



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALI YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
Bulgularının Metabolomik Profil, Nefropati ve Kardiyovasküler
Hastalık Riski ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi**

Samet ALDAĞ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yücel KARAKURT

ERZİNCAN
2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
Bulgularının Metabolomik Profil, Nefropati ve Kardiyovasküler
Hastalık Riski ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi**

Samet ALDAĞ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yücel KARAKURT

ERZİNCAN
2025

ETİK BEYANI

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulgularının Metabolomik Profil, Nefropati ve Kardiyovasküler Hastalık Riski ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 23/01/2025 tarihinde, 2025-02/06 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Samet ALDAĞ

Tarih:

İmza:

ÖNSÖZ

Öncelikle, danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yücel KARAKURT'a; bilimsel yaklaşımı, yönlendirici liderliği ve çalışma sürecimin her aşamasındaki kıymetli katkıları için şükran borçluyum. Kliniğimize olan emeği, vizyonu ve insani yaklaşımıyla daima örnek olan eski Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Özlem BUDAKOĞLU'na teşekkür ederim.

Eğitimimin şekillenmesinde büyük payı olan Doç. Dr. Adem UĞURLU'ya akademik rehberliği ve cerrahi gelişimime olan katkıları için; oftalmik cerrahi alanındaki değerli birikimiyle bakış açımızı zenginleştiren Doç. Dr. Nurdan Gamze TAŞLI'ya; cerrahi pratiğimin gelişimine katkıları bulunan Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ÇİÇEK ve Dr. Öğr. Üyesi Kemal BAYRAKÇEKEN'e; hem akademik hem kliniğe kattıkları destek için minnettarım. Mesleki ve insani anlamda yanımda olan Uzm. Dr. Ahmet Mehmet SOMUNCU'ya, ayrıca eğitimime değer katan Uzm. Dr. Nurcan GÜRSOY ve Uzm. Dr. Yılmaz ÖZGÜREL hocalarıma teşekkür ederim.

Metabolomik analiz sürecindeki destekleri için Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mustafa ÇELEBİER, Arş. Gör. Dr. Ozan KAPLAN ve tüm ekibe; örnek hazırlığında yol gösteren Uzm. Dr. Murat GÜNAY'a teşekkür ederim.

Bu süreç boyunca hasta temininde özveriyle destek olan başta Dr. Merve ERDEM, Dr. Şevket KULAÇ, Dr. Seyran ALPAR olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, çalışma motivasyonumu artıran katkıları ve dayanışmaları için ayrıca teşekkür ederim.

Yoğun çalışma dönemlerimde sabrı, anlayışı ve sevgisiyle en büyük desteği sağlayan eşim Zeynep Meltem ALDAĞ'a; hayatıma anlam ve güç katan oğlum Ali Tuna ALDAĞ'a en içten şükranlarımı sunarım.

Emek veren tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Samet ALDAĞ

ÖZGÜNLÜK RAPORU

ORJİNALLIK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**2**

2

Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%**1**

3

Hatirli, Hüseyin. "Farklı pit ve fissür örtücü materyallerinin kenar uyumu, aşınma ve mikrosızıntı özelliklerinin değerlendirilmesi", İzmir Katip Celebi University (Turkey), 2024

Yayın

<%**1**

4

openaccess.hacettepe.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

retinavitreus.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

acikerisim.erbakan.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

9

Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)

<%**1**

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYANI.....	iii
ÖNSÖZ	iv
ÖZGÜNLÜK RAPORU	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
TABLolar DİZİNİ.....	xv
TÜRKÇE ÖZET	xvii
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	19
2. GENEL BİLGİLER	21
2.1. Retina işlevi ve Önemi.....	21
2.2. Retinanın embriyolojisi.....	21
2.3. Retina anatomisi	22
2.4. Retinanın topografik anatomisi.....	22
2.5. Retinanın histolojik anatomisi	23
2.6. Koroid Anatomisi	24
2.7. Koroid embriyolojisi:.....	25
2.8. Retina ve koroidin vasküler yapısı.....	26
2.8.1. Retinanın vasküler anatomisi	26
2.8.2. Koroidin vasküler anatomisi	27
2.9. Diyabetes Mellitus	27
2.10. Diyabetik retinopati:	28
2.10.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri	29
2.10.2. Diyabetik retinopatinin risk faktörleri.....	30
2.10.3. Diyabetik Retinopati Patofizyoloji.....	31
2.10.3.1. Glikasyon son ürünleri	32
2.10.3.2. Oksidatif stres	33
2.10.3.3. Poliol Yolu Akışının Artması	33
2.10.3.4. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin (AGE'ler) Hücre İçi Oluşumu ve RAGE Ekspresyonundaki Artış.....	34
2.10.3.5. Protein Kinaz C (PKC) Yolunun Aktivasyonu.....	35
2.10.3.6. Heksozamin Yolunun Aktivasyonu.....	35

2.10.3.7. Enflamasyonun Rolü	36
2.10.3.8. Vasküler Anormallikler ve Anjiyogenez Mekanizmaları.....	36
2.10.3.9. Retina Nörodejenerasyonu ve Mitokondriyal Disfonksiyon	37
2.10.4. Diyabetik Retinopati: Klinik Tanı ve Bulgular	37
2.10.5. Diyabetik Retinopati Sınıflandırması.....	40
2.10.5.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati.....	41
2.10.5.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR).....	43
2.10.6. Diyabetik Makulopati.....	45
2.10.7. Diyabetik Papillopati.....	49
2.10.8. Tanı Yöntemleri	49
2.10.8.1. Oftalmoskopi	50
2.10.8.2. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA).....	51
2.10.8.3. Optik Koherens Tomografi (OCT)	54
2.10.8.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCTA)	56
2.10.9. Tarama ve Erken Teşhis	62
2.10.10. Diyabetik Retinopati Tedavisi.....	64
2.10.10.1. Sistemik Regülasyon	64
2.10.10.2. Lazer Tedavisi	64
2.10.10.3. İntravitreal Anti-VEGF Tedavisi.....	64
2.10.10.4. Cerrahi Tedavi	65
2.10.11. Diyabetik Maküler Ödem (DMÖ) Tedavisi	65
2.11. Diyabetik Nefropati	66
2.11.1. Tanımı	66
2.11.2. Tanı Kriterleri.....	67
2.11.3. Diyabetik Nefropati Evreleri	69
2.11.4. Böbrek Fonksiyon Testleri	71
2.12. Diyabetik Koroner Arter Hastalığı	72
2.12.1. Tanımı	72
2.12.2. Diyabetik KAH Patofizyolojisi	73
2.12.3. Klinik Bulgular.....	74
2.12.4. Tanı Yöntemleri	75
2.12.5. Risk Faktörleri.....	76
2.12.6. Prognoz ve Komplikasyonlar	77
2.13. UKDPS Risk Skorlaması	78
2.13.1. Tanımı ve Amacı.....	78

2.13.2. Risk Faktörleri.....	78
2.13.3. Skorlama Yöntemi	79
2.13.4. Klinik Kullanımı	79
2.14. Metabolomik Analiz	79
2.14.1. Diyabetik Retinopati Patogenezinde Metabolomik Profillerin Rolü	80
2.14.2. Metabolomik Profiller ile OCTA Bulguları Arasındaki Korelasyon	80
2.14.3. Diyabetik Nefropati ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri ile Metabolomik İlişki	81
2.14.4. Metabolomik Analiz Metodolojisi	81
2.14.4.1 Numune Hazırlığı	82
2.14.4.2. Analitik Teknikler.....	82
2.14.4.3. Veri İşleme ve Biyoinformatik Analizler	83
2.14.4.4. Metabolomik Yolak Analizi	84
3. GEREÇ ve YÖNTEM	85
3.1. Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri.....	87
3.2. Çalışma Gruplarının oluşturulması ve Diyabetik Retinopati Sınıflaması.....	87
3.3. Dahil Edilme Kriterleri	88
3.4. Hariç Tutulma Kriterleri	89
3.5. OCTA Ölçüm Parametreleri	89
3.6. Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi: UKPDS Risk Skorlaması	91
3.7. Böbrek Fonksiyon Testleri.....	92
3.8. Metabolomik İnceleme	92
3.8.1. Plazma Numunelerinin Hazırlanması ve Metabolit Ekstraksiyonu	92
3.8.2. LC-MS Analizlerinin Yürütülmesi.....	93
3.8.3. LC-MS Verilerinin İşlenmesi.....	94
3.8.4. Metabolit Tanımlama ve İstatistiksel Analiz	95
3.9. İstatistiksel Analiz.....	96
4. BULGULAR	97
5. TARTIŞMA.....	157
6. SONUÇLAR.....	192
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	194
8. ÖNERİLER.....	196
9. KAYNAKLAR.....	197
10. EKLER	213

SİMGELER VE KISALTMALAR

- 13-OxoODE / 13-OksoODE** – 13-Oksooktadekadienoik Asit
- 5,6-DHET** – 5,6-Dihidroksi-Eikosatrienoik Asit
- AAO** – American Academy of Ophthalmology (Amerikan Oftalmoloji Akademisi)
- ACR** – Albümin/Kreatinin Oranı
- ADA** – American Diabetes Association
- AGE** – Advanced Glycation End Products (İleri Glikasyon Son Ürünleri)
- AIH** – Albümin İdrar Hızı
- AIF** – Apoptosis-Inducing Factor (Apoptozu Başlatan Faktör)
- AKO** – Albümin/Kreatinin Oranı
- AKS** – Akut Koroner Sendrom
- AL** – Aksiyel Uzunluk
- ANOVA** – Analysis of Variance (Varyans Analizi)
- APCI** – Atmospheric Pressure Chemical Ionization
- ASCVD** – Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score (Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Risk Skoru)
- ATP** – Adenozin Trifosfat
- BCVA / EİDGK** – Best Corrected Visual Acuity / En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
- BCAA** – Branched-Chain Amino Acids (Dallı Zincirli Amino Asitler)
- BOS** – Beyin Omurilik Sıvısı
- BUN** – Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
- CCT** – Central Corneal Thickness (Santral Kornea Kalınlığı)
- CHD** – Coronary Heart Disease (Koroner Kalp Hastalığı)
- CKD-EPI** – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- CSME** – Klinik Anlamlı Makula Ödemi (Clinically Significant Macular Edema)
- DCP** – Deep Capillary Plexus (Derin Kapiller Pleksus)
- DCCT** – Diabetes Control and Complications Trial
- DHET** – Dihydroxyepoxyeicosatrienoic Acid
- DKP** – Derin Kapiller Pleksus
- DM** – Diabetes Mellitus (Diyabetes Mellitus)
- DMÖ / DME** – Diyabetik Makula Ödemi / Diabetic Macular Edema

DN – Diabetic Nephropathy (Diyabetik Nefropati)
DR – Diabetic Retinopathy (Diyabetik Retinopati)
DSÖ – Dünya Sağlık Örgütü
DUMP / UMP / dADP / GDP / GTP vb. – Nükleotid metabolizması bileşenleri
DVT – Derin Ven Trombozu
EET – Epoxyeicosatrienoic Acid
eGFR / GFR – Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)
ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması)
ESI – Electrospray Ionization
FA – Fluorescein Anjiyografi
FAZ – Foveal Avascular Zone (Foveal Avasküler Zon)
FFA – Fundus Floresein Angiography (Fundus Floresein Anjiyografi)
GCC – Ganglion Hücre Kompleksi
GC-MS – Gas Chromatography–Mass Spectrometry
GDM – Gestational Diabetes Mellitus (Gestasyonel Diyabetes Mellitus)
GFR – Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı)
GİB – Göz İçi Basıncı
GLP-1 RA – Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist
GLUT – Glucose Transporter
HbA1c – Hemoglobin A1c

HBYS- Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HDL – High-Density Lipoprotein
HIF-1 α – Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha (Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1 alfa)
HMDB – Human Metabolome Database
ICP – Intermediate Capillary Plexus (İntermediyer Kapiller Pleksus)
IGF-1 – Insulin-like Growth Factor 1 (İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-1)
IL-1, IL-6, IL-8 – Interleukin-1/6/8 (İnterlökin ailesi sitokinleri)
ILM – Internal Limiting Membrane / İç Limitan Membran
IN / IT / SN / ST – Inferior–Temporal–Superior–Nasal (Makula/GCC kadrantları)
INL – Inner Nuclear Layer / İç Nükleer Tabaka
IPL – Inner Plexiform Layer / İç Pleksiform Tabaka
IRMA – Intraretinal Microvascular Abnormalities (İnterretinal Mikrovasküler Anormallikler)

İVH – İntravitreal Hemoraji
KAH – Koroner Arter Hastalığı
KAMÖ – Klinik Anlamlı Makula Ödemi
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KVH – Koroner Vasküler Hastalık
LC-MS – Liquid Chromatography–Mass Spectrometry
LC-MS/MS – Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry
LC-Q-TOF/MS – Liquid Chromatography–Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry
LDL – Low Density Lipoprotein / Low-Density Lipoprotein
LPC – Lisofosfatidilkolin
LT A4 / LTD4 – Lökotrien A4 / Lökotrien D4
Lz-PA(P-16:0/0:0) – Lizofosfatidiletanolamin (P-16:0/0:0)
MA – Microaneurysm / Mikroanevrizma
MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein-1 (Monosit Kemoatraktan Protein-1)
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
MS – Mass Spectrometry
m/z – Kütle/Yük Oranı
NAD+ – Nikotinamid Adenin Dinükleotid (Okside form)
NADPH / NADH – Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat / Nikotinamid Adenin Dinükleotid (Redoks kofaktörleri)
NFL – Nerve Fiber Layer (Sinir Lifi Tabakası)
NMR – Nuclear Magnetic Resonance
NO – Nitric Oxide (Nitrik Oksit)
NPDR – Non-Proliferative Diabetic Retinopathy (Nonproliferatif Diyabetik Retinopati)
NVD – Neovascularization of the Disc / Disk Neovaskülerizasyonu
NVE – Neovascularization Elsewhere (Disk Dışı / Optik Disk Dışı Neovaskülerizasyon)
NVI – Neovascularization of the Iris (İris Neovaskülerizasyonu)
OCT – Optik Koherens Tomografi
OCTA – Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
OPL – Outer Plexiform Layer / Dış Pleksiform Tabaka
PCA – Principal Component Analysis (Temel Bileşenler Analizi)
PE(16:0/18:1(9Z)) – Fosfatidiletanolamin (16:0/18:1(9Z))
PDR – Proliferative Diabetic Retinopathy (Proliferatif Diyabetik Retinopati)

