferatif DRP bulguları görülmemektedir.

4. Ağır Dereceli Nonproliferatif DRP

Aşağıdaki bulgulardan herhangi biri mevcuttur:

- Dört kadranda 20'den fazla intraretinal hemoraji

- ≥ 2 kadranda venöz boncuklanma

- ≥ 1 kadranda intraretinal mikrovasküler anomaliler

- Proliferatif DRP bulguları olmaması

5. Proliferatif DRP

Ağır dereceli nonproliferatif DRP'ye ek olarak aşağıdaki bulgulardan biri veya daha fazlası olması:

- Neovaskülarizasyon
- Vitre içi kanama
- Preretinal kanama

Perisitlerde kayıp olması kontraktıl yapıların bozulmasına ve anevrizma gelişmesine neden olur. Bunun sonucunda mikroanevrizmalar gelişir. Mikroanevrizmalar genellikle kapiller yatağın venöz uç kısmında görülür ve flöresein anjiografi'de (FA) hiperflöresan noktalar olarak izlenir. Mikroanevrizması olan ancak DRP gelişmeyen diyabet hastalarına 1-2 yılda bir kontrol önerilir iken, hafif DRP'si olan vakalarda 6-12 ay aralıklarla kontrol gereklidir.

Mikroanevrizmalarda rüptür oluşur ise hemorajiler meydana gelir. Genellikle mum alevi tarzında veya kırmızı nokta şeklinde karşımıza çıkarlar.

Dilate haldeki kapillerden veya mikroanevrizmalardan lipoprotein kaçağına bağlı sert eksüdalar oluşabilir. Sert eksüdalar halkasal şekilde birleşerek sirsine retinopatiyi oluşturabilir. Retinal arteriyollerin uç kısmındaki sinir liflerinde meydana gelen fokal iskemiye bağlı yumuşak eksüdalar oluşabilir. Yumuşak eksüdalar sarımsı-beyazımsı renkli ve düzensiz sınırlı görünümündedir.

Venüllerde anevrizma benzeri genişlemeler venöz boncuklanma olarak adlandırılır ve artmış iskemi bulgusudur. İntraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA), diyabete bağlı olarak kapiller perfüzyonun zarar gördüğü bölgelerde meydana gelen, retinal arteriyoller ile retinal venüller arasındaki anormal şant damarlarıdır. Her zaman intraretinal yerleşim gösterme eğilimindedirler. Neovaskülarizasyon ile IRMA ayrımı yapmak için FA'ya ihtiyaç duyarız. FA'da neovaskülarizasyon olan bölgelerde flöresein sızıntısı görülür iken, IRMA'da sızıntı gözlenmez. Orta dereceli nonproliferatif DRP'si olan hastalara 3-6 ay aralıklarla kontrol muayenesi yapılması önerilir.

Ağır dereceli nonproliferatif DRP'si olan hastalar erken dönemde asemptomatik olabilirler. Ancak bu evrede makula ödemi gelişmiş ise görme kaybı meydana gelebilir. Bu evredeki hastalara 3 aydan daha kısa aralıklarla kontrol önerilmesi uygundur.

Proliferatif DRP evresinin en önemli bulgusu, VEGF salınımına bağlı oluşan neovaskülarizasyonlardır. Hastalığın ilerlediğinin göstergesi olan neovaskülarizasyonlar, optik disk üzerinde veya 1 disk çapı çevresinde gelişmiş ise disk neovaskülarizasyonu (NVD) olarak adlandırılır. Ancak 1 disk çapından daha uzak perifer bölgesinde oluşan yeni damarlar, retina neovaskülarizasyonu (NVE) olarak adlandırılır. Tip 1 DM'si olan hastaların 15 yıllık takiplerinde %25 oranında proliferatif DRP'ye ilerlediği saptanmıştır. Ancak tip 2 DM'li hastalarda bu risk %16 düzeylerindedir (Klein ve ark., 1989a, 1989b).

2.3.5 Diyabetik Retinopatide Tedavi Yöntemleri

Diyabette obezite ve fiziksel inaktivite, hastalıkla mücadelede değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alır. DM'nin en sık görülen komplikasyonu, önlenemez körlüğün de en sık nedenlerinden biri olan diyabetik retinopatidir. Diyabetin retinopatinin ilerlememesi veya durdurulması için erken evrelerde yaşam biçimi değişikliği kritik öneme sahiptir. Yaşam biçimi değişikliği asıl olarak sıkı glisemik kontrolü ve kan basıncı kontrolünü içerir. Bu hastalarda açlık kan glikoz değerlerinin 110 mg/dl altında, HbA1c'nin % 6,5 altında, arteryel kan basınçlarının 130/85 mmHg altında olması önerilmektedir ("Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1995).

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Denemesi'nin, sıkı kan şekeri düzeyi kontrolü yapılan ve kontrolsüz kan şekeri düzeylerine sahip olan tip 1 diyabetli hastaların, 9 yıllık takip çalışması sonuçlarına göre; sıkı kan şekeri düzeyi kontrolü olan grupta, makula ödemi insidansında %29 oranında azalma olduğu ve DMÖ için fokal lazer tedavisi uygulanmasının %50 oranında azaldığı gösterilmiştir ("Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial," 1998; "Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group," 1995).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nın tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı benzer bir randomize klinik çalışması sonuçlarına göre; daha sıkı kan şekeri kontrolü olan hastalarda, 10 yıllık takipte lazer tedavisine %29 oranında daha az ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir ("Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group," 1998).

Ayrıca, DMÖ olan hastaların 8 yıllık takiplerinde ortalama sistolik kan basınçlarında 10 mmHg ve diyastolik kan basınçlarında 5 mmHg düşüşün, lazer tedavilerinde %35'lik bir azalma sağladığı sonucuna varılmıştır ("Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group," 1998).

2.3.5.1 Anti-VEGF İlaçlar

Anti-VEGF ilaçlar, DRP'nin temel tedavi basamaklarından birini oluşturur. Şu anda, DRP tedavisinde intravitreal olarak kullanılan anti-VEGF ilaçları arasında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı olanlar; ranibizumab (Lucentis), aflibercept (eylea) ve off-label kullanılan bevacizumab (Altuzan, Avastin)'dir.

- Bevacizumab: VEGF antikorlarını içerir.
- Ranibizumab: VEGF antikor fragmanlarını içerir.
- Aflibercept: VEGF reseptörünü, immünglobulin Fc fragmanı ile birleştiren füzyon proteini yapısındadır.

Özellikle makula santralini tutan diyabetik maküler ödem varlığında en sık kullanılan prosedür, ilk 3-6 ay boyunca intravitreal anti-VEGF ajanlarla aylık enjeksiyon yapılması, ardından ihtiyaç duyulduğunda tekrar enjeksiyon yapılması stratejisidir. Takiplerin ilk 6-12 ay boyunca aylık yapılması gereklidir, görme keskinliği stabil hale geldikten sonra kontrol aralıkları 2-4 aya çıkarılabilir (Salmon, 2020). Anti-VEGF ajanlar, tedavi sürecini hızlandırmak için intravitreal kortikosteroid enjeksiyonları ile kombine uygulanabilir. Ayrıca anti-VEGF ajanların yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye lazer fotokoagülasyon eklenebilir. Anti-VEGF ajanların serebral enfarktüs, miyokard enfarktüsü ve hipertansiyon gibi yan etkileri vardır. (Akova Y. A., 2016).

2.3.5.2 İntravitreal Kortikosteroidler

İntravitreal olarak uygulanan steroid yapısındaki ajanlar; triamsinolon asetonid, deksametazon, fluosinolon asetonidtir. En yaygın kullanılanı; uzun salınımlı etki gösteren deksametazon implanttır. Vitreustaki inflamasyonu baskırlar. Ayrıca VEGF düzeylerini de azaltabilirler. Lazerle kombine edildiklerinde etkinliklerinin artabileceği gösterilmiştir. En sık olarak glokom ve arka subkapsüler katarakt yan etkileri görülür. Psödo fakik olgularda ve anti-VEGF ajanlara kontraendike durum varlığında (son 6 ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü) kullanılabilecek uygun ajanlardır (Akova Y. A., 2016; Salmon, 2020).

2.3.5.3 Lazer Fotokoagülasyon

Santral tutulumu olmayan makular ödem veya görme azalması yapmayan erken ödem tedavisinde lazer fotokoagülasyon standart tedavilerdendir. Panretinal fotokoagülasyon tedavisinde asıl amaç; neovaskülarizasyon ve fibröz doku gelişimini engellemek, durdurmak ve gerilemesini sağlamaktır. Lazer tedavisi anti-VEGF ajanlarla ve kortikosteroidler ile birlikte uygulanabilir (Diabetic Retinopathy Study Research, 2018). Ağır proliferatif diyabetik retinopatili (PDRP) hastalarda 2 yıl içinde görme kaybı riski %26 iken, panretinal fotokoagülasyon uygulaması ile bu riskin %9'a düştüğü gösterilmiştir (Salmon, 2020).

2.3.5.4 Cerrahi Tedavi (Pars Plana Vitrektomi)

DRP'de görme kaybına neden olan komplikasyonlar gelişirse, vitroretinal cerrahi açısından değerlendirmek gerekir. Kalıcı vitreus hemorojisi, ağır fibrovasküler proliferasyon, traksiyonel veya regmatojen retina dekolmanı ve premaküler retrohyaloid hemoraji vitrektomi endikasyonlarındandır. Cerrahi tedavide amaç komplikasyonların önlenmesi ve progresif ilerleyen PDRP'nin seyrinin değiştirilmesidir.