PIH – Protein İdrar Hızı
PKC – Protein Kinase C (Protein Kinaz C)
PKO – Protein/Kreatinin Oranı
PLS-DA – Partial Least Squares Discriminant Analysis
PPV – Pars Plana Vitrektomi
PPP / Pentoz Fosfat Yolu metabolitleri
PRP – Panretinal Fotokoagülasyon
QC – Quality Control
Q-TOF/MS – Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry
RAAS – Renin–Angiotensin–Aldosterone System
RCT – Reverse Cholesterol Transport
RNA / DNA – Ribonükleik Asit / Deoksiribonükleik Asit
RNFL – Retinal Nerve Fiber Layer (Retinal Sinir Lifi Tabakası)
ROS – Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RPC – Radial Peripapillary Capillaries (Radyal Peripapiller Kapillerler)
RPE – Retinal Pigment Epithelium / Retina Pigment Epiteli
RSD – Relative Standard Deviation
RT – Retention Time (Alıkonma Zamanı)
S1P – Sphingosine-1-Phosphate
SBDY – Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SCP – Superficial Capillary Plexus (Yüzeyel Kapiller Pleksus)
SDBY – Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGLT2i – Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitor
SMK – Santral Makula Kalınlığı
SOD – Superoxide Dismutase (Süperoksit Dismutaz)
SSADA – Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography
SS-OCT – Swept-Source Optical Coherence Tomography
SS-OCTA – Swept-Source Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
SS-OCT: Swept-Source OCT (*aynı anlam, üstteki satırla birleştirebilirsin istersen*)
SD-OCT – Spectral-Domain Optical Coherence Tomography
SSI – Signal Strength Index
T1DM / T2DM – Tip 1 / Tip 2 Diabetes Mellitus
TCA Döngüsü – Tricarboxylic Acid Cycle (Sitrik Asit Döngüsü)

TD-OCT – Time-Domain Optical Coherence Tomography

TNF- α – Tumor Necrosis Factor-alpha (Tümör Nekroz Faktörü Alfa)

UDP-GlcNAc – UDP-N-Acetylglucosamine (Heksozamin yolu ara ürünü)

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study (İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması – KVV risk skoru)

USG – Ultrasonografi

VB – Venöz Boncuklanma

VD – Vessel Density (Damar Yoğunluğu)

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)

VIP – Variable Importance in Projection (Projeksiyonda Değişken Önemi Skoru / PLS-DA değişken önem skoru)

VO₂ – Oksijen Tüketim Hızı

WESDR – Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

YKP – Yüzeyel Kapiller Pleksus

tR – Alıkonma Zamanı

dADP – Deoksiadenozin Difosfat

dUMP – Deoksiüridin Monofosfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1: Normal retina yapısının şeması.	24
Şekil 2. 2: Diyabetes Mellitus Prevalansı.....	29
Şekil 2. 3: Sağlık bir insanda da makula OCT görüntüsü	56
Şekil 2. 4: OCTA da katmanlı bir şekilde retinal damarların oluşturulması	57
Şekil 2. 5: OCTA’ da vasküler segmentasyon tabakaları ve kapiller pleksuslar.....	59
Şekil 3. 1: LC–MS analizleri sonrası MZmine ile işlenen verilerin excel çıktısı.....	95
Şekil 4. 1: Gruplara ait PCA grafiği	117
Şekil 4. 2: Isı haritası grafiği	139
Şekil 4. 3. Gruplar arasında anlamlı değişen metabolitlere ait VIP skor grafiği.....	142
Şekil 4. 4: Yolak analizi (Prediyabetik grup ile şiddetli retinopati)	147
Şekil 4. 5: Yolak analizi (hafif-orta diyabetik retinopati ile şiddetli diyabetik retinopati)	148
Şekil 4. 6: Yolak analizi (kontrol grubu ile şiddetli retinopati).....	150
Şekil 4. 7: Yolak analizi (diyabetik retinopati ile şiddetli retinopati)	151

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Diyabetik Retinopati Şiddet Sınıflaması ve Fundus Muayene Bulguları	45
Tablo 2: Diyabetik retinopatide fundus flöreseın anjiyografi kullanımı	53
Tablo 3: Kronik Böbrek Hastalığında Albüminüri ve Proteinüri	67
Tablo 4: Diyabetik böbrek hastalığı tanı algoritması	68
Tablo 5: GFR ve Albüminüriye göre KBH Evremelesi	70
Tablo 6: Hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin sıklık ve yüzde değerleri	97
Tablo 7: Gruplara göre sosyodemografik ve medikal verilerin sıklık ve yüzde değerleri	98
Tablo 8: Hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri	99
Tablo 9: Hastaların göz ölçüm parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri	99
Tablo 10: Hastaların kan biyokimya ve idrar biyokimya parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri	100
Tablo 11: Hastaları Optik sinir oct ve oct anjiyografi parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri	101
Tablo 12: Makula bölgesi oct ve oct anjiyografi özelliklerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri	102
Tablo 13: Hastaların UKPDS Kardiyovasküler Risk Oranlarının ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri	103
Tablo 14: Hastaların sosyodemografik özelliklerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	104
Tablo 15: Hastaların göz ölçüm parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	105
Tablo 16: Hastaların kan biyokimya parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	106

Tablo 17: Hastaların idrar biyokimya parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	108
Tablo 18: Hastaların Optik sinir oct ve oct anjiyografi parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	109
Tablo 19: Hastaların Makula ve Ganglion Hücre Kompleksi Kalınlıklarının ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	111
Tablo 20: Faz Parametrelerinin değerlendirilmesi ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	112
Tablo 21: Hastaların OCT Anjiyografi Süperfisyal Kapiller Pleksus Parafoveal ve Perifoveal Damar Yoğunluğu parametreleri ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	113
Tablo 22: Hastaların OCT Anjiyografi Derin Kapiller Pleksus Parafoveal ve Perifoveal Damar Yoğunluğu parametreleri ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	114
Tablo 23: Hastaların UKPDS Kardiyovasküler Risk Oranlarının ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	116
Tablo 24: Gruplar arasında değişen metabolitlere ait değişim katsayısı değerleri.....	119
Tablo 25: Gruplar arasında değişen metabolitlere ait değişim katsayısı değerleri.....	129
Tablo 26: VIP skor grafiğinde bulunan her bir metabolite ait komponent 1 ve komponent 2 değerleri.....	144
Tablo 27: Gruplar arasında en fazla değişen yollara ait p değerleri	153

TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Diyabet spektrumunun farklı evrelerinde OCTA ile ölçülen retinal mikrovasküler parametrelerin diyabetik nefropati belirteçleri ve UKPDS temelli kardiyovasküler risk skorları ile ilişkisini bütüncül olarak değerlendirmek ve retina–böbrek–kalp eksenindeki ortak patofizyolojik yükü tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif-kesitsel çalışmaya ADA kriterlerine göre kontrol (n=37), prediyabet (n=31), DR olmayan tip 2 DM (n=48), hafif–orta NPDR (n=20) ve şiddetli NPDR (n=24) olmak üzere toplam 160 olgu dahil edildi. ETDRS’ye göre evreleme sonrası OCT/OCTA ile FAZ metrikleri, SCP/DCP ve peripapiller RPC damar yoğunlukları ile retinal kalınlıklar ölçüldü. Nefropati eGFR (CKD-EPI), mikroalbüminüri ve ACR ile; kardiyovasküler risk UKPDS Risk Engine ile değerlendirildi. Plazma örneklerinde hedef dışı LC–MS tabanlı metabolomik analiz yapıldı; PCA ve yolak analizleri uygulandı.

Bulgular: Retinopati şiddeti arttıkça FAZ alanı/perimetresi arttı, dairesellik azaldı ($p<0,001$). SCP/DCP ve RPC damar yoğunlukları NPDR evreleriyle progresif azaldı ($p<0,001$); şiddetli NPDR’de makula kalınlıkları daha yüksekti ($p<0,01$). Mikroalbüminüri ve ACR NPDR gruplarında arttı, eGFR azaldı ($p<0,001$). UKPDS’ye göre koroner hastalık ve inme riskleri diyabet ve NPDR gruplarında daha yüksekti ($p<0,001$). PCA’da gruplar arasında kademeli ayırışma izlendi (PC1 %40,8; PC2 %17,4) ve enerji metabolizması, lipid peroksidasyonu, inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili yollarda progresyonla uyumlu değişimler saptandı.

Sonuç: DR/NPDR şiddet artışı, OCTA ile mikrovasküler bozulma, nefropati göstergelerinde kötüleşme ve artmış UKPDS kardiyovasküler risk ile birlikte seyretmektedir. Metabolomik bulgular, progresyonla uyumlu enerji metabolizması ve oksidatif stres/inflamasyon ekseninde belirgin değişimleri desteklemektedir. Retinal OCTA parametreleri sistemik mikrovasküler yükün noninvaziv göstergeleri olabilir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik retinopati, OCTA, metabolomik, diyabetik nefropati, UKPDS, FAZ.

ABSTRACT

Background: To comprehensively evaluate the associations between retinal microvascular parameters measured by OCTA across different stages of the diabetes spectrum and markers of diabetic nephropathy as well as UKPDS-based cardiovascular risk scores, and to characterize the shared pathophysiological burden along the retina–kidney–heart axis.

Methods: In this prospective cross-sectional study, a total of 160 participants were enrolled according to ADA criteria and stratified into five groups: controls (n=37), prediabetes (n=31), type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy (n=48), mild–moderate NPDR (n=20), and severe NPDR (n=24). Following ETDRS-based staging, OCT/OCTA was performed to quantify FAZ metrics, superficial and deep capillary plexus (SCP/DCP) and peripapillary radial peripapillary capillary (RPC) vessel densities, and retinal thickness parameters. Diabetic nephropathy was assessed using eGFR (CKD-EPI), microalbuminuria, and the albumin-to-creatinine ratio (ACR), while cardiovascular risk was estimated with the UKPDS Risk Engine. Untargeted LC–MS-based metabolomic profiling was conducted on plasma samples, and multivariate analyses (PCA) and pathway enrichment analyses were applied.

Results: With increasing retinopathy severity, FAZ area and perimeter increased whereas FAZ circularity decreased ($p<0.001$). SCP/DCP and RPC vessel densities progressively declined across NPDR stages ($p<0.001$); macular thickness parameters were higher in the severe NPDR group ($p<0.01$). Microalbuminuria and ACR increased in the NPDR groups, while eGFR decreased ($p<0.001$). According to UKPDS, coronary heart disease and stroke risk scores were higher in the diabetes and NPDR groups than in the control/prediabetes groups ($p<0.001$). PCA demonstrated a stepwise separation between groups (PC1 40.8%; PC2 17.4%), with progression-consistent alterations in pathways related to energy metabolism, lipid peroxidation, inflammation, and oxidative stress.

Conclusion: Increasing DR/NPDR severity is accompanied by OCTA-derived retinal microvascular impairment, worsening nephropathy markers, and elevated UKPDS cardiovascular risk. Metabolomic findings support pronounced progression-related changes in energy metabolism and oxidative stress/inflammation axes. These results suggest that retinal OCTA parameters may serve as noninvasive indicators of systemic microvascular burden.

Keywords: diabetic retinopathy; OCTA; metabolomics; diabetic nephropathy; UKPDS; FAZ.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun yetersizliği veya etkisizliği sonucunda ortaya çıkan, glikoz metabolizmasının bozulması ile karakterize kronik ve sistemik bir hastalıktır. Diyabette enerji üretimi ve kullanımındaki aksama zamanla ilerleyerek çeşitli mikro- ve makrovasküler komplikasyonlara neden olur. Yaygın görülmesine rağmen diyabetin tanı konulma oranı %35–55'i geçememektedir. Bu durum özellikle erişkin Türk toplumunda dikkat çekici olup, diyabet prevalansının %13,7 olduğu ve son 12 yılda yeni diyabet tanılarında yaklaşık %90'lık bir artış yaşandığı bildirilmiştir.(2, 3)

Diyabet tüm vücudu etkileyen sistemik bir hastalıktır ve uzun süre kontrolsüz seyretmesi özellikle vasküler yapılarda belirgin hasara neden olur. Diyabetik komplikasyonlar genel olarak mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere iki ana grupta incelenir. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati yer alırken; makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıkları kapsamaktadır. (4) (5)

Diyabetik retinopati (DR), tip 2 diyabetin en önemli mikroanjiyopatik komplikasyonlarından biri olup, ileri düzeyde görme kaybına yol açabilen ciddi bir oküler patolojidir. Hastalık uzun yıllar asemptomatik seyredebildiğinden, erken tanı ve tedavi görme kaybının önlenmesinde kritik öneme sahiptir. DR'nin değerlendirilmesinde retinal vasküler yapının incelenmesi ve hastalığın evrelendirilmesi geleneksel olarak biyomikroskopik fundus muayenesi ve fundus floresin anjiyografi (FFA) ile yapılmaktadır. FFA, mikroanevrizmalar, maküler iskemi ve maküler ödem gibi erken DR bulgularını gösterebilmesi nedeniyle uzun yıllar boyunca altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir; ancak invaziv olması, sınırlı görüntüleme süresi gerektirmesi ve nadir de olsa yan etkilere yol açabilmesi önemli kısıtlılıklar oluşturmaktadır.

Son yıllarda gelişen Optik Koherens Tomografi (OCT) ve Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCTA) teknolojileri, retina ve koroid mikrovasküler yapısını non-invaziv olarak yüksek çözünürlükle görüntüleme olanağı sunmakta; erken mikroanjiyopatik değişikliklerin

ortaya konmasında önemli avantajlar sağlamaktadır. OCTA ayrıca retinal vasküler ağın üç boyutlu yapısının detaylı olarak değerlendirilmesine imkân tanımaktadır. (6, 7)

DR, diyabetin yalnızca oküler bir komplikasyonu değildir; aksine sistemik vasküler hasarın retina üzerindeki yansıması olarak kabul edilmektedir. Diyabetin tüm vücutta oluşturduğu mikrovasküler ve makrovasküler etkiler gözde belirginleştikinden, DR'de ortaya çıkan vasküler değişikliklerin diyabetik nefropati (DN) ve koroner vasküler hastalık (KVH) gibi diğer sistemik komplikasyonlarla ilişkisi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu nedenle DR ile diğer diyabetik komplikasyonlar arasındaki ortak patofizyolojik mekanizmaların daha ayrıntılı biçimde araştırılması gerekmektedir.