2.4. MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN (MBL)

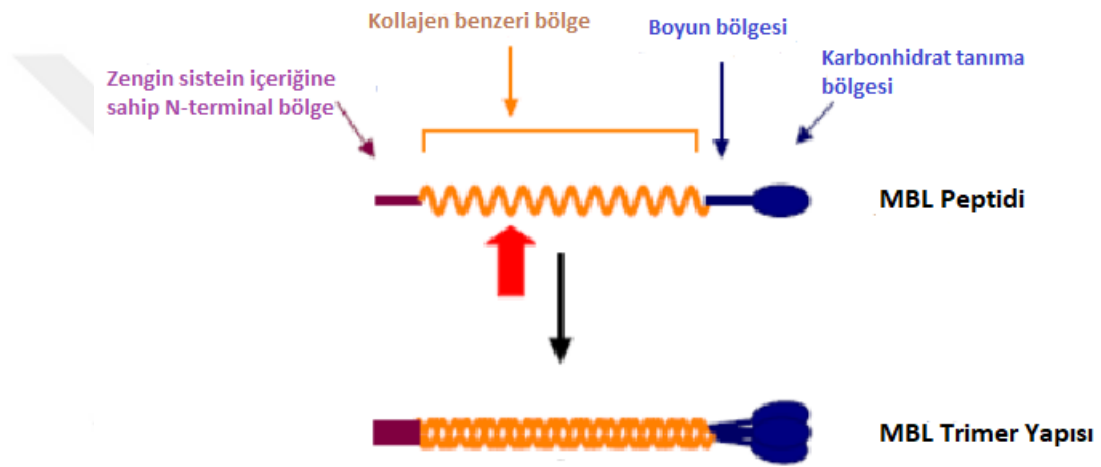
Doğuştan gelen bağışıklığımız, enfeksiyonlara karşı korunmada ilk savunma hattını oluşturur. Konağın fiziksel savunma bariyerlerini aşan patojenler, çok çeşitli kalıp tanıma molekülleriyle karşılaşır. Bu moleküller, patojen mikroorganizmaların fagositozunu ve parçalanmasını kolaylaştırır. Toll benzeri reseptörler, kollektinler ve fikolinler, kalıp tanıma moleküllerinin örnekleridir (Worthley ve ark., 2005). Mannoza bağlayan lektin (MBL), kollektin ailesi içerisinde yer alır (Epstein ve ark., 1996). Hepatositlerde sentezlenen serumdaki akut faz reaktanlarından biridir. Konjenital bağışıklıkta kritik bir öneme sahiptir. Ağırlıklı olarak bir serum proteinidir, ancak amniyotik sıvıda, orta kulak sıvısında, burun salgılarında ve romatizmal eklem sıvısı gibi iltihaplı bölgelerde de bulunabildiği gösterilmiştir (Garred ve ark., 1993; Malhotra ve ark., 1994; Malhotra ve ark., 1995). İnflamatuvar durumlarda damar permeabilitesinin artması nedeniyle kan dolaşımından dışarıya sızabilir ve mukozal yüzeylerde saptanabilir (Vikingsson & Valdimarsson, 2000).

2.4.1 Mannoza Bağlayan Lektin (MBL) Yapısı

MBL'nin temel yapı taşı, kollajen benzeri üçlü sarmal halde bulunan homotrimerik yapıdaki peptidlerdir. 3 adet 32 kDa ağırlığındaki kollajenaz zincirler birleşerek 96 kDa ağırlığındaki sarmal üçlü heliks yapısını oluştururlar. Her peptidin distalinde patojenlerin oligosakkarit parçalarını tanıyan C-terminal kalsiyum bağımlı kollajenöz yapıda lektin alanı bulunur (Kilpatrick, 2002). Kalsiyum bağımlı lektin alanı patojenlerle ilişkili moleküler kalıpları tanıyan ve böylece vücudu enfeksiyonlara karşı koruyan tanıma reseptörüdür. Reseptörlerin mikroorganizmayı tanınması sonucu, mannan bağlayan lektin serin proteazlar (MASP'ler) yoluyla lektin bağımlı kompleman yolunun aktivasyonu tetiklenir (Turner, 1996b). Her bir polipeptid zincirinin 4 ayrı bölgesi vardır: Kollajen benzeri bölgesi, α -heliks yapısındaki kısa hidrofobik boyun bölgesi, C-terminal kalsiyum bağımlı lektin bölgesi ve zengin sistein içeriğine sahip N-terminal bölgesidir (Şekil 5) (Holmskov ve ark., 2003).

MBL oligomerleri, mannan bağlayan lektin serin proteaz 1 (MASP-1), MASP-2 ve MASP-3 isimli üç tane serin proteaz ve bir tane proteaz olmayan mannan bağımlı proteaz 19 (MAp19) molekülü ile fonksiyonel bir kompleks içinde dolaşırlar. MBL reseptörleri aktif

hale geldiğinde, MASP-2, klasik kompleman aktivasyonu yolunda görev alan C1'ler gibi, C4'ü bölerek C4b2a'yı meydana getirir. C4b2a, C3'ün parçalanmasını ve opsonin görevi gören C3b fragmanının oluşmasını sağlar. C3b, C5'in anafilatoksin olan C5a ve membran atak kompleksinin oluşumunu başlatan C5b fragmanlarına dönüşümüne aracılık eder (Şekil 6). MASP-1 ve MASP-3'ün rolleri ise daha az bilinmektedir, ancak MASP-1, C3'ü bağımsız olarak parçalayabilme özelliğine sahiptir. MASP-2 ve MASP-3, kromozom 1 üzerindeki MASP-2/MASP-3 geni tarafından kodlanır. MASP-1 ve MASP-3 ise kromozom 3 üzerindeki MASP-1/3 geni tarafından kodlanır (Matsushita ve ark., 2000).



Şekil 5: MBL'nin yapısı (Tsutsumi ve ark., 2005)

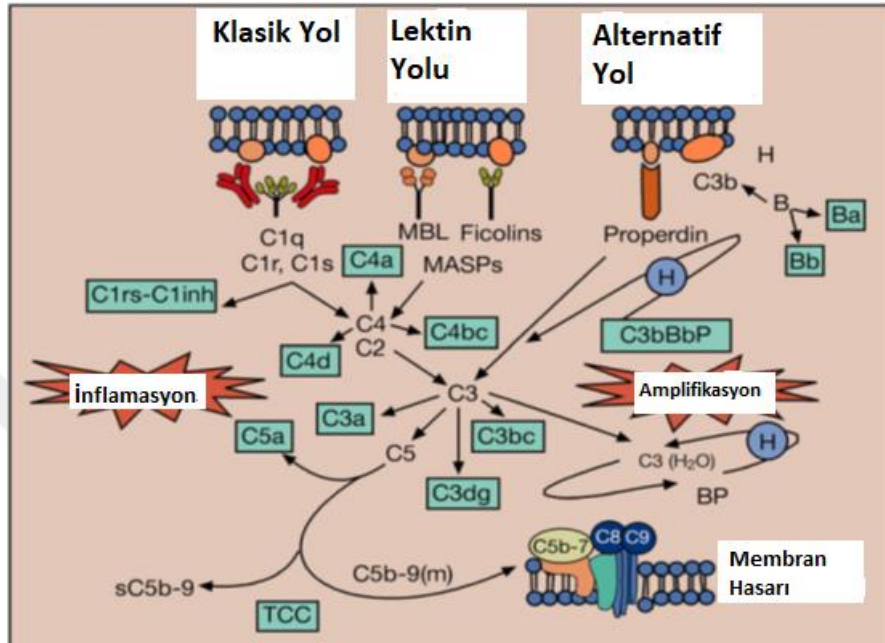
2.4.2. MBL'nin Kompleman Yolağı Aktivasyonu

Kompleman sistem aktivasyonu üç yol üzerinden gerçekleşir (Şekil 6):

- Klasik yol
- Alternatif yol
- Lektin yolu (Walport, 2001a, 2001b)

Son zamanlarda, dördüncü bir yol olarak kabul edilen C2-bypass yolu da tanımlanmıştır. Bu yolların aktivasyonun ortak sonucu, C3'ün bölünmesi ve sonunda membran atak kompleksi olan C5b-9'un oluşmasıdır (Daha ve ark., 2006; Selander ve ark., 2006). Lektin yolu, iki ana protein ailesinin patern tanıma molekülleri (PRM) tarafından

aktive edilir. İlk PRM protein ailesi, fikolinlerdir. Fikolin-1, fikolin-2 ve fikolin-3'ten oluşur. Lektin yolunun ikinci PRM protein ailesine kollektin adı verilir. Mannoza bağlayıcı lektin (MBL), kollektin-10 ve kolektin-11'den oluşur (Runza ve ark., 2008; Wallis ve ark., 2010).



Şekil 6: Kompleman aktivasyon yolağı (Harboe ve ark., 2011)

Kompleman sisteminin temel amacı patojen mikroorganizmaların yok edilmesidir. İlk önce C3b'nin bir hedef mikroorganizma üzerinde birikmesiyle başlayan süreç opsonizasyon işlemi ile devam eder. Hedef mikroorganizmalar kompleman ligandları ile kaplanır ve daha sonra kompleman reseptörleri taşıyan hücreler tarafından bu patojen mikroorganizmalar fagosite edilir (Reis ve ark., 2019). Kompleman sisteminin diğer amacı, yolağın aktivasyonu ile birlikte anafilatoksinler olarak adlandırılan C3a ve C5a peptitlerinin açığa çıkmasını sağlamaktır. C3a ve C5a inflamatuvar süreçlerin artmasına ve inflamasyona bağlı oluşan değişikliklerin oluşmasına katkı sağlar (Dunkelberger & Song, 2010; Ricklin ve ark., 2010).

2.4.3 MBL'nin Klinikle İlişkisi

Yetişkin popülasyonda ortalama serum MBL konsantrasyonu, 800-1000 µg/litre arasındadır, ancak bireyler arasında çok büyük farklılıklar gösterir (Hansen, Thiel, Wouters, ve ark., 2003; Turner & Hamvas, 2000). Popülasyonun yaklaşık üçte biri 500 µg/litrenin altında MBL konsantrasyonlarına sahip iken, %10'dan fazlasının konsantrasyonları 50 µg/litrenin altındadır. Diyabeti olan bazı hastalarda serum konsantrasyonunun 20.000 µg/l'nin üzerine kadar çıkabildiği gösterilmiştir (Hansen ve ark., 2004). Bu farklılığın en önemli nedeni: MBL geninin promotör bölgesinde yüksek oranda meydana gelen nokta mutasyonlarıdır (Steffensen ve ark., 2000).

MBL, yüksek düzeyde mutasyona uğrayabilen kromozom 10'daki MBL2 geni tarafından kodlanır (Turner, 1996a). MBL2'nin dört ekzonu vardır. Bu kromozomdaki genetik polimorfizmlere bağlı olarak MBL'nin serum düzeyleri kişiler arasında büyük oranda farklılık gösterebilir (Denes ve ark., 2012). MBL2 geninin ekzonlarındaki hatalı mutasyon, MBL peptidinin kollajen benzeri sarmal yapısını bozar ve MBL peptidlerinin oligomerize olup multimerlere dönüşümünü engeller. İnflamasyon ve enfeksiyona bağlı oluşan akut faz durumlarında, serumdaki fonksiyonel MBL düzeyleri normal aralığa yükseltilemez (Holmskov ve ark., 2003). Genellikle klinikte asemptomatik olarak karşımıza çıkmasına rağmen MBL eksikliği, başka nedenlerle bağışıklığı baskılanmış kişilerde enfeksiyona ve otoimmün hastalık gelişimine yatkınlık oluşturabilir (Ikeda ve ark., 1987). Otoimmün hastalıkların MBL eksikliği ile bağlantılı olabileceğini düşündüren birçok çalışma mevcuttur (Davies ve ark., 1995; Graudal ve ark., 1998; Ip ve ark., 1998).

Yüksek MBL seviyeleri vücudun patojen mikroorganizmalara karşı savunmasını sağlar. Ancak aktive olan kompleman yolağı lokal ve sistemik inflamasyonun artışını tetikleyebilir. Ayrıca kompleman yolağı aktivasyonu iskemi ve reperfüzyondan kaynaklanan hasarı artırarak, inflamatuvar hastalıkların vücutta oluşturduğu tahribatı artırabilir (Farb ve ark., 2002). Erken başlangıçlı diyabet hastalarında yapılan bazı çalışmalarda, genetik yatkınlıktan bağımsız olarak yüksek MBL üretiminin gerçekleştiği, serum MBL konsantrasyonlarında ve aktivitesinde artış olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçların ışığında MBL'nin tip 1 diyabetin immünopatogenezinde muhtemel rol alabilecek bir faktör olduğu düşünülmektedir (Bouwman ve ark., 2005; Hansen, Thiel, Knudsen, ve ark., 2003). Tip 2 diyabeti olan hastaların katıldıkları çalışmalarda serumdaki yüksek MBL düzeyinin

zayıf diyabetik kontrol göstergesi olduğu ve kötü progresyona işaret ettiği bildirilmiştir (Elawa ve ark., 2011).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcı Grubu

Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Polikliniğimize rutin kontrol amacı ile başvuran, yaşları 35-80 arası değişiklik gösteren 240 diyabetik retinopati hastası ve 240 diyabet hastalığı olmayan kontrol grubu olmak üzere toplam 480 kişi çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 240 diyabetik retinopati hastalarının 116'sına proliferatif diyabetik retinopati, 124'üne nonproliferatif diyabetik retinopati tanısı konulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen her bir katılımcıya araştırma hakkında bilgilendirme yapılmıştır ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatılmıştır. Çalışmamızın etik açıdan uygunluğu Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.05.2022 tarihli toplantıda görüşülen ve 22-KAEK-124 kayıt numarası ile onaylanmıştır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; mental durum bozukluğu, göz içi cerrahi girişim öyküsü, geçirilmiş göz travması, kronik alkol kullanımı, sigara kullanımı, onkolojik hastalık öyküsü, radyoterapi öyküsü, kemoterapi öyküsü, gebelik, glokom ve üveit varlığı, karaciğer ve/veya böbrek hastalığı olarak belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden rutin kan tetkikleri sırasında Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere 5-10 cc venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinin toplanması sırasında hastalara ek işlem uygulanmadı. Alınan venöz kan örneklerinden serum MBL düzeyleri ölçülerek değerlendirildi.

3.2 Kullanılan Yöntem

3.2.1 Serumların Elde Edilmesi

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarından alınan venöz kan örnekleri 3600 devir sayısı/dakika hızında 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Daha sonra elde edilen serum kısımları ependorf tüplere alındı. Çalışma zamanına kadar örnekler -80 °C’de saklandı.

3.2.2 Serum Mannoza Bağlayan Lektin (MBL) Düzeylerinin ELİZA Yöntemi ile Ölçümü

Hasta ve kontrol gruplarının serum MBL düzeylerinin ölçümü ELİZA yöntemi ile yapıldı. İşlem sırasında Elabscience marka hazır ticari kit kullanıldı. Heales MB-530 marka microplate okuyucu kullanılarak microplate absorbans ölçümleri yapıldı. Kit kılavuzuna uyularak serum MBL düzeyleri ölçüldü.

✓ Çalışmanın Basamakları:

- MBL reference standart (std) 10.000 g’de 1 dk. santrifüj edilip 1000 ml. Reference Std&Sample Diluent eklendi.
- Çalışmamızda seri dilüsyonlar yapılarak standartlar hazırlandı. Kullanılan standartları hazırlamak için Reference Std&Sample Diluent 500 ml ependorf tüplere eklendi.
- Alınan örnekler çift replika olarak çalışıldı.
- 100 µl miktarında hazırlanan standartlar ve serum örnekleri plate üzerindeki belirlenen kuyucuklara eklendi.
- Plate’in üzeri kapatıldı, 90 dakika boyunca 37 °C’de inkübasyona bırakıldı.
- Plate üzerindeki inkübasyonu tamamlanan kuyucuklar boşaltıldı, 100 µl hazırlanan biotin solüsyonu eklendi.
- Plate’in üzeri tekrar kapatıldı, 90 dakika boyunca 37 °C’de inkübasyona bırakıldı.
- Plate inkübasyonu tamamlandıktan sonra 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- 100 µl hazırlanan Horseradish Peroksidaz (HRP) solüsyonu her bir kuyucuğa eklendi.
- Plate’in üzeri kapatıldı, 30 dakika boyunca 37 °C’de inkübasyona bırakıldı.
- Plate inkübasyonu tamamlandıktan sonra 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.

- Kuyucukların her birine 90 µl Substrat Reagent eklendi, 15 dakika boyunca 37 °C’de inkübasyona bırakıldı.
- Plate etüvden çıkarılarak her bir kuyucuğun içine 50 µl Stop solüsyonu eklendi ve 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapıldı.

Ölçümler tamamlandıktan sonra standart absorbanslarına karşı konsantrasyon grafiği çizildi. Absorbans/konsantrasyon eğrisi elde edildi ve her bir örneğin MBL konsantrasyonları belirlendi.

3.3 İstatistiksel Analiz

SPSS (Sosyal bilimler istatistik paketi) 16.0 paket programına verilerin istatistiksel analiz sonuçları kaydedildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek için Bağımsız Örneklem T-testine başvuruldu. $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken, $p > 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı yönünde yorumlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 240 diyabetik retinopati hastasının 191'inin serum MBL düzeyi ölçülebildi. Hastalar proliferatif diyabetik retinopatisi (PDRP) olanlar ve nonproliferatif diyabetik retinopatisi (NPDRP) olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Serum MBL düzeyi ölçülebilen 191 hastanın 93'ü PDRP grubunda yer alırken, 98'i NPDRP grubunu oluşturdu. 240 kişilik kontrol grubunun 201'inin serum MBL düzeyi ölçülebildi (Tablo 1).

Gruplara Göre Katılımcıların Dağılım Tablosu

Gruplar	Katılımcı Sayısı	Yüzde
Poliferatif Diyabetik Retinopati Grubu	93	23,7
Non Poliferatif Diyabetik Retinopati Grubu	98	25,0
Kontrol	201	51,3
Total	392	100,0

Tablo 1: Gruplardaki katılımcıların dağılımı tablosu

Grafik 1: Katılımcıların yüzdelik dağılımı



88 tane serum düzeyi belirlenemeyen katılımcıların 23'ü PDRP grubunda, 26'sı NPDRP grubunda, 39'u kontrol grubunda yer almaktadır.

Analizde kullanılan verilerin normal dağılıp dağılmadığını kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testinin her ikisinin de sonucuna göre analizde kullanılan verilerin normal dağılmadığı sonucuna varılmıştır. Daha sonra varyans homojenliğine bakmak için de Levene testine başvuruldu. Levene testi sonucuna göre varyans homojenliği varsayımının sağlandığı bulunmuştur.

Kruskal Wallis H testi analizine göre 3 gruptan elde edilen serum MBL düzeyi ortalaması değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir ($p=0,000$). Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları değerleri Kruskal Wallis H testine göre değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,365$) (Tablo 2). Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetleri de eşdeğer olacak şekilde seçilmiştir ($p=0,754$).

Kruskal Wallis H Testi Analizi

Parametreler	N	Ortalama + Standart Sapma	p Olasılık Değerleri
Serum MBL Seviyesi Ortalaması	392	301,184 ± 142,964 pg/ml	0,000
Grupların Yaş Ortalaması	392	64,969 ± 10,768	0,365

N: Katılımcı sayısı

Tablo 2: Katılımcıların serum MBL seviyeleri ortalaması ve yaş ortalaması analizi

Grupların kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek için Bağımsız Örneklem T-testine başvuruldu. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı.

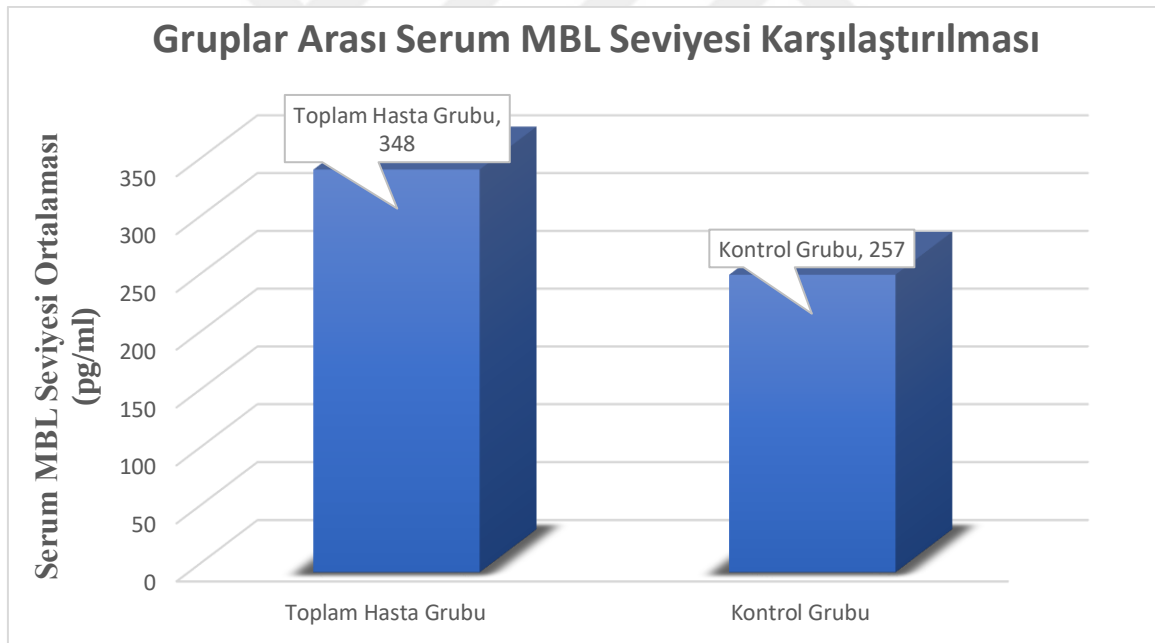
Toplam hasta grubu (PDRP grubu ve NPDRP grubu toplamı) ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda; hasta grubunda toplam 191 katılımcı mevcut idi (PDRP hastası 93 kişi, NPDRP hastası 98 kişi). Serum MBL seviyeleri ortalaması $347,917 \pm 144,246$ pg/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 201 katılımcı mevcut idi. Serum MBL seviyeleri ortalaması $256,776 \pm 126,979$ pg/ml olarak bulundu. Aralarında anlamlı fark saptandı ($p=0,000$) (Tablo 3).