Diyabetik nefropati, glomerüler bazal membranda kalınlaşma, mezenjial matriks genişlemesi ve kapiller düzeyde mikrovasküler yeniden yapılanma ile karakterizedir. Bu yapısal değişiklikler, diyabetik retinopatinin patofizyolojisinde tanımlanan mikrovasküler süreçlerle benzerlik göstermektedir. Koroner vasküler hastalıkta ise kronik hiperglisemiye bağlı olarak damar duvarında mediyal kalınlaşma, endotelyal disfonksiyon ve damar çapında azalma meydana gelir. Diyabetin bu farklı organ sistemlerindeki komplikasyonlarının ortak biyokimyasal ve vasküler mekanizmalarla ilişkili olduğuna dair bulgular olmakla birlikte, bu ilişkilerin tam olarak aydınlatıldığı söylenemez. (8)

Metabolomik analizler hastalıkların mevcut olan metabolik ajanların keşfedilmesi ve yeni biyobelirteçler olarak kullanılmaya başlanmıştır. Farklı hastalık ve farklı popülasyonlarda kullanılarak özellikle sistemik hastalıkların patofizyolojisini belirlemeye yardımcı olmuştur. Metabolomik analizin temelinde biyolojik sistemlerdeki küçük moleküllü metabolitlerin incelenmesini içermektedir. Diyabet ve komplikasyonlarının biyokimyasal temellerini daha iyi açıklayabilmek için, retinal mikrovasküler değişikliklerin metabolomik profiller ile ilişkisinin araştırılması önemli bir yenilik sunacağını düşünmekteyiz. (9)

Bu çalışmanın temel amacı, DR'nin yalnızca oküler bir komplikasyon olmadığını; diyabetin sistemik düzeyde oluşturduğu vasküler hasarın retinal mikrovasküler yapıya yansıyan bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktır. Bu doğrultuda çalışmada, OCTA ile elde edilen retinal mikrovasküler parametrelerin plazma metabolomik profilleri, diyabetik nefropati göstergeleri ve kardiyovasküler hastalık risk skorları ile ilişkisi değerlendirilerek, diyabetin çok yönlü sistemik etkilerinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina işlevi ve Önemi

Retina gözün arka 2/3 lük kısmını örten gözün en iç tabakasıdır. Fotonlar gözün saydam kırıcı yüzeyleri olan kornea, lens ve vitreusdan geçerek retinanın fotoreseptör bölgesine ulaşırlar. Retina sahip olduğu fotoreseptörler ile görme merkezimize gelen fotonların frekansına ve dalga boyuna göre ışık enerjisini elektriksel enerjiye çevirerek görüntüyü algılamamızı sağlar. Retina fototransdüksiyon, görsel uyarın iletimi, kontrast algısı, renkli görme gibi çok yönlü fonksiyonel mekanizmalara sahiptir. Retina, fotoreseptör tabakasında sahip olduğu iki farklı hücre tipi ile farklı ışık yoğunluklarına da uyum sağlamamıza sağlar. koni reseptörleri yüksek yoğunluklu ışıktaki aktif iken rod reseptörleri düşük ışıktaki daha işlevseldir. Bu reseptörlerden biri olan koniler ile renkli görme daha yoğun sağlanırken rod reseptör hücreleri ile de hareket algısını sağlar. Retina görsel sinir uyarımını sadece fotoreseptör tabakası ile sağlamaz küçük bir beyin gibi farklı katmanlarında da görüntüyü işleme tabi tutarak daha tutarlı ve keskin görüntü oluşmasını sağlar bu sayede retina yalnızca bir reseptör tabakası değil, görsel sinyalleri işleyen ileri düzey bir sinir ağı yapılanması rolü üstlenir. (10, 11)

2.2. Retinanın embriyolojisi

Göz gelişiminin ilk bulgusu, gestasyonun 3. Haftasında ortaya çıkmaya başlayan ön beynin nöroektoderm kökenli oyuklarıdır. Nöral kıvrımlar kaynaşmaya başladıkça nöroektoderm kökenli oyuklar, veziküllere dönüşürler. Bu veziküller yüzey ektodermine doğru genişleyen içi boş bir divertikül olarak karşımıza çıkar. (12)

Gestasyonun dördüncü haftasında ise bu veziküllerin içe doğru migrasyonu ile retinanın ilk temelleri atılmaya başlar. Migrasyon devam ettikçe retinanın iç ve dış katmanları oluşur zamanla da bu iki katman arasındaki intraretinal boşluk da kapanır. En dıştaki tabaka pigment biriktirmeye başlar ve ileride retina pigment epitelini oluşturur. İç tabakla ise fotoreseptör tabakasını oluşturan rod ve koni hücrelerine dönüşmeye başlar. Geri kalan nöral retina aksonları optik sap oluşturur. Bu aksonların çoğalıp lümeni daraltması ile de optik sinir oluşmaya başlar. (12)

2.3. Retina anatomisi

Retina optik sinir çevresinde 0.4 mm kalınlığındadır. Optik sinirden periferde doğru gittikçe de incelmeye başlar globun ekvatorunda 0.2 mm ve ora serrataya vardığında 0.1mm kadar incelmış olur. Retina sinir tabakası hariç tüm tabakaları optik diskte sonlanır. (13)

Anatomik olarak retina iç yüzeyi arka vitreusun membranı ile temas halindedir. Retinin dış yüzeyi ise koroidin Bruch membranı ile temas halindedir.

2.4. Retinanın topografik anatomisi

Retinanın topografik olarak başlıca 4 anatomik bölgesi vardır:

Santral retina (makula ve fovea):

- Makula lutea: Sarı yoğunluklu pigmentleri nedeniyle makula lutea olarak adlandırılır. Retinanın en hassas bölgesidir. Bu rengi lutein ve zeaksantin pigmentlerinden alır. Merkezi 5-6 mm çapındaki bölgedir. Bu pigmentler anti-inflamatuar ve mavi ışık filtresi görevi görür.
- Fovea centralis: makula luteanın 1,5 mm çapındaki merkezi bölgesidir. Sadece koni reseptörleri bulunur. keskin görüş ve santral görme sağlayan bölgemizdir.
- Foveola: aynı zamanda foveal avasküler zon dediğimiz damar dan yoksun ve yaklaşık 0.35 mm çapında bir bölgedir.

Periferik Retina:

- makula lutea dışında kalan retina bölgelerini içermektedir. Fotoreseptör yoğunluğu çok daha düşüktür ve rod ağırlıklıdır. Çevresel görüşten sorumludur. Düşük ışık yoğunluğuna duyarlıdır.

Optik Disk:

- retina içerisindeki gangliyon hücrelerinin aksonlarının birleşmesi ile oluşan yapıdır. Optik disk optik sinirin başlangıcıdır. En periferden gelen gangliyon aksonları optik sinirin dışında, santrale en yakın olanlar ise optik diskin merkezinde konumlanır. Optik disk Fotoreseptör içermez, çapı yaklaşık 1.5 mmdir ve içinden retinanın arter ve venleri geçer.

Ora serrata:

- Nörosensöriyel retina bölgesinin sonlandığı yerdir. Retina ile pars plana arasındaki geçiş bölgesidir. Retina bu noktadan itibaren görüntü oluşturma özelliğini yitirir ve epitel hücre olarak siliyer cisme doğru ilerler. Temporalde nazal bölgeye göre çok daha incedir.

2.5. Retinanın histolojik anatomisi

Retina histolojik olarak içten dışa doğru 10 farklı tabakadan oluşan kompleks bir yapıdır. En iç tabaka dan başlayarak iç limitan membran, sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, i nükleer tabaka, orta limitan membran, dış pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka, dış limitan membran, fotoreseptör hücre tabakası ve retina pigment epitelinden oluşmaktadır. (14)

İç limitan membran: arka vitreus membranı ile retina dokusu arasında sınır görevi görür. Retina dokusunda destek greci olarak görev yapan mller hcreti tarafından oluşturulur.

Sinir lifleri tabakası: Ganglion hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur. Optik diskte birleşerek optik siniri oluşturur.

Ganglion hücre tabakası: makula bölgesinde çok katmanlı fotoreseptör tabakası olduğundan ve bu hücrelerden gelen görüntü sinyallerini alan hücreler olduğu için makulada periferde göre daha kalındır. Foveolaya yaklařtıķa bu hücreler kaybolur. Bu tabaka gangliyon hücrelerinin gangliyonları ve gövdesini içerir.

İç pleksiform tabaka: amakrin hücre dentritleri ile bipolar hücre aksonları içerir. Bu tabakada aynı zamanda destek mller hücrelerini ve retina yüzeyel kan damar ağı bulunur. İçerisinde bulunan sinapslar sayesinde görüntüyü işlemeye başlar ve hareket algılanmasında katkı sağlar.

İ nükleer tabaka: bu tabaka retinanın makula bölgesinde bulunmaz. Retinanın destek hücreleri olan bipolar, amakrin ve horizontal hücrelerin çekirdeklerini içerir.

Dış pleksiform tabaka: bu tabakada fotoreseptör hücrelerin dentritleri ile horizontal ve bipolar hücrelerin sinapsları vardır. Görüntü ilk olarak burada işlenmeye başlamaktadır.

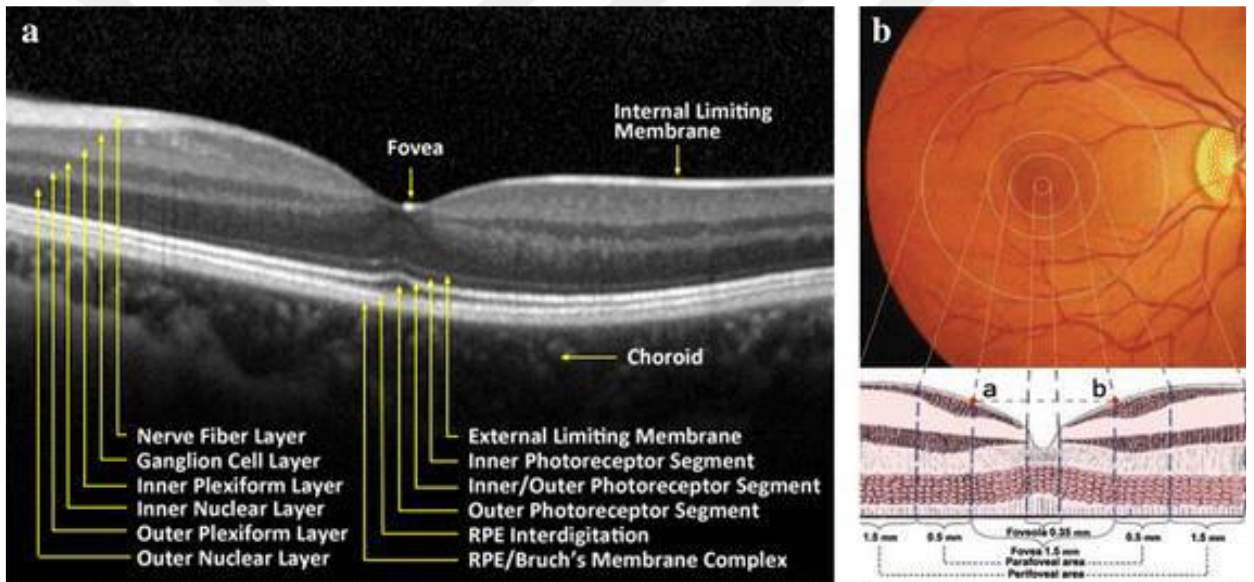
Dış nükleer tabaka: rod ve koni adı verilen fotoreseptör hücrelerin çekirdekleri bu katmandadır. En kalın olduğu yer retinanın makula bölgesidir. Makulada koni ağırlıklı iken periferde gittikçe rod hücreleri artar.

Dış limitan membran: bu tabaka gerçek bir membran yapısına sahip değildir. Yapısında küçük penetrasyonlar bulunur. Müller hücrelerinin bağlantılarını içerir. (14)

Fotoreseptör hücre tabakası: retinada fototrandksiyon işleminin gerçekleştiği katmandır. Reseptör hücreleri daha çok foton yakalayabilmek için yzeyalanını büyütür. Bunu da çoklu disk benzeri bir yapıyla sağlarlar. Fotonun hücre içerisindeki bu disk yapısında

yakalanması ile rodopsi adı verilen bir transmembran proteini konformasyon değişikliğine uğrar. Bu durumda hücre içi sinyal iletimini başlatır. (15)

Retina pigment epiteli (RPE): retinanın en dış tabakasıdır. Tek katlı ve altıgen bir yapısı vardır. İçerisinde barındırdığı bol miktarda melanin sayesinde ışığı soğurur ve geri yansımalarını önler. Görme işlevinde kullanılan rodopsin molekülünün yenilenmesinde ve yaşlanan moleküllerin fagositozunda görev alır. Dış kan retina bariyerinin en önemli bileşenidir. Atık maddeleri fagositozunu sağlayarak kana verir ve kandan gerekli olan metabolitleri retina içine alınmasını sağlar. Hasarlanmasında diyabete bağlı koroid neovasküler membran oluşumu ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi patolojiler görülür. (16)



Şekil 2. 1: Normal retina yapısının şeması. A. OCT cihazı ile çekilen normal retina doku tabakaları görüntüsü. B. Foveola, fovea, parafovea, perifovea bölgelerini içeren maküler yapı (17)

2.6. Koroid Anatomisi

Göz küresi içinde retina ile sklera arasında bulunan yapıdır. Optik diskten ora serrataya kadar olan gözün arka üçte ikilik kısmını kapsar. Yoğun pigment granülleri içerir bu sayede ışığın yayılıp saçılmasını engeller. Yoğun bir damar ağı yapısına sahiptir, bu sayede retina ve gözün ısını düzenler ve retinanın dış kısmının metabolik desteğini sağlar.