Gruplar	N	Ortalama $\pm$ Standart Sapma Değeri (pg/ml)	p Olasılık Değeri
Toplam Hasta Grubu	191	347,917 $\pm$ 144,246	0,000
Kontrol Grubu	201	256,776 $\pm$ 126,979	

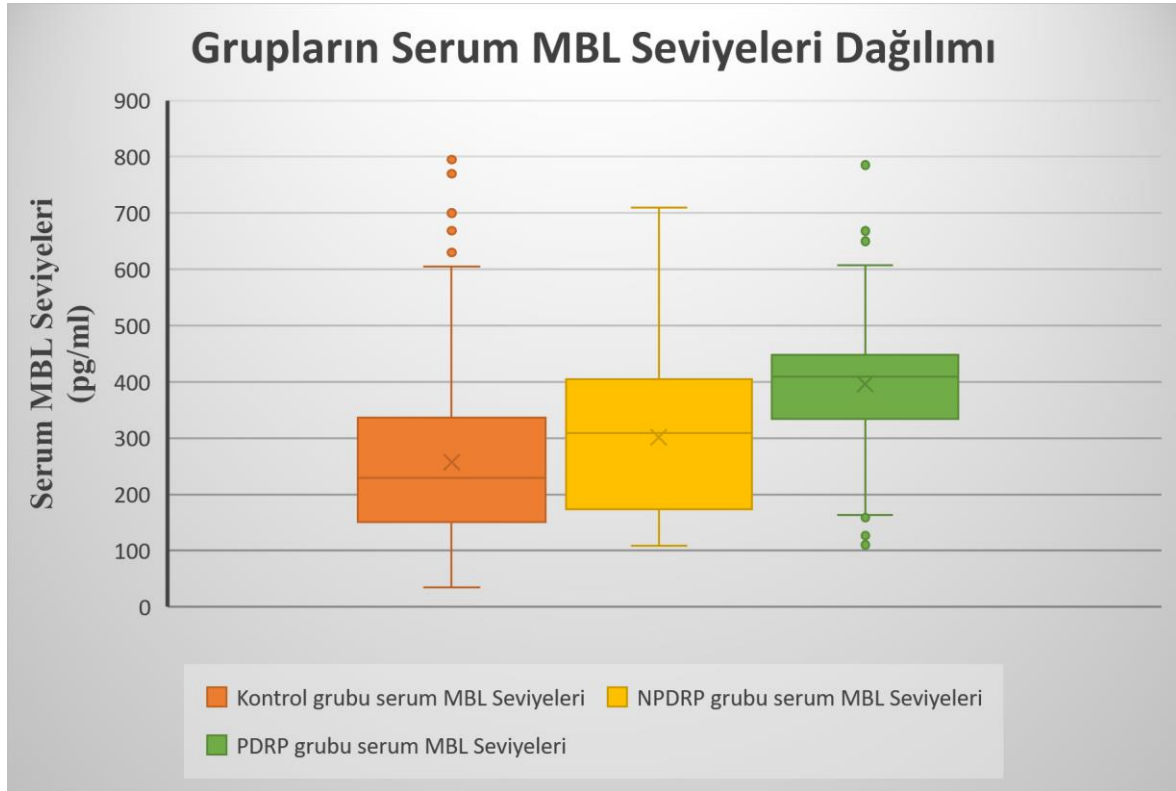
N: Katılımcı sayısı

Tablo 3: Toplam hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama serum MBL seviyelerinin karşılaştırılması

Grafik 2: Toplam hasta grubu ve kontrol grubunun serum MBL seviyeleri ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik 3: PDRP grubu, NPDRP grubu ve kontrol grubundaki katılımcıların serum MBL seviyelerinin dağılımı



Toplam hasta grubu (PDRP grubu ve NPDR grubu toplamı) ile kontrol grubu arasında serum MBL seviyeleri açısından anlamlı düzeyde bir farklılık olduğu saptandı ($p=0.000$).

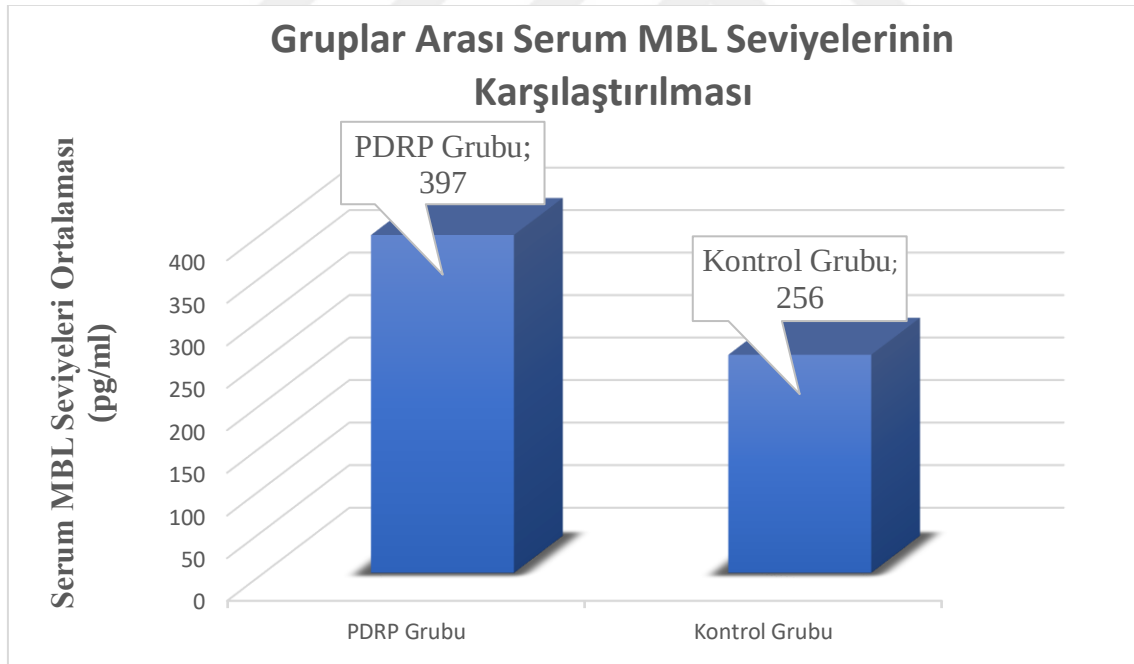
PDRP hastası grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda; PDRP hastası grubunda toplam 93 katılımcı mevcut idi. Serum MBL seviyeleri ortalamaları $396,301 \pm 136,980$ pg/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 201 katılımcı mevcut idi. Serum MBL seviyeleri ortalaması $256,776 \pm 126,979$ pg/ml olarak bulundu. Aralarında serum MBL seviyeleri açısından anlamlı düzeyde fark saptandı ($p=0,000$) (Tablo 4).

Gruplar	N	Ortalama $\pm$ Standart Sapma Değeri (pg/ml)	p Olasılık Değeri
Poliferatif Diyabetik Retinopati Grubu	93	396,301 $\pm$ 136,980	0,000
Kontrol Grubu	201	256,776 $\pm$ 126,979	

N: Katılımcı Sayısı

Tablo 4: PDRP grubu ve kontrol grubunun serum MBL seviyeleri karşılaştırılması

Grafik 4: PDRP grubu ve kontrol grubunun serum MBL seviyeleri ortalamalarının karşılaştırılması



PDRP grubu ve ile kontrol grubu arasında serum MBL seviyeleri açısından anlamlı düzeyde bir farklılık olduğu saptandı ($p=0.000$).

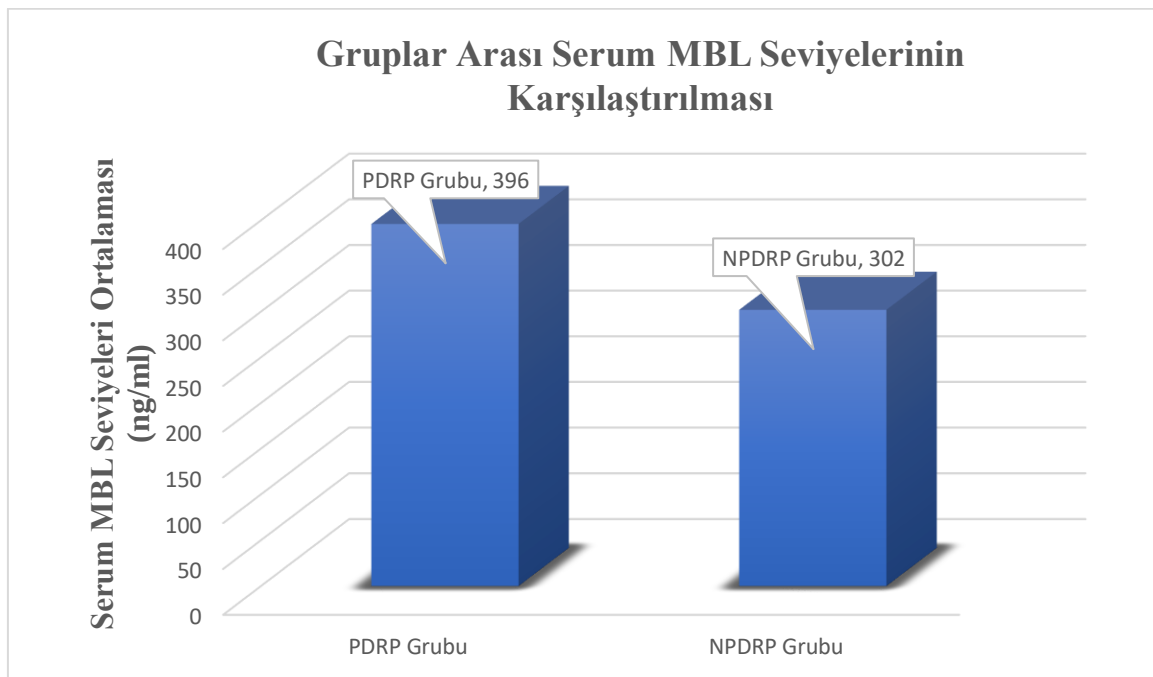
PDRP hastası grubu ile NPDRP grubunu karşılaştırdığımızda; PDRP hastası grubunda toplam 93 katılımcı mevcut idi. Serum MBL seviyeleri ortalamaları $396,301 \pm 136,980$ pg/ml olarak bulundu. NPDRP grubunda ise 98 katılımcı mevcut idi. Serum MBL seviyeleri ortalaması $302,003 \pm 136,326$ pg/ml olarak bulundu. Aralarında serum MBL seviyeleri açısından anlamlı düzeyde fark saptandı ($p=0,000$) (Tablo 5).

Gruplar	N	Ortalama $\pm$ Standart Sapma Değeri (pg/ml)	p Olasılık Değeri
Poliferatif Diyabetik Retinopati Grubu	93	$396,301 \pm 136,980$	0,000
Non proliferatif Diyabetik Retinopati Grubu	98	$302,003 \pm 136,326$	

N: Katılımcı Sayısı

Tablo 5: PDRP grubu ve NPDRP grubunun serum MBL seviyelerinin karşılaştırılması

Grafik 5: PDRP grubu ve NPDRP grubunun serum MBL seviyeleri ortalamalarının karşılaştırılması



PDRP hasta grubu ve ile NPDRP hasta grubu arasında serum MBL seviyeleri açısından anlamlı düzeyde bir farklılık olduğu bulundu ($p=0.000$).