Koroidin katmanları

Koroid içten dışa doğru 4 ayrı histolojik katmana ayrılır. Sempatik sinirler yapısındaki damarların kasılmasını, parasempatik uyarılar ise vazodilatasyonu sağlar. (18)

- **Bruch membranı:** koroid tabakasının retinaya bitişik olan en iç tabakasıdır. RPE ile koryokapillaris arasında meşin ve madde alış verişinde önemli bir role sahiptir. Fotoreseptör hücrelerine oksijen ve besin desteği sağlar. bruch membranının kalınlaşması halinde bu metabolik alışveriş olumsuz etkilenir. Hasar alması ise koroidal neovasküler membran gelişimine neden olabilir. (18)
- **Koriokapillaris tabakası:** yoğun tek bir tabaka halinde düzenlenmiş geniş çaplı kapiller ağdan oluşur. Fenestralı bir damar çeperine sahiptir. Böylece madde alışverişini yapması kolaylaşır. İskemiye oldukça duyarlı bir dokudur. Kan akımı otoregülatör mekanizmalarla düzenlenir. (18)
- **Koroid stroması:** melanositler bağ dokusu ve kan damar ağından oluşur. Yapısında iki farklı damar ağı mevcuttur. Üveit ve inflamatuvar süreçlerde kalınlaşma meydana gelebilir. Dejeneratif miyopi gibi durumlarda ise kalınlık belirgin şekilde azalabilir.
Haller tabakası: geniş çaplı arter ve venlerden oluşur daha iç kısımdadır.
Satter tabakası: daha küçük arteriol ve venlerden oluşur. (18)
- **Suprakoroid tabakası(lamina fusca):** koroid ile sklera arasındaki geçiş bölgesidir. Gevşek bağ dokusu içerir. Bu katmanda da melanosit granülleri bulunur. Yapısında kollajenler lifler, elastik lifler ve fibroblastlar bulunur. (18)

2.7. Koroid embriyolojisi:

Koroid embriyolojik olarak mezoderm ve nöral krest hücrelerinden köken alır. Koroidin oluşması kraniyel nöral kıvrımlardan optik vezikül oluşması ile gebeliğin 5. Haftasında başlar. Optik vezikülün gelişmesi ile eş zamanlı olarak ilerler. Nöral krest hücreleri koroidin bağ dokusunu oluşturur. Melanositler ve fibroblastlar nöral krestten meydana gelir. Koroidin lamina fusca tabakası nöral krest tarafından oluşturulur. Mezoderm ise koroidin vasküler sistemini inşa eder. Optik kadehi çevreleyen mezenkim dokusu iç ve dış olmak üzere iki katman olarak farklılaştırır. İç tabaka koroidi oluştururken, dış tabaka ise sklera dokusuna farklılaşır. (19)

2.8. Retina ve koroidin vasküler yapısı

Retina dokusu insan vücudunda en yüksek metabolik aktiviteye sahip dokulardan biridir. Retinal kan dolaşımı, fotoreseptör hücrelerin beslenmesi, görüntü sinyallerinin iletimi ve homeostazın sağlanması açısından öneme sahiptir. (20)

Retina histolojik olarak iki farklı dolaşım sistemine sahiptir. Her iki sistemde oftalmik arterden köken alır. İlki iç retinal katmanları besleyen santral retinal arterdir. Diğer dolaşım ise retinanın 1/3 dış katmanlarını (RPE, fotoreseptör tabaka) besleyen koroidal dolaşımdır. Bu iki dolaşımda anatomik olarak birbirlerinden ayrıdır. Ancak retinanın fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için ikisi de ortak çalışırlar. (21)

2.8.1. Retinanın vasküler anatomisi

Oftalmik arterin bir dalı olan santral retinal arter orbita içerisinde optik sinir ile birlikte seyrederek optik disk ile glob içine girer. Optik disk sonrası süperior ve inferior dallara ayrılır bu dallarda retina anatomisine uygun olacak şekilde nazal ve temporal iki ayrı dala daha ayrılarak toplamda 4 dal olarak retinaya dağılır. Optik sinir başını ve retinanın iç bölgeleri olan sinir lifi tabakası, gangliyon hücreleri iç pleksiform ve iç nükleer tabakayı besler. Dolaşımı otonom sinir sistemi tarafından düzenlenmez. Lokal metabolik farklılıklarla kontrol edilir. Sağlıklı bir retinada arterler ile venler arasında anastomozlar bulunmaz. Bu dolaşım da kan retina bariyeri bulunur ve damar edotelinde fenestrasyon bulunmadığı için geçirgenliği düşüktür. Bu anatomik oluşum bu sistemi bir end-arterol olmasını sağlar. intraretinal arterler bulundukları yere göre radyal peripapiller kapiller pleksus, yüzeyel kapiller pleksus ve derin kapiller pleksus olarak tabakalara ayrılırlar. RPKP optik disk etrafında yerleşir. YKP gangliyon hücre tabakası ile sinir lifi tabakası arasına yerleşir. Derin kapiller pleksus ise iç nükleer tabakada bulunur. (11)

Sağlıklı bireylerin yaklaşık %20'sinde de koroidal dolaşımdan kaynaklanan silioretinal arter vardır. Silioretinal arter optik diskin bir kısmını ve optik disk ile makula arasında kalan retina bölgesini de besler. Santral retinal arter tıkanıklığı olması halinde bu damarın varlığı santral görmeyi korumada yardımcı olur. (22)

Retinada venler optik sinirin temporal kadranında yer alırlar. Retinal venler birleşerek santral retinal veni oluştururlar. Santral retinal ven santral retinal arterle optik diskten geçerler. Bu

geçiş sırasında lamina kribroza seviyesinde ortak bir bağ dokusu kılıfı ile sarılmışlardır. Bu bağ dokusunun kalınlaşması halinde ven tortusiye olup tromboza zemin hazırlayabilir. Optik disk seviyesinde retinal dolaşım ile koroidal dolaşım arasında anastomozlar bulunabilir. Santral retinal ven tıkanıklığında bu anastomozlar dilate olarak optosiliyer şantları oluştururlar. Santral retinal ven optik sinir trasesi boyunca devam eder ve süperior oftalmik vene drene olur. süperior oftalmik ven de kavernoöz sinüse boşalır. (23)

Retinada kapiller damarların olmadığı başlıca 3 bölge mevcuttur: (24)

- 1- Ora serrata ile buranın 1,5 mm posterioru arasındaki bölge
- 2- Makula santralindeki foveal avasküler zon
- 3- Büyük ven ve arter komşuluğundaki bölgeler

2.8.2. Koroidin vasküler anatomisi

Koroidin beslenmesi, oftalmik arterin orbita içindeki dallarından olan posterior silier arter ve anterior silier arterin dallarından kaynaklanmaktadır. Bu iki arterinde anatomik lokasyonları oldukça çeşitlilik göstermektedir. Posterior siliyer arter optik sinirin globa giriş yerinden göz içine girer. Uzun posterior siliyer arterler ise optik diskin 4 mm daha uzağından göz içine girer. Koroidal dolaşım, bruch membranını, retina pigment epitelini ve fotoreseptör tabakayı besler. Kan akımı oldukça yüksektir gözün ihtiyaç duyduğu kan akımının yaklaşık %85 inin karşılar. Regülasyonu otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir. Yapısındaki büyük olan damarlar haller tabakasında bulunurken daha küçük olan damarlar sattler tabakasında bulunurlar. (20)

Koryokapilleris, retinal arteriollerden farklı olarak endotel yapısında büyük fenestrasyonlar içermektedir. Bu sayede geçirgenliğini arttırıyor ve daha fazla metabolik maddenin geçişini kolaylaştırıyor. (20)

2.9. Diyabetes Mellitus

DM, pankreasın langerhans adacıklarından salınan insülin adı verilen hormonun salgılanmasındaki eksiklik veya hedef dokuda etkisizliği ile meydana gelen glikoz metabolizması bozukluğudur. Bu durum yağ, karbonhidrat ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açar. Bu bozulma en çok damar çeperinde meydana gelir. Tutulan

damarların boyutuna ve yerleşimine görede mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler (kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler) komplikasyonlar olarak sınıflandırılır. (25)

Diyabetes mellitusun etiyolojisine göre sınıflandırması:

- 1- Tip 1 DM (otoimmün, idiopatik)
- 2- Tip 2 DM (insülin rezistansına ve insülin sekresyon defektine sekonder)
- 3- Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)
- 4- Diğer nedenlere bağlı diyabet (26)
 - Enfeksiyonlar
 - Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - Monogenik diyabet sendromları
 - İlaç veya kimyasal ajan kaynaklı diyabet

Tip 1 DM: pankreastan salınan insülinin eksikliği veya tamamen yokluğu nedeniyledir. Daha genç yaşlarda görülür tek tedavisi insülin kullanmaktır.

Tip 2 DM: yetişkin insanlarda en sık görülen diyabet türüdür. İnsülin direnci veya farklı seviyelerde insülin eksikliği vardır. Obezite ve sedanter yaşama bağlı olarak daha sık görülür, fakat çevresel ve genetik birçok etken olduğundan net bir etiyoloji belirlemek güçtür. Poliüri, polidipsi, noktüri ve bulanık görme sık görülen bulgularıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık %10'u tip 2 diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa ülkeleri içerisinde diyabet prevalansı en yüksek ülke türkiyedir.

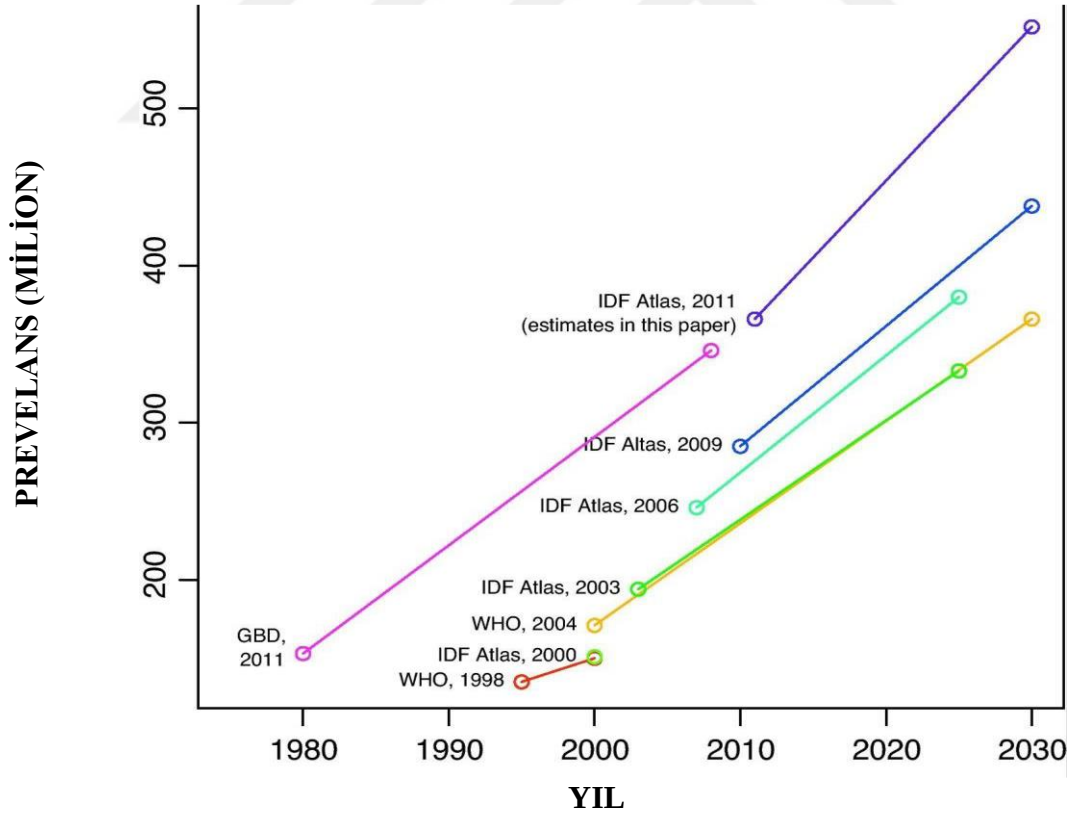
2.10. Diyabetik retinopati:

DR, Avrupa ve Amerika birleşik devletlerinde yetişkin nüfus içerisinde görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. DR, diyabetin neden olduğu mikrovasküler uç organ hasarıdır. DR, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriollerin etkilendiği bir vaskülopatidir. DR'nin esas faktörleri mikrooklüzyon ve vazküler çeperdeki geçirgenlik artışı ile retinal ödem ve hemoraji oluşumudur. (27)

Erken tanı ve tedavi başlanması ile diyabetik retinopati kontrol altına alınabilir. Kronik olan bu vaskülopati her zaman lineer bir düzlemde ilerlemez. Dönem dönem remisyonlar gösterebilir. Retinanın farklı bölgelerinde de hastalık başlayabilir. Bu hasar ilerleyen dönemlerde kontrol ve tedavi altına alınmazsa kalıcı körlüğe kadar gidebilir. (27, 28)

2.10.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Tip 2 hastalarının yaşam boyu diyabetik retinopati geçirme prevalansları %40.2 dir. ABD de yayımlanan ulusal diyabet istatistikleri raporlarına göre erişkin nüfusun %9.4'ünün DM olduğu düşünülmektedir. 2013 yılında dünya genelindeki diyabet hastası 382 milyon iken bu miktarın 2035 yılında %55 artacağı tahmin edilmektedir. Diyabet hastalarının %28,5'inde retinopati, %4,4'ünde de ileri derecede görme kaybına neden olabilecek retinopati varlığı tespit edilmiştir. DM olan hastaların sağlıklı popülasyona göre kalıcı körlük yaşama ihtimali 25 kat daha fazla olduğu düşünülmekte. Ülkemizde ise tip 1 DM hastası olanlarda %20 ve tip 2 DM olan hastalarda ise %21,3 diyabetik retinopati prevalansı belirlenmiştir. Batı ülkelerinde hem tip1 hemde tip 2 diyabetin görülme sıklığı artmasına rağmen proliferatif evreye geçen hasta oranı azalmıştır. Bu durum risk faktörlerin anlaşılması, tedavi ve taramalara daha kolay ulaşılması ile alakalıdır. (29-31)



Şekil 2. 2: Diyabetes Mellitus Prevalansı (1)

2.10.2. Diyabetik retinopatinin risk faktörleri

DR, çeşitli sistemik ve metabolik faktörlerden etkilenen progresif bir mikroanjiyopatik hastalıktır. DR'nin ilerleyişinde, diyabetin tipi, süresi, glisemik kontrol zayıflığı, sistemik tansiyon yüksekliği ve dislipidemi gibi risk faktörleri belirleyici rol oynamaktadır. Uzun süreli hiperglisemiye maruz kalma, retinal kapiller duvarın kalınlaşması, perisit kaybı ve kapiller bazal membran kalınlaşması gibi yapısal değişiklikleri tetikleyerek retinanın mikrovasküler bütünlüğünü bozar ve iskemik süreci hızlandırır. Özellikle kan glukoz seviyelerinin hızlı düşürülmesi, nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) hastalarında hastalığın ilerlemesini hızlandırabilirken, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) hastalarında vitre içi hemoraji riskini artırabilir. (32, 33)

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) hastaları, Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) hastalarına kıyasla, daha uzun süreli hiperglisemiye maruz kalmaları ve insülin bağımlılıkları nedeniyle DR gelişimi ve hastalığın ağır formlarına yakalanma açısından daha yüksek risk altındadır. Bununla birlikte, sıkı glisemik kontrol ve sistemik kan basıncı regülasyonu, DR gelişme riskini azaltmakta ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Ayrıca, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi gibi lipit metabolizmasındaki bozukluklar, retinal eksudaların ve makula ödeminin şiddetini artırarak görme kaybı riskini yükseltmektedir. Klinik çalışmalar, serum lipit seviyelerinin düşürülmesiyle sert eksudaların gerileyebileceğini ve maküler ödemin şiddetinde azalma sağlanabileceğini göstermektedir. (34)

DR'nin gelişiminde diyabet süresi, glisemik kontrol düzeyi, hipertansiyon ve dislipidemi gibi klasik risk faktörlerine ek olarak; hastanın yaşı, etnik kökeni, genetik yatkınlığı, puberte, gebelik, diyabetik nefropati ve obezite gibi faktörler de önemli rol oynamaktadır. (35)

- Yaş: Diyabetin süresi ile doğrudan ilişkili olarak ilerleyen yaş, DR gelişme riskini artırmaktadır. Özellikle uzun süreli diyabet varlığı, kronik hiperglisemiye bağlı retinal vasküler disfonksiyonun ilerleyerek mikrovasküler oklüzyon, nonperfüzyon alanlarının genişlemesi ve neovaskülarizasyonun artışı ile sonuçlanmasına yol açar.
- Etnik Köken: Afrika kökenli Amerikalılar, Hispanikler ve Güney Asya kökenli bireyler, DR açısından daha yüksek risk altındadır. Bu etnik gruplarda insülin direnci ve glisemik disfonksiyonun daha yaygın görülmesi, mikroanjiyopatiye yatkınlığı artırarak DR gelişiminde predispozan bir faktör oluşturmaktadır.

- Genetik Yatkınlık: Ailesinde DR öyküsü bulunan bireylerde hastalık gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır. Özellikle, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), inflamatuvar mediatörler ve oksidatif stresle ilişkili genetik polimorfizmler DR patogeneğinde etkili olabilmektedir.
- Puberte: Pubertal dönemde hormonal değişikliklerin insülin direncini artırması, DR'nin progresyonunu hızlandırabilir. Özellikle, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinin yükselmesi, retinal neovaskülarizasyon riskini artırabilir. (38)
- Gebelik: Gebelik, DR'nin progresyonunu hızlandıran önemli bir dönemdir. Gebelik sırasında kan volümünün artması, metabolik yükteki değişiklikler ve vasküler geçirgenliğin artışı nedeniyle retina mikrovasküler yapılarında bozulma meydana gelebilir. Özellikle preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon öyküsü bulunan hastalarda DR gelişme riski daha yüksektir.
- Diyabetik Nefropati: Mikrovasküler bir komplikasyon olan diyabetik nefropati (DN) ve DR, ortak patofizyolojik mekanizmalara sahiptir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüklüğü, mikroalbuminüri ve proteinüri varlığı, DR'nin şiddetinin artışı ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyonlarının bozulması, sistemik inflamasyon ve endotelial disfonksiyonu tetikleyerek retinal perfüzyon bozukluklarına yol açabilir. (37)
- Obezite: Vasküler inflamasyon, insülin direnci ve hiperlipidemi gibi mekanizmalar aracılığıyla DR gelişimini tetikleyebilir. Özellikle abdominal obezite, metabolik sendrom bileşenleri ile birlikte retinal damar yapılarında disfonksiyon ve proinflamatuvar mediatörlerin artışıyla ilişkilidir. (38)

2.10.3. Diyabetik Retinopati Patofizyoloji

DR gelişiminde rol oynayan birçok patofizyolojik mekanizma bulunmasına rağmen, hastalığın kesin etiyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde, DR'nin erken teşhis edilmesini sağlayacak etkili tarama yöntemleri ve progresyonunu önleyebilecek optimal tedavi yaklaşımları henüz tam anlamıyla geliştirilememiştir. Özellikle ileri evrelere ulaşmış DR olgularında mevcut tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır ve uygulanan tedavilerin görme prognozunu koruyucu etkisi istenilen düzeyde değildir. Bu nedenle, DR'nin moleküler düzeydeki patogeneğine yönelik daha kapsamlı çalışmalar yapılması, hastalığın ilerleyişini durdurabilecek veya geri döndürebilecek yeni terapötik ajanların geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. (39)

Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetin inflamatuvar süreçleri ve metabolik disfonksiyonları tetiklediğini, bunun da endotel hasarına ve vasküler komplikasyonların gelişimine zemin hazırladığını ortaya koymuştur. Özellikle, erken dönemde gelişen prokoagülan durumun endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğu ve bunun DR gelişiminde önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. Hipergliseminin neden olduğu metabolik bozukluklar ve artan inflamatuvar sitokin seviyeleri, diyabetik retinopatinin ilerleyişinde temel mekanizmalar arasında yer almaktadır. (40)

Bu metabolik değişiklikler, sistemik inflamasyonu artırarak retina mikrovasküler yapısında hemodinamik bozukluklara, kan-retina bariyerinde hasara, kapiller geçirgenliğin artmasına ve retinal ödem oluşumuna neden olmaktadır. Bununla birlikte, retinal bazal membranın kalınlaşması ve perisit kaybı gibi histopatolojik değişiklikler de DR progresyonunun önemli göstergeleri arasında yer almaktadır. DR, erken evrede asemptomatik seyredebileceğinden, diyabetik hastaların önemli bir kısmı retina hasarının farkına varmamaktadır. Ancak, uzun süreli hiperglisemiye maruz kalan bireylerde DR gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, 20 yıl boyunca Tip 1 diyabet hastalarının neredeyse tamamında, Tip 2 diyabet hastalarının ise yaklaşık %80'inde DR'nin farklı evrelerde geliştiği gösterilmiştir. (41)

Çeşitli biyokimyasal analizler, DR patogenezinin yüksek glukoz seviyeleri, amino asit dengesizlikleri ve lipid metabolizmasındaki bozukluklarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu süreçlerde özellikle ileri glikasyon son ürünleri, polioller, heksozaminler, eksitator amino asitler (glutamat, homosistein), dallı zincirli amino asitler (BCAA), kolesterol, çoklu doymamış yağ asitleri ve sfingolipidler gibi metabolitlerin düzeylerinde değişiklikler saptanmıştır. Bu metabolik bozukluklar, oksidatif stresi artırarak nörotrofik desteğin azalmasına ve retinal nörodejenerasyonun hızlanmasına yol açabilir. Sonuç olarak, bu süreçlerin DR'nin progresyonunu hızlandıran temel faktörler arasında yer aldığı düşünülmektedir.

2.10.3.1. Glikasyon son ürünleri

Retina, insan vücudunda en yüksek enerji ihtiyacına sahip dokulardan biri olup, enerji kaynağı olarak büyük ölçüde glikozu kullanmaktadır. Retinal hücrelerin işlevselliğini sürdürebilmesi için ögliseminin korunması kritik öneme sahiptir, zira glukoz metabolizmasının dengesi, normal görme fonksiyonlarının devamlılığını ve retina hücrelerinin

enerji homeostazını sağlamaktadır. Bu metabolik süreç, glikoliz, Krebs döngüsü ve oksidatif fosforilasyon arasındaki dinamik etkileşimler aracılığıyla düzenlenmektedir.

Fizyolojik koşullarda, retina, merkezi sinir sistemi ile benzer şekilde yüksek enerji ihtiyacını karşılamak ve glikolitik ara ürünlerin stabil konsantrasyonunu koruyabilmek adına büyük ölçüde glikolize bağımlıdır. Ancak, diyabetik durumlarda glukoz metabolizmasındaki bozulmalar nedeniyle glikoliz yolunda belirgin bir artış meydana gelmektedir. Bu süreç, glikolitik metabolitlerin alternatif biyokimyasal yollar olan poliol, heksozamin ve protein kinaz C (PKC) sinyal yollarına yönlendirilmesine neden olarak retinal hücrelerde metabolik stres ve oksidatif dengenin bozulmasına yol açmaktadır. Glikolitik ara ürünlerdeki bu düzensiz birikim, retinal mikrodamarların fonksiyon kaybına ve hücrel disfonksiyonun hızlanmasına katkıda bulunarak diyabetik retinopatinin ilerleyişini hızlandırabilir. (42)

2.10.3.2. Oksidatif stres

Oksidatif stres, DR patogeneğinde kritik rol oynayan, serbest oksijen radikallerinin (reaktif oksijen türleri, ROS) üretimi ile bunların eliminasyonu arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Yapılan çalışmalar, diyabetik bireylerde hiperglisemiye bağlı olarak ROS seviyelerinin belirgin şekilde arttığını, buna karşılık süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon gibi endojen antioksidan sistemlerin aktivitesinin azaldığını göstermektedir. (39)

Reaktif oksijen türlerindeki bu artış, retinal hücrelerde apoptozu tetikleyerek oksidasyon-antioksidasyon sisteminde dengesizlik yaratmakta ve DR patolojisinin progresyonunu hızlandırmaktadır. Bu nedenle, artan ROS seviyeleri DR gelişiminin biyobelirteçlerinden biri olarak değerlendirilebilir. (39)

ROS birikimi, retinal mikrodamarlarda ve çevre dokularda oksidatif hasara neden olarak vasküler bütünlüğü bozar ve kapiller disfonksiyon gelişimine katkıda bulunur.

Hipergliseminin yol açtığı bu biyokimyasal değişiklikler, vasküler endotelial hasarı tetikleyerek DR'nin patogeneğinde önemli bir role sahiptir. (41)

2.10.3.3. Poliol Yolu Akışının Artması

Poliol yolu, glukozun sırasıyla sorbitole indirgenmesi ve fruktoza dönüştürülmesiyle ilerleyen iki aşamalı bir metabolik yoldur. Bu süreçte, ilk ve hız sınırlayıcı enzim olan aldoz redüktaz, glukozu sorbitole indirgerken kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

(NADPH) kullanmaktadır. Ardından, sorbitol dehidrojenaz enzimi, NAD^+ kofaktörü aracılığıyla sorbitolü fruktoza dönüştürerek metabolizmasını tamamlar. (43)

Hiperglisemik durumlarda poliol yolunun aşırı aktivasyonu, Na^+/K^+ ATPaz aktivitesinde azalmaya, sorbitol kaynaklı ozmotik strese, sitozolik NADPH düzeylerinde azalmaya ve NADH/ NAD^+ oranında artışa neden olarak hücresel metabolizmayı olumsuz yönde etkileyebilir. Normal glisemik koşullarda glukozun hekzokinaz enzimi tarafından metabolize edilme afinitesi daha yüksek olduğundan, poliol yoluyla sorbitol üretimi minimal seviyede kalır. Ancak, hiperglisemik koşullarda hücre içi glukoz seviyesi belirgin şekilde yükseldiğinde, sorbitol birikimi anlamlı düzeyde artar ve poliol yolu daha aktif hale gelir. (43)

Diyabetes Mellitus'ta poliol yolunun aktivasyonu, glikozun hücresel alımı için insülin gerektirmeyen retina, böbrek, periferik sinirler ve vasküler endotelyum gibi dokularda daha belirgin hale gelir. Ancak, sorbitol hücre membranlarından kolayca difüze olamaz ve hücre içinde birikerek ozmotik strese bağlı hücresel hasara yol açabilir. Bu süreç, özellikle diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmiştir. (43)

2.10.3.4. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin (AGE'ler) Hücre İçi Oluşumu ve RAGE Ekspresyonundaki Artış

İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), indirgenmiş şekerler ile serbest amino grupları, proteinler, lipitler veya nükleik asitler arasında gerçekleşen enzimatik olmayan glikasyon reaksiyonları sonucunda oluşan heterojen kompleks bileşiklerdir. AGE'lerin biyolojik sistemlerdeki oluşumu, hem endojen metabolik süreçler hem de ekzojen kaynaklardan alınan besinlerle ilişkilidir. Özellikle yüksek protein, karbonhidrat ve lipit içeriğine sahip işlenmiş gıdaların tüketimi, AGE birikimini hızlandıran temel faktörler arasında yer almaktadır. Uzun süreli AGE maruziyeti, vücut sıvılarında birikerek metabolik süreçlerde bozulmalara yol açabilir ve diyabet başta olmak üzere çeşitli kronik hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. (44)

AGE'ler, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak oksidatif stres seviyelerini yükseltir ve hücresel hasarı tetikleyebilir. ROS birikimi, hücresel biyomakromoleküller olan deoksiribonükleik asit (DNA), proteinler ve lipitlerle etkileşime girerek bu yapıların fonksiyonlarını bozabilir. Bu süreç, hücresel fizyolojinin dengesini olumsuz etkileyerek

metabolik fonksiyon bozukluklarına ve diyabetik komplikasyonların ilerlemesine neden olabilmektedir. AGE'lerin neden olduğu oksidatif stres, aynı zamanda AGE oluşum sürecini daha da hızlandırarak kısır bir döngüye sebep olmaktadır. (44)