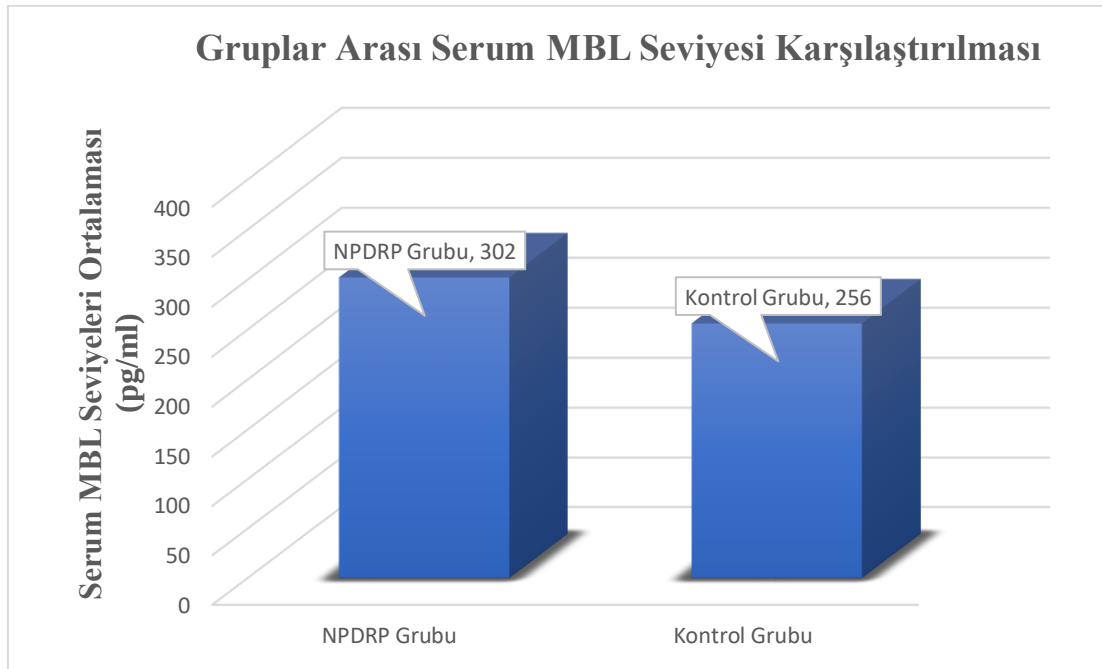
NPDR hastası grubu toplamı ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda; NPDRP hastası grubunda toplam 98 katılımcı mevcut idi. Serum MBL seviyeleri ortalaması $302,003 \pm 136,326$ pg/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 201 katılımcı mevcut idi. Serum MBL seviyeleri ortalaması $256,776 \pm 126,979$ pg/ml olarak bulundu. Aralarında anlamlı fark saptandı ($p=0,005$) (Tablo 6).

Gruplar	N	Ortalama $\pm$ Standart Sapma Değeri (pg/ml)	p Olasılık Değeri
Non Poliferatif Diyabetik Retinopati Grubu	98	$302,003 \pm 136,326$	0,005
Kontrol Grubu	201	$256,776 \pm 126,979$	

N: Katılımcı Sayısı

Tablo 6: NPDRP grubu ve kontrol grubunun serum MBL seviyelerinin karşılaştırılması

Grafik 6: NPDRP grubu ve kontrol grubunun serum MBL seviyeleri ortalamalarının karşılaştırılması



NPDRP grubu ve ile kontrol grubu arasında serum MBL seviyeleri açısından anlamlı düzeyde bir farklılık olduğu sonucunu bulduk ($p=0.005$).

5. TARTIŞMA

DRP, DM'nin, geri dönüşümsüz körlüğe neden olabilen mikrovasküler komplikasyonları arasındadır. DRP progresyonunda ana risk faktörlerinin diyabet süresi ve hiperglisemi kontrolü olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir ("The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group," 1995; "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group," 1998; Klein ve ark., 1994). DRP vasküler komplikasyonlarının gelişmesinde inflamasyon, oksidatif ve hiperosmolar stres de önemli bir rol oynamaktadır (Meleth ve ark., 2005; Noma ve ark., 2013). Patern tanıma molekülü olan (PRM) MBL, retinayı ekzojen ve endojen hasarlardan korumak için kritik bir rol oynayarak kompleman sistemini aktive ederek inflamasyonun artmasına yol açan etkenlerden biridir. Çalışmamızda diyabetik retinopatisi olan hastalar ile sağlıklı bireyler arasındaki serum MBL düzeyleri açısından karşılaştırdık.

Literatürde MBL'nin serumda yüksek konsantrasyonlara ulaşması, düzensiz kompleman aktivasyonuna ve retina hasarına yol açan inflamatuvar bir yanıtı neden olabildiği gösterilmiştir (Lipscombe ve ark., 1992; Schafranski ve ark., 2004; Turner, 2003; Xu & Chen, 2016). Ayrıca kronik hiperglisemiye bağlı gelişen hücrel hipoksi ve hücre yüzeyi glikozilasyonunun değişmesinin dokularda MBL birikimine ve kompleman aktivasyonunda artışa neden olarak, dokulardaki iskemik hasarı ağırlaştırdığı bildirilmiştir (Collard ve ark., 1999; Collard ve ark., 2001; Collard ve ark., 2000). MBL eksikliği ise etnik kökenlerde genel popülasyonun %5-30'unda görülmektedir. Eksik olan bireylerde enfeksiyon ve otoimmün hastalığa olan yatkınlığın daha fazla olduğu görülmüştür (Heitzeneder ve ark., 2012; Turner, 2003).

Normalde MBL vücudun kendi hücrelerini tanımaz, onlara karşı aktive olmaz (Tapp ve ark., 2003). Ancak diyabete bağlı olarak meydana gelen hücrel hipoksi ve kronik

hiperglisemi süreci, hücre yüzeyi glikozilasyonunu değiştirebilir. Bu durum hücrelere karşı MBL birikimine ve kompleman aktivasyonuna neden olarak mikrovasküler komplikasyon gelişmiş diyabet hastalarında iskemik hasarı şiddetlendirebilir (Elawa ve ark., 2011; Gabir ve ark., 2000; Nagi ve ark., 1997). Mevcut bulgular yüksek MBL düzeylerinin, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Hovind ve ark., 2005). Diyabet vücutta kronik inflamatuvar bir süreç başlatır (Jager ve ark., 1999). Bizim çalışmamızda da diyabet hastalarının serum MBL seviyeleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç, inflamatuvar sürecin MBL seviyelerinin yükselmesinde etkin rol aldığını göstermektedir. Proliferatif retinopati evresinde inflamasyon düzeyi daha fazla ilerlemiş durumdadır. Bu evredeki çalışma hastalarımızın serum MBL seviyelerinin, hem kontrol grubundan hem nonproliferatif evredeki retinopati hastalarından anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmasına, ilerlemiş olan inflamasyon sürecinin katkısı olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızın sonucuna göre, retinopatinin şiddeti arttıkça serum MBL seviyelerinin de anlamlı düzeyde arttığı çıkarımını yapabiliriz.

Elawa ve ark. diyabetik hastalarda yüksek serum MBL'sinin, zayıf kan şekeri regülasyonu, hastalığın progresyonu, diyabetik nefropati komplikasyonunun ortaya çıkması ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Elawa ve ark., 2011). Hansen ve arkadaşlarının yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 132 normoalbuminürik tip 1 diyabet hastası ve 66 sağlıklı kişinin serum MBL düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, diyabetik hastalardaki MBL seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,025$). Ayrıca serum MBL konsantrasyonları ile idrar albümin atılımı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir ($P=0,013$). Elde edilen verilere göre nefropati hastalarında serum MBL konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve renovasküler komplikasyonların patogenezinde MBL'nin olası bir rolü olduğu sonucuna varmışlardır (Coonrod ve ark., 1993; Hansen, Thiel, Knudsen, ve ark., 2003; Poulsen ve ark., 1994; Rudberg ve ark., 1993; Satomura ve ark., 2002). Bu çalışmalar mikrovasküler bir komplikasyon olan diyabetik nefropatinin patogenezinde yüksek serum MBL seviyelerinin yer alabileceğini göstermektedir. Çalışmamızdaki PDRP grubunun serum MBL seviyeleri, NPDRP grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu için, diyabetik retinopatinin de patogenezinde yüksek serum MBL seviyelerinin etkin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bouwman ve arkadaşları 86 jüvenil tip 1 diyabet hastasını ve her bir hastanın sağlıklı kardeşini de kontrol grubu olarak değerlendirmek amacıyla çalışmaya alıp, MBL konsantrasyonunu ve MBL kompleks aktivitesini araştırmışlardır. Hastalar ve kardeşleri arasındaki ebeveyn ilişkisinin çalışma sonuçlarını etkilememesi ve allel frekansı analizi için 69 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunu da çalışmaya dahil etmişlerdir. Genetik polimorfizm açısından değerlendirildiğinde hastalar ve 69 kişiden oluşan sağlıklı kontrol denekleri arasında allel frekansı açısından önemli bir fark gözlenmemiştir. Kardeş kontrol deneklerinin MBL kompleks aktivitesi seviyeleri, yüksek düzeyde MBL üreten genotipe sahip diyabetik hastalardakinin yaklaşık yarısı civarlarında olduğu bulunmuştur ($p=0.0005$). Yüksek düzeyde MBL üreten genotipe sahip jüvenil DM hastalarındaki bu artışın, genetik varyasyondan ziyade tip 1 diyabetin immünopatogenezi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Yüksek serum MBL düzeylerine sahip hastalarda genetik yatkınlıktan bağımsız olarak, MBL kompleks aktivitesinin arttığı sonucuna varılmıştır. Yüksek serum MBL seviyesinin tip 1 diyabetin immünopatogenezinde rol alan bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmada düşük düzeyde MBL üreten ve MBL eksiliği genotipine sahip olmanın, diyabetin gelişebilecek komplikasyonlarına karşı koruyucu bir faktör olabileceği de belirtilmektedir (Bouwman ve ark., 2005). Bu çalışmayı bizim çalışmamız ile beraber değerlendirdiğimizde serum MBL düzeyinin diyabetik retinopatinin patogenezinde yer alabilecek bir faktör olduğu çıkarımını yapabiliriz.