2.10.3.5. Protein Kinaz C (PKC) Yolunun Aktivasyonu

Protein kinaz C (PKC) aktivasyonu, oksidatif stresin tetiklediği önemli hücrel mekanizmalardan biridir ve diyabetik retinopati (DR) patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Hiperglisemi koşullarında PKC aktivasyonu artarak retinal mikrovasküler regülasyonu olumsuz yönde etkileyebilir. Özellikle, PKC aktivasyonunun retinal kan akımında azalmaya ve endotel hücrelerinden salgılanan endotelin-1 seviyelerinin artışına neden olduğu gösterilmiştir. Bu süreç, vasküler tonusun düzensizleşmesine ve retinal perfüzyonun azalmasına yol açarak retinal iskemi riskini artırabilir. (45)

Bunun yanı sıra, hiperglisemiye bağlı olarak nitrik oksit (NO) üretimi de azalır. Nitrik oksit, vasküler endotel hücrelerinden sentezlenen ve damar genişlemesini düzenleyen kritik bir moleküldür. Yüksek glukoz seviyelerinin nitrik oksit sentezini inhibe etmesi, retinal kan akımındaki değişikliklere ve vasküler disfonksiyona yol açmaktadır. Klinik çalışmalarda, PKC inhibisyonunun nitrik oksit seviyelerini artırarak retinal kan akımını yeniden düzenleyebildiği gösterilmiştir. PKC'nin β ve δ izoformlarının, retinal perfüzyon ile doğrudan ilişkili olduğu belirlenmiş olup, diğer izoformlarla ilgili araştırmalar devam etmektedir. (45)

2.10.3.6. Heksozamin Yolunun Aktivasyonu

Heksozamin biyosentez yolu, glikoliz yoluna alternatif olarak çalışan bir metabolik mekanizmadır ve hiperglisemi koşullarında aşırı fruktoz-6-fosfat üretimi ile aktive olmaktadır. Bu süreç, O-bağlı glikoproteinlerin aşırı üretimiyle sonuçlanarak hücrel sinyal yollarını ve gen ekspresyonunu etkileyebilir. Retinada, özellikle nörovasküler hücrelerde bu metabolik değişimler, protein sentezinin düzenlenmesini bozarak hücrel fonksiyon kaybına neden olabilir. (46)

Diyabetik koşullarda heksozamin yolunun aşırı aktivasyonu, insülin sinyal iletiminde kritik rol oynayan Akt sinyal yolunu inhibe ederek nöroprotektif mekanizmaların işlevselliğini azaltabilir. Bu durum, retinal nöronların hayatta kalma oranını düşürerek nörodejeneratif süreçleri hızlandırmaktadır. Son yapılan araştırmalarda, diyabetik bireylerde UDP-N-asetilglukozamin üretiminin arttığı ve bu bileşiğin, transkripsiyon faktörlerinin translasyon

sonrası modifikasyonlarını değiştirerek proinflamatuvar gen ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle, heksozamin yolunun aşırı aktivasyonu, diyabetik retinopati sürecinde inflamasyonun artışı ve retinal nörodejenerasyonun hızlanması ile ilişkilendirilmiştir. (46)

2.10.3.7. Enflamasyonun Rolü

DR gelişiminde oksidatif stres, AGE'ler ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunun artışı gibi metabolik mekanizmalar, inflamatuvar yanıtın tetiklenmesine katkıda bulunmaktadır. Çeşitli inflamatuvar sitokinlerin, özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve interlökin-1 (IL-1) seviyelerinin diyabetik hastalarda belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu sitokinlerin ekspresyon düzeyleri, DR'nin şiddeti ile korelasyon göstermekte olup, inflamasyonun hastalığın progresyonundaki rolünü desteklemektedir. (47)

Retinal glial hücre fonksiyon bozuklukları da inflamasyon sürecine dahil olabilmektedir. Hiperglisemi, mikroglia aktivasyonunu tetikleyerek TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve VEGF salınımını artırmakta ve retinal hücrelerde enflamatuvar süreçlerin sürdürülmesine neden olmaktadır. Bu mekanizmaların kontrol altına alınması, diyabetik retinopatinin ilerlemesini yavaşlatabilecek potansiyel terapötik hedefler arasında yer almaktadır. (47)

2.10.3.8. Vasküler Anormallikler ve Anjiyogenez Mekanizmaları

Hiperglisemiye bağlı vasküler bozukluklar, retinal mikrodamarlarda perisit kaybına, endotel hücrelerinde apoptoza ve bazal membran kalınlaşmasına yol açarak kan-retina bariyerinin bütünlüğünü bozar. Perisitler, kapiller damarların stabilitesini sağlayan temel hücreler olup, bu hücrelerin kaybı sonucunda mikroanevrizma oluşumu meydana gelebilir. (48, 49)

Ayrıca, perisitlerin ve endotel hücrelerinin kaybı, kılcal damarların tıkanmasına ve retinal iskemiye neden olarak hipoksiyle ilişkili faktör-1 alfa (HIF-1 α) aktivasyonunu tetikler. Bu süreç, VEGF seviyelerinde artışa yol açarak patolojik anjiyogenezi teşvik edebilir. VEGF aracılı damar proliferasyonu, PDR temel mekanizmalarından biri olup, vitre içi kanamalara ve fibrovasküler membran oluşumuna neden olarak görme kaybına yol açabilir. (48)

2.10.3.9. Retina Nörodejenerasyonu ve Mitokondriyal Disfonksiyon

DR yalnızca vasküler bir hastalık olarak değil, aynı zamanda retinal nöronları etkileyen bir nörodejeneratif süreç olarak da değerlendirilmelidir. Çalışmalar, vasküler değişikliklerin başlamasından önce retinal nörodejenerasyonun meydana geldiğini göstermektedir.

Oksidatif stres, bu nörodejeneratif süreci tetikleyen önemli bir faktör olup, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile doğrudan ilişkilidir. Sitokrom C ve apoptozisi indükleyen faktör (AIF) gibi proapoptotik mitokondriyal proteinlerin seviyelerindeki artış, retinal hücrelerin yaşam döngüsünü olumsuz etkileyerek programlanmış hücre ölümünü hızlandırmaktadır. Klinik gözlemler, DR gelişimi olmayan veya minimal DR bulguları taşıyan diyabetik hastalarda bile iç retinal tabakalarda incelme meydana geldiğini göstermektedir. Bu nedenle, nöroprotektif ajanlar, DR'nin erken dönemlerinde retinal nörodejenerasyonu önlemede potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir. (50)

2.10.4. Diyabetik Retinopati: Klinik Tanı ve Bulgular

DR, başlangıç evresinde genellikle asemptomatik olup, hastalar genellikle ileri evrelerde belirgin semptomlarla kliniğe başvurmaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte uçuşmalar (floaters), görme bulanıklığı, metamorfozi (görme distorsiyonu) ve ilerleyici görme kaybı ortaya çıkabilir. DR tanısında, retinal vasküler yapıdaki değişikliklerin detaylı değerlendirilmesi önemlidir. Retinopati bulguları oftalmoskopik muayene, FFA ve OCTA gibi görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmektedir.

○ Mikroanevrizmalar

Mikroanevrizmalar, diyabetik retinopatinin en erken tespit edilebilen klinik lezyonları olup, genellikle foveanın temporal bölgesinde ortaya çıkar ve zamanla spontan olarak kaybolabilir. Kapiller duvarın fokal sakküler dilatasyonları olarak tanımlanan bu yapılar, retinal iç nükleer tabakada yer almakta olup, keskin sınırları olan küçük, yuvarlak ve kırmızı renkli noktalar şeklinde görülmektedir. (51)

- Mikroanevrizmaların çapı genellikle 15-60 µm arasında değişmekte olup, 30 µm'den küçük olanlar klinik olarak tespit edilemeyebilir.

- FFA ile nokta hemorajilerden ayırt edilebilir; mikroanevrizmalar hiperfloresan noktalar şeklinde görünürken, nokta hemorajiler hipofloresans alanlar olarak izlenmektedir.

- **Retinal Hemorajiler**

DR de retinal hemorajiler, kapiller duvar bütünlüğünün bozulması ve zayıflayan damar yapılarının rüptürü sonucunda gelişmektedir. Retinal hemorajiler morfolojik olarak farklı klinik formlarda sınıflandırılmaktadır: (52)

- **Yüzeyel veya "alev şeklindeki" hemorajiler**, sinir lifi tabakasında (NFL) bulunan prekapiller arteriyollerden kaynaklanır ve yaygın dağılım gösterir.
- **Derin retina hemorajileri (nokta ve leke hemorajileri)** ise iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakada lokalize olup, daha yuvarlak ve keskin sınırlı lezyonlar şeklinde görülmektedir.

- **Sert Eksüdalar**

Sert eksüdalar, retinal ödemin olduğu alanlarda biriken lipid içeriği yüksek makrofajların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu eksüdalar, özellikle dış pleksiform tabakada lokalize olup, sızıntı yapan mikroanevrizmaların çevresinde karakteristik olarak halka şeklinde kümelenmiş bir formasyon oluşturabilirler. (53)

- **Pamuk Yumağı Görünümlü Lezyonlar (Yumuşak Eksüdalar)**

Pamuk yumağı eksüdaları (soft exudates), sinir lifi tabakasında (NFL) bulunan prekapiller arteriyollerin fokal infarktları sonucu gelişen lezyonlardır. Bunlar, aksonal transport mekanizmasının bozulması nedeniyle hücresel debris birikimi ile karakterizedir. Diyabetik retinopatinin ilerleyici seyrinde, retinal iskeminin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. (53)

- **İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler (IRMA)**

İntraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA), retinal arteriyoller ile venüller arasında, kapiller dolaşımı atlayan ve kapiller non-perfüzyon alanlarının yakınında görülen vasküler bağlantılar olarak tanımlanmaktadır.

- IRMA'lar genellikle NPDR evresinde görülmekte olup, büyük damarları çaprazlamaz ve FFA ile sızıntı göstermemeleri ile neovaskülarizasyondan ayırt edilebilirler.

- **Venöz Değişiklikler**

DR'de venöz yapılar giderek anormal hale gelerek, venöz dilatasyon, segmentasyon ve düzensiz venöz duvar kalınlaşmaları şeklinde değişiklikler gösterebilir. Bu değişiklikler arasında:

- Venöz dilatasyon
- Looping (dolaşımsal kıvrımlar)
- Boncuklanma (beading)
- Sosis benzeri segmentasyonlar bulunmaktadır. Venöz değişiklikler, retinal hipoksi ile ilişkilendirilen önemli vasküler patolojilerdendir.

- **Arteriyel Değişiklikler**

DR sürecinde arteriyel yapılarda da belirgin patolojik değişiklikler gözlenmektedir. Bu değişiklikler arasında:

- Periferik daralma (arteriyel stenoz)
- Gümüş teli görünümü (arteriosklerotik değişiklikler)
- Arteriyel obliterasyon yer almaktadır. Arteriyel yapılarındaki daralma, retinal kan akımının azalmasına ve progresif iskemik değişikliklerin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır.

- **Neovaskülarizasyon**

Retinal neovaskülarizasyon, iskemik dokuların VEGF aracılığıyla yeni damar oluşumunu tetiklemesiyle gelişen bir patolojik süreçtir. Bu yeni damar oluşumları iki ana kategoriye ayrılır: (54)

- **Optik disk neovaskülarizasyonu (NVD):** Optik diskin 1 disk çapı içinde oluşan yeni damarlar olarak tanımlanır.
- **Optik disk dışı neovaskülarizasyon (NVE):** Optik diskin 1 disk çapından daha uzak bölgelerinde ortaya çıkan anormal damar oluşumlarıdır.

- **İris neovaskülerizasyonu (NVI);** daha ileri evre diyabetik retinopati vakalarında görülebilen kötü prognostik bir bulgu olup, neovasküler glokom gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır.

2.10.5. Diyabetik Retinopati Sınıflandırması

DR sınıflandırılması, sürecin ilerlemesi ve en uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu sınıflama sayesinde, sürecin gidişatına yönelik öngörülerde bulunmak ve klinik takip ile tedavi sunmasını doğru şekilde planlamak mümkün hale gelmektedir.

Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavi Çalışması (ETDRS), DR'nin sınıflandırılması, kişilerin ve uygun tedavi tedavilerinin belirlenmesi konusunda önemli veriler sağlamıştır. ETDRS tanımlamaları, Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) tarafından 2020 yılında güncellenmiş ve klinik pratiğe uyarlanmıştır. Bu sınıflama, özellikle fundus fotoğraflarının kullanan Modifiye Airlie House Sınıflandırması DR şiddetini değerlendirmesi, ETDRS sınıflandırması ile birlikte yaygın olarak faaliyet göstermektedir. (27, 55)

Öte yandan, dilate göz dibi muayenesine dayalı olarak daha pratik ve klinik kullanım açısından daha uygun bir yöntem olan "Uluslararası Diyabetik Retinopati Şiddeti Ölçeği" kullanılmaktadır. Bu ölçek, DR'nin bölümleri basitleştirilmiş bir sistemle sınıflandırarak, klinik takip sürecini kolaylaştırır. (56)

Her iki sınıflama da retinopatinin ilerleyen evrelerinde mikroanevrizma ve kanama gibi retinal lezyonların arttığı, ayrıca proliferatif evrede retina neovaskülerizasyonunun oluştuğunu göstermiştir. Retinopatinin ilerleme düzeyi, muayenede tespit edilen retina neovaskülerizasyonu varlığı, mikroanevrizma miktarı ve retinal hemorajiler ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.

○ Diyabetik Retinopati Alt Grupları

Uluslararası Diyabetik Retinopati Şiddeti Ölçeği'ne göre DR, iki ana gruba ayrılmaktadır:

- **Proliferatif olmayan Diyabetik Retinopati (NPDR)**
 - Hafif NPDR
 - Orta NPDR

- Şiddetli NPDR
- Çok şiddetli NPDR
- **Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)**
 - Erken PDR
 - Yüksek riskli PDR
 - İleri evre PDR

Bu sınıflama, bireylerin evrenini belirlemek ve erken müdahale edilmesi gereken bölgelerin tespiti açısından önemlidir. NPDR evresi, retina mikro damarlarında bozulmaların başladığı, ancak neovaskülarizasyonun henüz gelişmediği dönem kaydedilirken, PDR evresi retina yeni damar oluşumlarının gözlemlendiği ve ciddi görme kaybı riski taşıyan evreyi temsil etmektedir.

2.10.5.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

Hafif, orta ve şiddetli ve çok şiddetli NPDR olarak sınıflandırılmıştır.

Hafif Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Hafif NPDR, retinada seyrek olarak dağılım gösteren mikroanevrizmalar (MA) ve/veya küçük intraretinal kanamalar ile birlikte görülen en erken diyabetik retinopati evresidir. Bu aşamada, retinal damarlardaki değişiklikler minimum düzeyde olup, genellikle belirgin görülme kaybının nedeni olmamaktadır.

Hafif NPDR, progresyon hızı değişkenlik göstermekle birlikte, takip edilen yaklaşık %5'inde bir yıl içerisinde PDR gelişme riski bulunmaktadır. Bu nedenle düzenli oftalmolojik takip gereklidir ve hastaların retinopatisi evresine bağlı olarak tedavi yaklaşımları değerlendirilmelidir. (57)

Orta Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Orta NPDR, retinal vasküler yapıda daha belirgin bir patolojik tablo gözlenmektedir, ancak proliferatif aşamaya henüz ulaşmamış bir evredir. Bu evrede, retina çapında yaygın MA ve intraretinal kanamalar izlenirken, venöz boncuklanma (VB) iki kadrandan daha az sayıda olabilir. Ayrıca sinir lifi tabakasında yumuşak eksüdalar ve hafif düzeyde IRMA görülebilmektedir.

Orta NPDR bulunan bireylerde, diğer ilerleyişi değişkenlik göstermekle birlikte, bir yıl içerisinde PDR gelişme riski %12-27 arasında bildirilmektedir. Bu nedenle, bu evredeki hastaların en az 6 ayda bir oftalmolojik değerlendirmeye tabi tutulması gerekmektedir. (57)

Şiddetli Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Şiddetli NPDR, retinal mikrovasküler hasarın belirgin hale geldiği ve PDR ilerleme riskinin yüksek olduğu ileri evre bir NPDR sınıfıdır. Hastalığın bu aşamada, retina genelinde yaygın kanamalar ve kapiller değişiklikler izlenir, ancak neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir.

Bu evrenin tanımında "4-2-1 kuralı" olarak

- Dört adet kadranda yaygın retina kanaması ve mikroanevrizma varlığı
- İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma gözlenmesi
- Bir veya daha fazla kadranda IRMA

Şiddetli NPDR'nin belirtileri ilerleyişi oldukça hızlı olup, bir yıl içerisinde PDR dönüşme riskine yaklaşık %52 olarak bildirilmektedir. Bu yüksek ilerleme riski nedeniyle, kişilerin yakından takip edilmesi ve ilişkilerinin erken müdahale edilmesi büyük önem taşımaktadır. (57)

Çok Şiddetli Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Çok şiddetli NPDR, diyabetik retinopatinin proliferatif evreye ilerlemeden önceki en ağır proliferatif olmayan sınıfıdır, retinal mikrovasküler hastalığın belirgin hale geldiği ve hızla ilerleme yeteneğinin taşıdığı kritik bir evredir. Bu aşamada kan-retina bariyerindeki bozulma ve retinal iskemi ileri düzeyde ulaşmış olup, damarsal yapıdaki sistemler daha yaygın ve ciddi hale gelmiştir.

Çok şiddetli NPDR tanısı, "4-2-1 kuralı" olarak parçalardan en az ikisinin karşılanması durumunda ortaya konulmaktadır.

Bu evredeki hastalarda bir yıl içinde PDR ilerleme riski %75 gibi oldukça yüksek bir orandır. Bu nedenle, çok şiddetli NPDR tespit edilen hastalar, sıkı takip ve olası ilerleme açısından 2-3 ayda bir düzenli oftalmolojik kontroller gerçekleştirilmelidir. Görme kaybını önleyebilmek adına erken dönem anti-VEGF tedavileri veya lazer fotokoagülasyon gibi tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. (57)

2.10.5.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

PDR, retinal iskeminin ileri seviyeye ulaştığıyla birlikte patolojik neovaskülarizasyonun ortaya çıktığı, ciddi görme kaybı riski taşıyan diyabetik retinopati evresidir. Bu aşamada hipoksiye yanıt olarak VEGF seviyeleri belirgin şekilde artar ve retina yüzeyinde, optik diskte veya diğer retinal alanlarda anormal damar oluşumları gelişir. Yeni damarlar, duvar yapılarının perisit kaybı nedeniyle zayıf ve geçirgenliği yüksektir. Bu neovasküler damarlar preretinal ve vitreus içi kanamalara neden olabilir.

PDR, ilerleme derecesine bağlı olarak erken PDR, yüksek bağlantı PDR ve ileri evre PDR olmak üzere üç alt gruptan ayrılmaktadır.

Erken Proliferatif Diyabetik Retinopati (Erken PDR)

Bu aşamada, optik disk veya retina yüzeyinde yeni damar oluşumları (neovaskülarizasyon) tespit edilmekte ancak kanama veya ciddi fibrovasküler proliferasyon mevcut değildir. NVD alanı, disk çapının 1/4 ile 1/3'ü kadar olup, bu sınırın üzerine çıkmamıştır. Ayrıca retinada oluşan damar yeni oluşumları görülebilmektedir.

Yüksek Riskli Proliferatif Diyabetik Retinopati (Yüksek Riskli PDR)

Bu aşamada proliferatif hastalıkların ilerlemiş ve neovaskülarizasyona bağlı kanama riskinin belirgin şekilde ortaya çıktığı görülmektedir. Yüksek riskli PDR teşhisi için aşağıdaki kesintilerden en az birinin karşılanması gerekmektedir:

- NVD disk çapının 1/4'ünden büyük olması.
- Optik diskin 1/4-1/3 disk çapına eşit veya daha küçük NVD varlığına ek olarak preretinal hemoraji veya intravitreal hemoraji (İVH) saptanması.
- NVE ile birlikte preretinal hemoraji veya İVH varlığı.

Bu evredeki hastalarda ciddi vitreus kanaması ve traksiyonel retina dekolmanı gelişmesi riski taşıdığından acil değerlendirme ve tedavi gerekmektedir. Erken dönemde uygulanır. Erken anti-VEGF tedavileri veya panretinal lazer fotokoagülasyon (PRP), görme kaybının önlenmesi açısından kritik öneme sahip olacaktır.

İleri Evre Proliferatif Diyabetik Retinopati (İleri PDR)

En ileri aşamada olup, retinadaki ciddi fibrovasküler proliferasyon ve traksiyonel retina değişiklikleri vardır. Bu aşamada gelişebilecek en önemli patolojiler şunlardır:

- **Traksiyonel retina dekolmanı:** Fibrovasküler membranların kontraksiyonu sonucu retina tabakasının mekanik olarak çıkarılması ve yerinden çıkması ile oluşur.
- **Yoğun vitreus kanaması:** Yeni damarların zayıf duvar yapılarından dolayı vitreus içine kanama oluşması sonucu gelişir ve ani görme kaybı neden olabilir.
- **Preretinal hemoraji:** Retinal yüzey ile arka hyaloid membran arasında kan kopmasıyla oluşur.
- **Rubeozis iridis (iris neovaskülarizasyonu):** Ön segment, özellikle iris üzerindeki anormal damar oluşumlarının gözlendiği ve neovasküler glokom riskinin arttığı ciddi bir Komplikasyondur.

İleri evre PDR'de, fibrovasküler membranların kontraksiyonu nedeniyle retinanın kalıcı yapısal bozuklukları ortaya çıkıp, cerrahi müdahale gerektirebilecek durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu aşamada vitrektomi gibi cerrahi seçenekler değerlendirilebilir ve hastaların görme prognozunu koruyabilmek için multidisipliner bir tedavi gerekmektedir.

Tablo 1: Diyabetik Retinopati Şiddet Sınıflaması ve Fundus Muayene Bulguları

Hastalığın şiddeti		Fundus muayene bulgusu
Görünür retinopati yok		Anormallik yok
Hafif NPDR		Mikroanevrizmalar
Orta NPDR		1-3 kadranda ciddi retinal hemorajiler, 1 kadranda fazla olmayacak şekilde VB, hafif İRMA, yumuşak eksüdalar
Şiddetli NPDR		4-2-1 kuralına göre aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olmasıdır. • 4 kadranda yoğun retinal hemoraji • 2 veya daha fazla kadranda VB • 1 veya daha fazla kadranda İRMA
Çok şiddetli NPDR		4-2-1 kuralına göre bu özelliklerden en az 2 tanesinin olması durumudur.
PDR	Erken	NVE veya 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit NVD olmasıdır.
PDR	Yüksek riskli	Aşağıdaki özelliklerden herhangi birisinin olmasıdır. • 1/4-1/3 disk çapından daha büyük NVD • 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit NVD ile birlikte preretinal hemoraji veya intravitreal hemoraji (İVH) • NVE ile birlikte preretinal hemoraji veya İVH
PDR	İleri Evre	Traksiyonel retina dekolmanı, rubeozis iridis, yoğun vitreus hemorajisi ve/veya preretinal hemoraji olmasıdır.

2.10.6. Diyabetik Makulopati

Diyabetik makulopati, DR her evresinde görülebilen ve nonproliferatif evredeki görme kayıplarının yaklaşık %80'inden sorumlu olan bir komplikasyondur. Bu patoloji, makula bölgesinde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu gelişmekte olup, makula ödemi ve/veya iskemik makulopati olmak üzere iki temel formda değerlendirilmektedir. (58)

➤ **Diyabetik İskemik makulopati**

Diyabetik iskemik makulopati, retinal mikrovasküler yapının tıkanıklığa uğraması ve buna bağlı olarak nöroretinal dokuda fonksiyon kaybı gelişmesiyle ortaya çıkan bir patolojik durumdur. Bu süreçte, kapiller tıkanıklıklar sonucu maküler bölgenin kanlanması azalır ve dokunun oksijenlenmesi bozulur. (57)

İskemik makulopati gelişiminde etkili olan başlıca mekanizmalar şunlardır:

- Maküler kapiller ağda perisit kaybına bağlı damar duvarında yapısal bozuklukların gelişmesi.
- Damar lümeninde kan akışını etkileyen değişiklikler sonucu kapiller tıkanıklıkların meydana gelmesi.
- Damar dışı yapıların, özellikle nörosensöriyel retina tabakasının etkilenecek iskemik hasarın ilerlemesi.

Diyabetik hastalarda bazal membran kalınlaşması, perisit kaybı ve endotelyal hücre disfonksiyonu, kapiller kan akımının bozulmasına yol açarak retinal iskekiye neden olmaktadır. Bu süreç, oftalmoskopik değerlendirmede perifoveal bölgede tıkanıklık gösteren beyazlaşmış kapiller yapılar, derin retina hemorajileri ve yumuşak eksüdalar ile kendini gösterebilir. (57)

Diyabetik iskemik makulopati, her DR evresinde gözlemlenebilse de, ileri evre PDR ile daha güçlü bir ilişki göstermekte ve kötü görme prognozu ile bağlantılı olmaktadır. Hastalığın erken teşhisi, glisemik kontrolün sağlanması, hipertansiyon ve eşlik eden diğer sistemik hastalıkların etkin yönetimi, iskemik makulopati gelişme riskini azaltmada kritik rol oynamaktadır. (57)

➤ **Diyabetik makula ödemi (DMÖ)**

DMÖ, kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak retina içinde sıvı birikimi ile karakterizedir ve DR sürecinde görme kaybının en sık nedenlerinden biridir. Bu patoloji, VEGF başta olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve hidrostatik basınç değişimlerinin etkisiyle gelişmektedir.

Makula bölgesinin ödem için daha hassas olmasının nedenleri şunlardır:

- Makulanın yüksek metabolik aktiviteye sahip olması.
- Hücre yoğunluğunun fazla olması.
- Dış pleksiform tabakadaki hücreler arası bağların nispeten zayıf olması.
- Santral foveal avasküler zonun sıvı emilim kapasitesinin düşük olması.

Diyabetik makula ödemi, OCT bulgularına göre üç ana alt gruba ayrılmaktadır: (56-59)

➤ **Fokal Diyabetik Makula Ödemi**

- Makula merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) mesafe içinde yer alan herhangi bir retina kalınlaşması veya sert eksüda birikimi ile karakterizedir.
- Sert eksüdalar genellikle dış retinal tabakalarda (özellikle iç ve dış pleksiform tabakalarda) veya subretinal alanda birikmektedir.
- Bu ödem formu, iç kan-retina bariyerinin bozulduğunu göstermektedir.

➤ **Diffüz Diyabetik Makula Ödemi**

- Makula merkezini ve foveal avasküler zonu içine alan, iki disk çapı veya daha büyük alana yayılmış retina kalınlaşması olarak tanımlanır.
- Perifoveal kapiller yatakta tıkanmalar meydana gelir ve geriye kalan kapiller yapılarda yaygın dilatasyon ile artmış geçirgenlik gözlenir.
- Bu durumda iç kan-retina bariyerinin yaygın olarak bozulduğu kabul edilmektedir.
- FA incelemelerinde, sızıntı alanları diffüz olarak belirlenebilir.

➤ **Mikst Tip Makula Ödemi**

- Fokal ve diffüz makula ödeminin aynı anda bulunduğu olgular "mikst tip" olarak tanımlanır.
- Klinik olarak, hem fokal eksüda birikimi hem de diffüz retina kalınlaşması ile karakterizedir.