Literatürde serum MBL düzeylerinin artışını etkileyebilen diğer parametrelerin incelendiği çalışmalar da mevcuttur. Geng ve arkadaşlarının 348 diyabetli (98 kişi Tip 1 DM, 250 kişi Tip 2 DM) hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmada, katılımcıların HbA1c seviyeleri ile serum MBL düzeyleri arasında bağlantı olup olmadığını değerlendirmişler. Hastaları DRP gelişmeyen, orta düzeyde DRP'si olan ve şiddetli düzeyde DRP'si olan şeklinde üç gruba ayırmışlar. Tip 1 DM hastalarının serum MBL düzeyleri, Tip 2 DM hastalarına oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ($p=0,009$). DRP'nin şiddeti ile serum MBL seviyesinin de anlamlı düzeyde pozitif korelasyon ile arttığı izlenmiş ($p=0,006$). Serum MBL düzeyleri ile en anlamlı düzeyde ilişki bulunan parametrenin HbA1c olduğu bildirilmiş. Daha yüksek HbA1c'ye sahip, daha kötü glisemik kontrolü olan katılımcıların serum MBL düzeyleri de daha yüksek saptanmış ($p=0,0001$). Ancak diyabetik hastaların serum MBL seviyeleri ile cinsiyet, yaş, kreatinin, trigliserit, kolesterol, LDL, HDL düzeyleri ve günlük insülin dozu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Diyabet süresi,

erkek cinsiyet ve sistolik kan basıncı seviyesi ile serum MBL düzeyi arasında daha ılımlı seviyede pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Geng ve ark., 2015). Looker ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kan şekeri düzeyi, sistolik kan basıncı seviyesi ve diyabet süresinin, MBL seviyelerini artıran, diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişimini hızlandıran anlamlı faktörler olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Looker ve ark., 2012). Huang ve arkadaşlarının çalışmasında, MBL'nin serum seviyeleri ile cinsiyet, yaş, kreatinin, trigliserit, kolesterol, LDL, HDL düzeyleri, diyabet süresi ve günlük insülin dozu gibi faktörler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamış ($P>0.05$) (Huang ve ark., 2015). Hammes ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da erkek cinsiyet serum MBL düzeyini artırabilecek bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (Hammes ve ark., 2011). Vücut kitle indeksi (VKİ) ile serum MBL düzeylerindeki artış ve diyabetin progresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde ise çalışmalar arasında tutarsızlık saptanmıştır. Dirani ve arkadaşlarının çalışmasında VKİ pozitif yönde etki gösteren bir parametre iken, (Dirani ve ark., 2011) Xu ve arkadaşlarının bir çalışmasında serum MBL düzeyini ters yönde etkileyen bir parametre olduğu bulunmuştur (Xu ve ark., 2012).

Çalışmamızda PDRP'si olan, NPDRP'si olan ve diyabeti olmayan şeklinde 3 gruba ayırdığımız hastaları serum MBL düzeyi açısından karşılaştırdık. PDRP'si olan hasta grubunun serum MBL düzeyleri, ayrı ayrı karşılaştırıldığında hem NPDRP'si olan gruptan hem de kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile $p=0,005$ ve $p=0,000$). NPDRP'si olan grubun serum MBL düzeyleri de kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,000$).

Hokazono ve arkadaşları serum MBL seviyelerinin, DRP gelişimi ile ilişkisi olup olmadığını ve hafif DRP'yi şiddetli DRP'den ayırt edebilmek için MBL düzeylerinin kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek amacı ile bir çalışma yapmışlardır. 74 hastanın dahil edildiği çalışmada hastalar DRP'si olmayan diyabetik hastalar, hafif/orta şiddette DRP'si olan hastalar ve şiddetli/proliferatif DRP'si olan hastalar olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirilmiş. Şiddetli/proliferatif DRP'si olan hastaların %47'sinin, diyabeti olan ancak DRP'si olmayan hastaların %12'sinin serum MBL seviyelerinin yükseldiği sonucuna varılmıştır ($p=0,008$). Şiddetli/proliferatif DRP'si olan hastalar ile hafif/orta DRP'si olan hastalar karşılaştırıldığında ise şiddetli/proliferatif DRP grubunda %47'lik serum MBL yüksekliğine kıyasla hafif/orta DRP'si olan grupta %20 oranında serumda MBL yüksekliği izlenmiş ($p=0,04$). Sonuç olarak yüksek plazma MBL seviyeleri

ile şiddetli/proliferatif DRP arasında ve DRP gelişimi açısından anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Hokazono ve ark., 2018). Çalışmanın sonuçları bizim çalışmamız ile benzer bulunmuştur. Biz de retinopatinin şiddeti arttıkça serumdaki MBL seviyelerini anlamlı düzeyde daha yüksek bulduk. Mevcut sonuçlar retinopatinin gelişiminde yüksek MBL seviyelerinin etkin rol alabileceğini düşündürmektedir.

Huang ve arkadaşları 324 tip 2 DM hastası ile 300 sağlıklı kontrol grubunun serum MBL düzeylerini karşılaştırmışlar. Hastaların 115'inde DRP bulguları, 41'inde ise DRP'ye bağlı ileri düzeyde görme kaybı mevcut imiş. Kontrol grubunun serum MBL düzeyleri, DRP gelişen hastalara ve ileri düzeyde görme kaybı olan hastalara göre anlamlı seviyede daha düşük saptanmış (sırası ile $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). Yüksek serum MBL düzeylerinin DRP gelişimi ve DRP'ye bağlı ileri düzeyde görme kaybı ile korele olduğunu savunmuşlar (Huang ve ark., 2015). Çalışmadan elde edilen veri sonuçlarına göre MBL'nin DRP'nin progresyonunda diğer faktörlerden bağımsız rol alan bir etken olduğu sonucuna varılmıştır. Man ve arkadaşlarının DRP gelişmiş olan 184 tip 2 diyabet hastası ile DRP gelişmemiş olan 189 tip 2 diyabet hastasının serum MBL düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada da benzer sonuç elde etmişlerdir. Bu çalışmada gruplar arasında serum MBL düzeyi, HbA1c, C-reaktif protein (CRP), serum kreatinini, diyabet süresi, günlük insülin dozu, sistolik ve diyastolik kan basıncı parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. DRP gelişmiş olan diyabet hastalarındaki serum MBL düzeylerinin, DRP gelişmemiş olan diyabet hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu sonucu bulunmuştur ($p< 0,0001$) (Man ve ark., 2015) . Çalışmanın sonuçlarına göre serum MBL seviyesinin DRP'nin şiddeti ile korele şekilde yükseldiği ve DRP için diğer etiyolojik faktörlerden bağımsız tanısal bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili başka çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da literatürdeki çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir ve literatürdeki çalışmaları destekler niteliktedir. Proliferatif retinopati evresindeki diyabet hastalarının serum MBL seviyeleri, non proliferatif evredeki diyabet hastalarından ve diyabeti olmayan hastalardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırası ile $p=0,000$ ve $p=0,005$). Nonproliferatif retinopati evresindeki diyabet hastalarının serum MBL seviyeleri de diyabeti olmayan hastalardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.000$). Bizim çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarına göre serumda yüksek seviyelerde bulunan MBL'nin, inflamatuvar kaskadın aktivasyonunda artışa neden

olarak retinopatiyi şiddetlendirebileceği çıkarımını yapabiliriz. Yine bizim sonuçlarımıza ve literatürdeki benzer çalışmalara göre retinopatinin şiddeti arttıkça, serumdaki MBL seviyelerinin de daha yüksek seviyelere çıkabileceğini düşünebiliriz. Bu nedenle serum MBL seviyelerinin, retinopatinin progresyonunda takip parametresi olarak kullanılabileceğini düşündürmüş ve bu konuda bizi ümitlendirmiştir. Ayrıca nonproliferatif retinopati evresindeki hastaların MBL seviyeleri, bizim çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda kontrol grubundaki hastalardan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle serum MBL seviyelerinin retinopatiye geçişte etkin rol oynayabileceğini ve/veya retinopatinin etiyopatogenezine yer alabileceğini düşünebiliriz. Retinopatide etyolojik açıdan risk faktörü olup olmadığını belirleyebilmek için yeni araştırmalar yapılması gerekir. Çalışmamız bu konuda ülkemizden yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bu konu ile alakalı daha çok sayıda çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda diyabetik retinopatisi olan hastalar ile kontrol grubu arasında serum MBL düzeyleri açısından karşılaştırma yaptık. Kontrol grubuna göre retinopatili hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek seviyede olduğunu bulduk. PDRP grubu ve NPDRP grubunu kendi arasında karşılaştırdığımızda ise; proliferatif evre retinopatisi olan hastaların serum MBL düzeylerini, nonproliferatif evre retinopatisi olanlar hastalardan anlamlı düzeyde yüksek bulduk.

Serum MBL düzeylerinin retinopatinin gelişiminde ve progresyonunda etken bir faktör olabileceğini ve yeni yapılacak çalışmalarla birlikte hastalığın tanı ve takibinde kullanılabilecek bir molekül olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKÇA

- Abu El-Asrar, A. M., De Hertogh, G., van den Eynde, K., Alam, K., Van Raemdonck, K., Opdenakker, G., Van Damme, J., Geboes, K., & Struyf, S., 2015. Myofibroblasts in proliferative diabetic retinopathy can originate from infiltrating fibrocytes and through endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT).Exp Eye Res,132 179-189.
- Adamis, A. P., 2002. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease?Br J Ophthalmol,86 (4),363-365.
- Akova Y. A., O. d. P. A., (2016).Temel Göz Hastalıkları *Temel Göz Hastalıkları* (Y. A. A. Pınar Aydın O'Dwyer, Ed.Ankara.Ankara,1276
- Antonetti, D. A., Klein, R., & Gardner, T. W., 2012. Diabetic retinopathy.N Engl J Med,366 (13),1227-1239.
- Bouwman, L. H., Eerligh, P., Terpstra, O. T., Daha, M. R., de Knijff, P., Ballieux, B. E., Bruining, G. J., van der Slik, A. R., Roos, A., & Roep, B. O., 2005. Elevated levels of mannose-binding lectin at clinical manifestation of type 1 diabetes in juveniles.Diabetes,54 (10),3002-3006.
- Ciulla, T. A., Amador, A. G., & Zinman, B., 2003. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies.Diabetes Care,26 (9),2653-2664.
- Cohen, S. R., & Gardner, T. W., 2016. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema.Dev Ophthalmol,55 137-146.
- Collard, C. D., Lekowski, R., Jordan, J. E., Agah, A., & Stahl, G. L., 1999. Complement activation following oxidative stress.Mol Immunol,36 (13-14),941-948.
- Collard, C. D., Montalto, M. C., Reenstra, W. R., Buras, J. A., & Stahl, G. L., 2001. Endothelial oxidative stress activates the lectin complement pathway: role of cytokeratin 1.Am J Pathol,159 (3),1045-1054.

- Collard, C. D., Vakeva, A., Morrissey, M. A., Agah, A., Rollins, S. A., Reenstra, W. R., Buras, J. A., Meri, S., & Stahl, G. L., 2000. Complement activation after oxidative stress: role of the lectin complement pathway. *Am J Pathol*, 156 (5), 1549-1556.
- Cooksey, R. C., Hebert, L. F., Jr., Zhu, J. H., Wofford, P., Garvey, W. T., & McClain, D. A., 1999. Mechanism of hexosamine-induced insulin resistance in transgenic mice overexpressing glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase: decreased glucose transporter GLUT4 translocation and reversal by treatment with thiazolidinedione. *Endocrinology*, 140 (3), 1151-1157.
- Coonrod, B. A., Ellis, D., Becker, D. J., Bunker, C. H., Kelsey, S. F., Lloyd, C. E., Drash, A. L., Kuller, L. H., & Orchard, T. J., 1993. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, 16 (10), 1376-1383.
- Çetiner Ö., R. N., 2020. Hiperglisemi, Oksidatif Stres ve Tip 2 Diyabette Oksidatif Stres Belirteçlerinin Tanımlanması. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, 1 60-68.
- Daha, M. R., van Kooten, C., & Roos, A., 2006. Compliments from complement: A fourth pathway of complement activation? *Nephrol Dial Transplant*, 21 (12), 3374-3376.
- David J. Spalton, R. A. H., Paul Hunter, (2012). *Atlas of Clinical Ophthalmology 3rd Edition Atlas of Clinical Ophthalmology 3rd Edition* (
- Davies, E. J., Snowden, N., Hillarby, M. C., Carthy, D., Grennan, D. M., Thomson, W., & Ollier, W. E., 1995. Mannose-binding protein gene polymorphism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 38 (1), 110-114.
- de Vries, B., Walter, S. J., Peutz-Kootstra, C. J., Wolfs, T. G., van Heurn, L. W., & Buurman, W. A., 2004. The mannose-binding lectin-pathway is involved in complement activation in the course of renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol*, 165 (5), 1677-1688.
- Denes, L., Entz, L., & Jancsik, V., 2012. Restenosis and therapy. *Int J Vasc Med*, 2012 406236.
- Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Klavuzu.4. Baskı.* (2009).
- Diabetic Retinopathy Study Research, G., 2018. Preliminary Report on Effects of Photocoagulation Therapy. *Am J Ophthalmol*, 185 14-24.

- Dirani, M., Xie, J., Fenwick, E., Benarous, R., Rees, G., Wong, T. Y., & Lamoureux, E. L., 2011. Are obesity and anthropometry risk factors for diabetic retinopathy? The diabetes management project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52 (7), 4416-4421.
- Dunkelberger, J. R., & Song, W. C., 2010. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*, 20 (1), 34-50.
- Dyck, P. J., Kratz, K. M., Karnes, J. L., Litchy, W. J., Klein, R., Pach, J. M., Wilson, D. M., O'Brien, P. C., Melton, L. J., 3rd, & Service, F. J., 1993. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 43 (4), 817-824.
- Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial, 1998. *Arch Ophthalmol*, 116 (7), 874-886.
- Edward J Boyko, D. J. M., Suvi Karuranga, Lorenzo Piemonte, Phil Riley, Pouya Saeedi, Hong Sun. (2021). *IDF Diabetes Atlas 10th edition* (Vol. 10)
- The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995. *Ann Intern Med*, 122 (8), 561-568.
- Elawa, G., AoudAllah, A. M., Hasaneen, A. E., & El-Hammady, A. M., 2011. The predictive value of serum mannan-binding lectin levels for diabetic control and renal complications in type 2 diabetic patients. *Saudi Med J*, 32 (8), 784-790.
- Epstein, J., Eichbaum, Q., Sherif, S., & Ezekowitz, R. A., 1996. The collectins in innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 8 (1), 29-35.
- Farb, A., Weber, D. K., Kolodgie, F. D., Burke, A. P., & Virmani, R., 2002. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation*, 105 (25), 2974-2980.
- Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1995. *Arch Ophthalmol*, 113 (9), 1144-1155.

- Fraser, I. P., Koziel, H., & Ezekowitz, R. A., 1998. The serum mannose-binding protein and the macrophage mannose receptor are pattern recognition molecules that link innate and adaptive immunity. *Semin Immunol*, 10 (5), 363-372.
- Friedlander, M., Dorrell, M. I., Ritter, M. R., Marchetti, V., Moreno, S. K., El-Kalay, M., Bird, A. C., Banin, E., & Aguilar, E., 2007. Progenitor cells and retinal angiogenesis. *Angiogenesis*, 10 (2), 89-101.
- Gabir, M. M., Hanson, R. L., Dabelea, D., Imperatore, G., Roumain, J., Bennett, P. H., & Knowler, W. C., 2000. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 23 (8), 1113-1118.
- Garred, P., Brygge, K., Sorensen, C. H., Madsen, H. O., Thiel, S., & Svejgaard, A., 1993. Mannan-binding protein--levels in plasma and upper-airways secretions and frequency of genotypes in children with recurrence of otitis media. *Clin Exp Immunol*, 94 (1), 99-104.
- Gartner, H., (2017). *Gartner & Hiatt's Atlas and Text of Histology 7th edition* Gartner & Hiatt's Atlas and Text of Histology 7th edition (
- Geng, P., Ding, Y., Qiu, L., & Lu, Y., 2015. Serum mannose-binding lectin is a strong biomarker of diabetic retinopathy in chinese patients with diabetes. *Diabetes Care*, 38 (5), 868-875.
- Geraldes, P., & King, G. L., 2010. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res*, 106 (8), 1319-1331.
- Graudal, N. A., Homann, C., Madsen, H. O., Svejgaard, A., Jurik, A. G., Graudal, H. K., & Garred, P., 1998. Mannan binding lectin in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *J Rheumatol*, 25 (4), 629-635.
- Hakan Özdemir, S. A., Murat Karaçorlu, (2015). Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi *Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi* (S. A. Hakan Özdemir, Murat Karaçorlu, Ed. 304
- Hammes, H. P., Kerner, W., Hofer, S., Kordonouri, O., Raile, K., Holl, R. W., & Group, D. P.-W. S., 2011. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes-a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia*, 54 (8), 1977-1984.

- Hansen, T. K., Tarnow, L., Thiel, S., Steffensen, R., Stehouwer, C. D., Schalkwijk, C. G., Parving, H. H., & Flyvbjerg, A., 2004. Association between mannose-binding lectin and vascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes*, 53 (6), 1570-1576.
- Hansen, T. K., Thiel, S., Knudsen, S. T., Gravholt, C. H., Christiansen, J. S., Mogensen, C. E., & Poulsen, P. L., 2003. Elevated levels of mannan-binding lectin in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (10), 4857-4861.
- Hansen, T. K., Thiel, S., Wouters, P. J., Christiansen, J. S., & Van den Berghe, G., 2003. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (3), 1082-1088.
- Harboe, M., Thorgersen, E. B., & Mollnes, T. E., 2011. Advances in assay of complement function and activation. *Adv Drug Deliv Rev*, 63 (12), 976-987.
- Heitzeneder, S., Seidel, M., Forster-Waldl, E., & Heitger, A., 2012. Mannan-binding lectin deficiency - Good news, bad news, doesn't matter? *Clin Immunol*, 143 (1), 22-38.
- Heng, L. Z., Comyn, O., Peto, T., Tadros, C., Ng, E., Sivaprasad, S., & Hykin, P. G., 2013. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med*, 30 (6), 640-650.
- Hokazono, K., Belizario, F. S., Portugal, V., Messias-Reason, I., & Nisihara, R., 2018. Mannose Binding Lectin and Pentraxin 3 in Patients with Diabetic Retinopathy. *Arch Med Res*, 49 (2), 123-129.
- Holmskov, U., Thiel, S., & Jensenius, J. C., 2003. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol*, 21 547-578.
- Horal, M., Zhang, Z., Stanton, R., Virkamaki, A., & Loeken, M. R., 2004. Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: involvement in diabetic teratogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 70 (8), 519-527.
- Hovind, P., Hansen, T. K., Tarnow, L., Thiel, S., Steffensen, R., Flyvbjerg, A., & Parving, H. H., 2005. Mannose-binding lectin as a predictor of microalbuminuria in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes*, 54 (5), 1523-1527.

- Huang, Q., Shang, G., Deng, H., Liu, J., Mei, Y., & Xu, Y., 2015. High Mannose-Binding Lectin Serum Levels Are Associated with Diabetic Retinopathy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One*, 10 (7), e0130665.
- Ikeda, K., Sannoh, T., Kawasaki, N., Kawasaki, T., & Yamashina, I., 1987. Serum lectin with known structure activates complement through the classical pathway. *J Biol Chem*, 262 (16), 7451-7454.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998. *Lancet*, 352 (9131), 837-853.
- International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 4th Edition.* (2009). (W. D. Unwin N., Gan D., Jacqmain O., Ghyoot G., Ed.)
- Ip, W. K., Chan, S. Y., Lau, C. S., & Lau, Y. L., 1998. Association of systemic lupus erythematosus with promoter polymorphisms of the mannose-binding lectin gene. *Arthritis Rheum*, 41 (9), 1663-1668.
- Jager, A., van Hinsbergh, V. W., Kostense, P. J., Emeis, J. J., Yudkin, J. S., Nijpels, G., Dekker, J. M., Heine, R. J., Bouter, L. M., & Stehouwer, C. D., 1999. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19 (12), 3071-3078.
- Jordan, J. E., Montalto, M. C., & Stahl, G. L., 2001. Inhibition of mannose-binding lectin reduces postischemic myocardial reperfusion injury. *Circulation*, 104 (12), 1413-1418.
- Karam, T., Kamath, Y. S., Rao, L. G., Rao, K. A., Shenoy, S. B., & Bhandary, S. V., 2018. Diabetic retinopathy in patients with diabetic foot syndrome in South India. *Indian J Ophthalmol*, 66 (4), 547-550.
- Karuranga, S. (2017). *IDF DIABETES ATLAS Eighth edition* (S. Karuranga, Ed.)
- Kilpatrick, D. C., 2002. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus Med*, 12 (6), 335-352.
- Klaassen, I., Van Noorden, C. J., & Schlingemann, R. O., 2013. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*, 34 19-48.

- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., & Cruickshanks, K. J., 1994. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 112 (9), 1217-1228.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D., & DeMets, D. L., 1984. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*, 102 (4), 527-532.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D., & DeMets, D. L., 1989a. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 107 (2), 237-243.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D., & DeMets, D. L., 1989b. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*, 107 (2), 244-249.
- Leasher, J. L., Bourne, R. R., Flaxman, S. R., Jonas, J. B., Keeffe, J., Naidoo, K., Pesudovs, K., Price, H., White, R. A., Wong, T. Y., Resnikoff, S., Taylor, H. R., & Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease, S., 2016. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care*, 39 (9), 1643-1649.
- Lechner, J., O'Leary, O. E., & Stitt, A. W., 2017. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision research*, 139 7-14.
- Levine, L. M., (2017). *Eye Development. Fundamentals and Principles of Ophthalmology Fundamentals and Principles of Ophthalmology*, San Francisco
- Lipscombe, R. J., Sumiya, M., Hill, A. V., Lau, Y. L., Levinsky, R. J., Summerfield, J. A., & Turner, M. W., 1992. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet*, 1 (9), 709-715.
- Looker, H. C., Nyangoma, S. O., Cromie, D., Olson, J. A., Leese, G. P., Black, M., Doig, J., Lee, N., Lindsay, R. S., McKnight, J. A., Morris, A. D., Philip, S., Sattar, N., Wild, S. H., Colhoun, H. M., Scottish Diabetic Retinopathy Screening, C., & Scottish Diabetes Research Network Epidemiology, G., 2012. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland. *Diabetologia*, 55 (9), 2335-2342.

- Lorenzi, M., 2007. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Exp Diabetes Res*, 2007 61038.
- Louis B. Cantor, C. J. R., George A. Cioffi, (2014). *Fundamentals and Principles of Ophthalmology* *Fundamentals and Principles of Ophthalmology* (C. J. R. Louis B. Cantor, George A. Cioffi, Ed. 430
- Luo, X., Wu, J., Jing, S., & Yan, L. J., 2016. Hyperglycemic Stress and Carbon Stress in Diabetic Glucotoxicity. *Aging Dis*, 7 (1), 90-110.
- Malhotra, R., Willis, A. C., Lopez Bernal, A., Thiel, S., & Sim, R. B., 1994. Mannan-binding protein levels in human amniotic fluid during gestation and its interaction with collectin receptor from amnion cells. *Immunology*, 82 (3), 439-444.
- Malhotra, R., Wormald, M. R., Rudd, P. M., Fischer, P. B., Dwek, R. A., & Sim, R. B., 1995. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. *Nat Med*, 1 (3), 237-243.
- Man, X., Zhang, H., Yu, H., Ma, L., & Du, J., 2015. Increased serum mannose binding lectin levels are associated with diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*, 29 (1), 55-58.
- Mathew, V., Gersh, B. J., Williams, B. A., Laskey, W. K., Willerson, J. T., Tilbury, R. T., Davis, B. R., & Holmes, D. R., Jr., 2004. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*, 109 (4), 476-480.
- Matsushita, M., Thiel, S., Jensenius, J. C., Terai, I., & Fujita, T., 2000. Proteolytic activities of two types of mannose-binding lectin-associated serine protease. *J Immunol*, 165 (5), 2637-2642.
- Meleth, A. D., Agron, E., Chan, C. C., Reed, G. F., Arora, K., Byrnes, G., Csaky, K. G., Ferris, F. L., 3rd, & Chew, E. Y., 2005. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 (11), 4295-4301.
- Nag, T. C., & Wadhwa, S., 2012. Ultrastructure of the human retina in aging and various pathological states. *Micron*, 43 (7), 759-781.

- Nagai, R., Murray, D. B., Metz, T. O., & Baynes, J. W., 2012. Chelation: a fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications. *Diabetes*, 61 (3), 549-559.
- Nagi, D. K., Pettitt, D. J., Bennett, P. H., Klein, R., & Knowler, W. C., 1997. Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIDDM. *Diabet Med*, 14 (6), 449-456.
- Neth, O., Jack, D. L., Dodds, A. W., Holzel, H., Klein, N. J., & Turner, M. W., 2000. Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. *Infect Immun*, 68 (2), 688-693.
- Noda, K., Nakao, S., Ishida, S., & Ishibashi, T., 2012. Leukocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*, 2012 279037.
- Noma, H., Mimura, T., & Eguchi, S., 2013. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol*, 131 (2), 160-165.
- Poulsen, P. L., Hansen, K. W., & Mogensen, C. E., 1994. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes*, 43 (10), 1248-1253.
- Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995. *Ophthalmology*, 102 (4), 647-661.
- Recep, Ö. F., (2016). *Göz Anatomisi Göz Anatomisi*. Ankara, 200
- Reis, E. S., Mastellos, D. C., Hajishengallis, G., & Lambris, J. D., 2019. New insights into the immune functions of complement. *Nat Rev Immunol*, 19 (8), 503-516.
- Richard S. Snell, M. A. L., (2013). *Clinical Anatomy of the Eye Clinical Anatomy of the Eye* (M. A. L. Richard S. Snell, Ed. University of Ophthalmic Consultants of Washington, Washington D.C. University of Ophthalmic Consultants of Washington, Washington D.C., 432
- Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., & Lambris, J. D., 2010. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*, 11 (9), 785-797.
- Robertson, R. P., 2004. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J Biol Chem*, 279 (41), 42351-42354.

- Romeo, G., Liu, W. H., Asnaghi, V., Kern, T. S., & Lorenzi, M., 2002. Activation of nuclear factor-kappaB induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. *Diabetes*, 51 (7), 2241-2248.
- Rudberg, S., Ullman, E., & Dahlquist, G., 1993. Relationship between early metabolic control and the development of microalbuminuria--a longitudinal study in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 36 (12), 1309-1314.
- Runza, V. L., Schwaeble, W., & Mannel, D. N., 2008. Ficolins: novel pattern recognition molecules of the innate immune response. *Immunobiology*, 213 (3-4), 297-306.
- Salmon, J. F., (2020). *Kanski's Clinical Ophthalmology, 9th Edition* (J. F. Salmon, Ed. Oxford, UK. Oxford, UK, 947
- Samadi Aidenloo, N., Mehdizadeh, A., Valizadeh, N., Abbaszadeh, M., Qarequran, S., & Khalkhali, H., 2016. Optimal Glycemic and Hemoglobin A1c Thresholds for Diagnosing Diabetes Based on Prevalence of Retinopathy in an Iranian Population. *Iran Red Crescent Med J*, 18 (8), e31254.
- Satomura, A., Endo, M., Ohi, H., Sudo, S., Ohsawa, I., Fujita, T., Matsushita, M., & Fujita, T., 2002. Significant elevations in serum mannose-binding lectin levels in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 92 (3), 702-704.
- Schafranski, M. D., Stier, A., Nisihara, R., & Messias-Reason, I. J., 2004. Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic heart disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clin Exp Immunol*, 138 (3), 521-525.
- Selander, B., Martensson, U., Weintraub, A., Holmstrom, E., Matsushita, M., Thiel, S., Jensenius, J. C., Truedsson, L., & Sjöholm, A. G., 2006. Mannan-binding lectin activates C3 and the alternative complement pathway without involvement of C2. *J Clin Invest*, 116 (5), 1425-1434.
- Steffensen, R., Thiel, S., Varming, K., Jersild, C., & Jensenius, J. C., 2000. Detection of structural gene mutations and promoter polymorphisms in the mannan-binding lectin (MBL) gene by polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *J Immunol Methods*, 241 (1-2), 33-42.
- Tapp, R. J., Shaw, J. E., Harper, C. A., de Courten, M. P., Balkau, B., McCarty, D. J., Taylor, H. R., Welborn, T. A., Zimmet, P. Z., & AusDiab Study, G., 2003. The prevalence

of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care*, 26 (6), 1731-1737.

Tarr, J. M., Kaul, K., Chopra, M., Kohner, E. M., & Chibber, R., 2013. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*, 2013 343560.

Thapa, R., Bajimaya, S., Sharma, S., Rai, B. B., & Paudyal, G., 2015. Systemic association of newly diagnosed proliferative diabetic retinopathy among type 2 diabetes patients presented at a tertiary eye hospital of Nepal. *Nepal J Ophthalmol*, 7 (1), 26-32.

Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group, 1998. *BMJ*, 317 (7160), 703-713.

Tsutsumi, A., Takahashi, R., & Sumida, T., 2005. Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*, 4 (6), 364-372.

Turner, M. W., 1996a. The lectin pathway of complement activation. *Res Immunol*, 147 (2), 110-115.

Turner, M. W., 1996b. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol Today*, 17 (11), 532-540.

Turner, M. W., 2003. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol*, 40 (7), 423-429.

Turner, M. W., & Hamvas, R. M., 2000. Mannose-binding lectin: structure, function, genetics and disease associations. *Rev Immunogenet*, 2 (3), 305-322.

Uesugi, N., Sakata, N., Nangaku, M., Abe, M., Horiuchi, S., Hisano, S., & Iwasaki, H., 2004. Possible mechanism for medial smooth muscle cell injury in diabetic nephropathy: glycooxidation-mediated local complement activation. *Am J Kidney Dis*, 44 (2), 224-238.

Vikingsson, A., & Valdimarsson, H., 2000. Mannose-binding lectin deficiency and infections in homozygous and heterozygous patients with systemic lupus erythematosus: comment on the article by Garred et al. *Arthritis Rheum*, 43 (7), 1657-1658.

- Wallis, R., Mitchell, D. A., Schmid, R., Schwaebler, W. J., & Keeble, A. H., 2010. Paths reunited: Initiation of the classical and lectin pathways of complement activation. *Immunobiology*, 215 (1), 1-11.
- Walport, M. J., 2001a. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*, 344 (14), 1058-1066.
- Walport, M. J., 2001b. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*, 344 (15), 1140-1144.
- Wang, W., & Lo, A. C. Y., 2018. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*, 19 (6),
- Wilkinson, C. P., (1996). *Michels Retinal Detachment 2nd Edition Michels Retinal Detachment 2nd Edition* (1184
- Wilkinson, C. P., Ferris, F. L., 3rd, Klein, R. E., Lee, P. P., Agardh, C. D., Davis, M., Dills, D., Kambik, A., Pararajasegaram, R., Verdaguer, J. T., & Global Diabetic Retinopathy Project, G., 2003. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110 (9), 1677-1682.
- Willis, J. R., Doan, Q. V., Gleeson, M., Haskova, Z., Ramulu, P., Morse, L., & Cantrell, R. A., 2017. Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United States. *JAMA Ophthalmol*, 135 (9), 926-932.
- Wong, T. Y., Cheung, C. M., Larsen, M., Sharma, S., & Simo, R., 2016. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*, 2 16012.
- Worthley, D. L., Bardy, P. G., & Mullighan, C. G., 2005. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Intern Med J*, 35 (9), 548-555.
- Wright, E., Jr., Scism-Bacon, J. L., & Glass, L. C., 2006. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract*, 60 (3), 308-314.
- Xu, H., & Chen, M., 2016. Targeting the complement system for the management of retinal inflammatory and degenerative diseases. *Eur J Pharmacol*, 787 94-104.
- Xu, J., Wei, W. B., Yuan, M. X., Yuan, S. Y., Wan, G., Zheng, Y. Y., Li, Y. B., Wang, S., Xu, L., Fu, H. J., Zhu, L. X., Pu, X. L., Zhang, J. D., Du, X. P., Li, Y. L., Ji, Y., Gu, X. N., Li, Y., Pan, S. F., . . . Jonas, J. B., 2012. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Beijing Communities Diabetes Study 6. *Retina*, 32 (2), 322-329.

- Yang, X., Ongusaha, P. P., Miles, P. D., Havstad, J. C., Zhang, F., So, W. V., Kudlow, J. E., Michell, R. H., Olefsky, J. M., Field, S. J., & Evans, R. M., 2008. Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance. *Nature*, 451 (7181), 964-969.
- Yau, J. W., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., Chen, S. J., Dekker, J. M., Fletcher, A., Grauslund, J., Haffner, S., Hamman, R. F., Ikram, M. K., Kayama, T., Klein, B. E., Klein, R., Krishnaiah, S., Mayurasakorn, K., O'Hare, J. P., . . . Meta-Analysis for Eye Disease Study, G., 2012. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35 (3), 556-564.
- Yumnamcha, T., Guerra, M., Singh, L. P., & Ibrahim, A. S., 2020. Metabolic Dysregulation and Neurovascular Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel)*, 9 (12),
- Zhang, W., Liu, H., Al-Shabrawey, M., Caldwell, R. W., & Caldwell, R. B., 2011. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications. *J Cardiovasc Dis Res*, 2 (2), 96-103.
- Zhou, J., Hu, M., Li, J., Liu, Y., Luo, J., Zhang, L., Lu, X., Zuo, D., & Chen, Z., 2019. Mannan-Binding Lectin Regulates Inflammatory Cytokine Production, Proliferation, and Cytotoxicity of Human Peripheral Natural Killer Cells. *Mediators Inflamm*, 2019 6738286.