Klinik Anlamlı Makula Ödemi (CSME)

Makula ödeminin ciddiyetini belirlemek ve tedavi gereksinimini değerlendirmek amacıyla, 1987 yılında ETDRS tarafından “klinik anlamlı makula ödemi” (CSME) terimi tanımlanmıştır. Bir DMÖ vakasının klinik anlamlı makula ödemi olarak kabul edilebilmesi için aşağıdaki üç kriterden en az birinin karşılanması gerekmektedir: (60)

- FAZ merkezinde veya 500 mikron içinde retina kalınlaşması varlığı.
- FAZ merkezinde veya 500 mikron içinde retina kalınlaşmasına eşlik eden sert eksüda birikimi.
- FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıkta yerleşmiş, bir disk çapı veya daha büyük retina kalınlaşmasının saptanması.

Bu kriterlere uyan hastalarda, erken müdahale edilmediği takdirde kalıcı görme kaybı gelişme riski yüksek olduğundan, anti-VEGF tedavileri veya lazer fotokoagülasyon gibi tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Klinik Önemi

Diyabetik makulopati, diyabetik retinopatinin en önemli komplikasyonlarından biri olup, görme kaybının en sık nedenleri arasında yer almaktadır. İskemik makulopati ve diyabetik makula ödemi, retina mikrovasküler yapısındaki değişiklikler nedeniyle gelişmekte ve hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilmektedir.

Günümüzde, OCT, FFA ve OCTA gibi ileri görüntüleme teknikleri, makula ödeminin ve iskemik değişikliklerin erken tanısında önemli rol oynamaktadır. DMÖ veya iskemik makulopati gelişen hastaların düzenli takip edilmesi ve uygun tedavi protokollerinin belirlenmesi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve görme kaybını önlemek açısından büyük önem taşımaktadır.

2.10.7. Diyabetik Papillopati

Diyabetik papillopati, patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, küçük damar hastalığının bir sonucu olarak geliştiği ve anterior iskemik optik nöropatinin (AİON) bir varyantı olduğu düşünülen nadir bir optik disk patolojisidir. Genellikle bilateral seyreden bu durum, optik disk hiperemisi ve diffüz kabarıklık ile karakterizedir. (60)

Klinik olarak, optik disk ödemi ile başvuran hastalarda kafa içi basınç artışı gibi diğer nedenlerin dışlanması önemlidir. Diyabetik papillopati, genellikle birkaç ay içinde spontan olarak düzelmekte ve optik diskte hafif solukluk bırakarak rezolüsyona uğramaktadır.

Tedavi seçenekleri arasında intravitreal anti-VEGF ajanlar ve kortikosteroid uygulamaları araştırılmış olmakla birlikte, bu tedavilerin etkinliği konusunda kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Bu nedenle, hastalığın seyrini takip etmek ve altta yatan sistemik risk faktörlerini kontrol altına almak temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır. (60)

2.10.8. Tanı Yöntemleri

Diyabeti bulunan ve/veya DR riski taşıyan bireylerde, hastalığın erken teşhisi ve ilerleyişinin takibi amacıyla düzenli göz muayeneleri yapılmalıdır. Bu muayeneler, görme keskinliğinin değerlendirilmesi, biyomikroskopik muayene, göz içi basıncı ölçümü ve pupilla dilate edildikten sonra gerçekleştirilen göz dibi incelemesini içermektedir. Erken tanı, hastalığın ilerlemesini önleyebilmek adına büyük önem taşımaktadır.

Göz muayenesine ek olarak, daha detaylı retinal değerlendirme sağlayan ileri tanı yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu yöntemler, retinanın vasküler yapısını ve morfolojik değişiklikleri daha hassas bir şekilde analiz ederek DR'nin klinik yönetimini yönlendirmektedir.

Diyabetik Retinopati Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

- Oftalmoskopi
- FFA
- OCT
- OCTA

2.10.8.1. Oftalmoskopi

Oftalmoskopi, retina ve optik sinirin doğrudan incelenmesini sağlayan temel bir oftalmolojik muayene yöntemidir ve DR tanısında önemli bir rol oynar. Bu yöntem, retina ve makula bölgesindeki vasküler değişikliklerin, ödem, mikroanevrizma, kanama ve neovaskülarizasyon gibi patolojik bulguların tespit edilmesine olanak tanır.

Oftalmoskopi, görüş alanı, büyütme derecesi ve derinlik algısı açısından farklı özellikler gösteren iki ana teknik ile gerçekleştirilmektedir:

a) Direkt Oftalmoskopi

- Direkt oftalmoskopi, tek gözle monoküler bir inceleme sağlayarak, yaklaşık 15x büyütme bir görüntü elde edilmesini mümkün kılar.
- Bu teknik, özellikle optik disk ve makula değerlendirmesinde ayrıntılı bilgi sunarken, geniş bir görüş açısı sağlamadığı için periferik retina muayenesinde yetersiz kalabilir.
- Derinlik algısı (stereopsis) sağlamadığı için retinal yüzeydeki kabarıklıkların veya çöküntülerin değerlendirilmesinde sınırlı bir etkiye sahiptir.
- Kompakt ve taşınabilir bir cihaz olması nedeniyle, pratik ve hızlı bir ön değerlendirme için tercih edilir.

b) İndirekt Oftalmoskopi

- İndirekt oftalmoskopi, binoküler bir görüntüleme sağlayarak retina ve optik sinirin daha geniş bir perspektiften üç boyutlu olarak incelenmesine olanak tanır.
- Bu yöntem, özellikle biyomikroskop kullanılarak uygulandığında daha yüksek optik çözünürlük ve detaylı görüntüleme imkânı sunar.
- Fundus kontakt lensleri ya da 60D, 78D ve 90D asferik lensler yardımıyla gerçekleştirilen biyomikroskopik indirekt oftalmoskopi, retina yüzeyinin daha geniş bir alanını görüntüleyerek DR'nin erken bulgularının tespit edilmesinde önemli bir avantaj sağlar. (61)
- Daha geniş bir görüş açısı (20-30 derece) sunduğu için, periferik retina taramasında daha etkilidir ve periferik neovaskülarizasyon veya retinanın daha dış bölgelerinde oluşabilecek hemorajilerin tespitinde avantaj sağlar.

Oftalmoskopinin Diyabetik Retinopati Tanısındaki Önemi

- Mikroanevrizmalar, retina kanamaları, venöz değişiklikler, IRMA ve neovaskülarizasyon gibi patolojik bulguların doğrudan tespit edilmesini sağlar.
- Optik sinir başı ve makula değerlendirilerek, özellikle diyabetik makulopati ve optik nöropati ile ilişkili bulgular gözlemlenebilir.
- Pupillanın dilate edilerek gerçekleştirilmesi, DR taramasındaki duyarlılığı %50 oranında artırarak erken tanı ve hastalığın evrenlenmesini kolaylaştırır. (61)

Bu nedenle, oftalmoskopi, diyabetik retinopatinin erken dönemde tespit edilmesini sağlayan temel muayene yöntemlerinden biri olup, özellikle biyomikroskopik indirekt oftalmoskopi, hastalığın detaylı değerlendirilmesinde en güvenilir tekniklerden biri olarak kabul edilmektedir.

2.10.8.2. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

FFA, DR tanı ve takibinde altın standart görüntüleme yöntemlerinden biri olup, hastalığın yaygınlığını ve evresini belirlemede kritik bir rol oynamaktadır. Bu yöntem, retinal mikrovasküler yapının detaylı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanıyarak mikroanevrizma, IRMA, makula ödemi, yeni damar oluşumları, vasküler sızıntı, maküler ve retinal perfüzyon gibi önemli patolojik bulguların tespit edilmesini sağlar. Ayrıca, kan-retina bariyerinin bütünlüğü hakkında bilgi sunarak DR'nin evrelendirilmesine ve tedavi planının oluşturulmasına yardımcı olmaktadır.

FFA, hidrokarbon yapıya sahip sodyum floresein maddesinin intravenöz enjeksiyonu ile gerçekleştirilir. Floresein, 465-490 nm dalga boyundaki ışığa maruz kaldığında 520-530 nm dalga boyunda floresans oluşturur. Mavi filtreye sahip fundus kamerası, 465-490 nm ışığın geçişine izin vererek retinal damarlardaki floresein moleküllerini uyarır ve sonuç olarak sarı-yeşil renkte ışık yayılımı oluşur. Fundus kamera sisteminin sadece sarı-yeşil ışık geçiren filtresi kullanılarak anjiyografik görüntüler kaydedilir. (62)

FFA güvenli bir tanı yöntemi olmakla birlikte, kullanılan sodyum floresein maddesine bağlı bazı yan etkiler gelişebilmektedir. En sık bildirilen yan etkiler arasında bulantı ve kusma yer almakla birlikte, nadiren ciddi sistemik reaksiyonlar (örneğin bronkospazm, laringeal ödem, kardiyovasküler kollaps ve ölüm) görülebilmektedir.

FFA ve Diyabetik Retinopati Tanısındaki Önemi

DR'de FFA'nın tercih edilme nedeni, hastalığın erken evrelerinde bozulmaya başlayan kan-retina bariyerindeki patolojik değişiklikleri tespit edebilme yeteneğidir. DR'nin ilk klinik bulgularından biri olarak kabul edilen mikroanevrizmalar, genellikle venöz dolaşımın daha yoğun olduğu bölgelerde, kapiller non-perfüzyon alanlarının yakınında gelişmektedir. Mikroanevrizmalar, çapları 12-100 µm arasında değişen küçük vasküler yapılardır. Çapı 30 µm'nin üzerinde olanlar oftalmoskop ile görülebilirken, daha küçük mikroanevrizmalar FFA kullanılarak tespit edilebilir. Bu nedenle, FFA ile belirlenen mikroanevrizma sayısı genellikle oftalmoskopi ile saptananlardan fazladır. (62)

FFA, mikroanevrizmaların retina hemorajilerinden ayırt edilmesine yardımcı olmaktadır. Mikroanevrizmalar, FFA görüntülemesinde "pinpoint" şeklinde düzenli kenarlara sahip hiperfloresan yapılar olarak belirlenirken, küçük çaplı retinal hemorajiler hipofloresan olarak izlenmektedir. Bu ayırım, oftalmoskopi sırasında benzer görünüm sergileyen ancak etiyolojileri farklı olan lezyonların doğru sınıflandırılması açısından büyük önem taşımaktadır.

FFA ve NPDR'nin İleri Evrelerinde Görülen Bulgular

NPDR'de, özellikle ileri aşamalarda IRMA belirgin hale gelmektedir. IRMA'lar, kapiller non-perfüzyon alanlarında gelişen anormal vasküler bağlantılar olup, hem arteriyel hem de venöz dolaşımda görülebilir. Ancak, en sık venöz sistemin etkilendiği bilinmektedir.

FFA'da IRMA'lar hiperfloresans ile karakterizedir ancak büyüyen uç bölgeler dışında belirgin sızıntı göstermezler. Bu özellik, PDR görülen yeni damar oluşumlarından (neovaskülarizasyon) ayırt edilmesine olanak tanımaktadır. FFA'da sızıntı gösteren NVE ve NVD, PDR tanısında kritik öneme sahiptir ve genellikle fundus muayenesi sırasında tespit edilebilmektedir. (63)

Bununla birlikte, medya opasitesi nedeniyle fundus muayenesinde net olarak değerlendirilemeyen olgularda, retina yüzeyinde gelişen yeni damarların varlığını doğrulamak amacıyla FFA kullanılmaktadır. Ayrıca, panretinal fotokoagülasyon (PRP) sonrası tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi amacıyla da FFA'dan yararlanılmaktadır.

FFA ile Proliferatif Diyabetik Retinopatinin (PDR) Değerlendirilmesi

PDR, retina yüzeyinde anormal neovaskülarizasyonların gelişmesiyle karakterizedir. FFA’da, bu yeni damar oluşumlarının erken fazlarda belirgin hiperfloresans gösterdiği, ilerleyen fazlarda ise sızıntıya bağlı olarak yaygın hiperfloresans alanlarının ortaya çıktığı izlenmektedir. (63)

Tablo 2: Diyabetik retinopatide fundus flöresein anjiyografi kullanımı

DURUM	SIKLIKLA	BAZEN	ASLA
KAMÖ’nün lazer tedavisini yönlendirmek	●		
Açıklanamayan görme kaybını değerlendirmek	●		
Şüphelenilen fakat klinik olarak muğlâk olan retinal neovaskülarizasyonu belirlemek	●		
Vitreomaküler traksiyon alanlarını belirlemek		●	
Maküler kalınlaşmaya neden olabilecek diğer durumları dışlamak		●	
Geniş kapiller non-perfüzyon alanlarını belirlemek		●	
DMÖ açısından zor veya şüpheli muayenesi olan hastaları değerlendirmede		●	
Minimal diyabetik retinopatisi olan veya olmayan hastayı taramada			●

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, NVE ve NVD başlangıçtan itibaren izlenmesi önemlidir. Gerilemiş neovaskülarizasyonlar, eskisi gibi aktif sızıntı göstermemekle birlikte, kalan fibröz dokulara bağlı olarak anjiyografik boyanma özellikleri sergileyebilmektedir. Bu nedenle, özellikle tedavi sürecinde hastanın yanıtının değerlendirildiği durumlarda, neovaskülarizasyon bölgelerinin erken ve geç fazlarda ayrıntılı şekilde incelenmesi gerekmektedir. (63)

2.10.8.3. Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT, retinal dokuların yüksek çözünürlüklü görüntülenmesini sağlayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle makulopati ve diğer retina hastalıklarının tanı ve takibinde standart bir yöntem haline gelmiştir. OCT, retinanın morfometrik ve kantitatif ölçümlerini gerçekleştirmek için optik yansıma özelliklerinden faydalanarak retina katmanlarının detaylı analizini sağlar.

OCT, 840 nm dalga boyuna sahip diyet lazer ışığı kullanarak, göz içi dokuların optik geri yansıma özelliklerini ölçer ve retinal mikro yapılar hakkında yüksek çözünürlüklü ve derinlemesine bilgi sunar. Bu görüntüleme tekniğinin fiziksel temeli, retina dokularının farklı optik yansıtma özelliklerine dayanır. Çalışma prensibi ultrasonografinin (USG) B-mod teknolojisine benzemekle birlikte, OCT’de ses dalgaları yerine ışık dalgaları kullanılır. Akustik refleksiyon yerine optik reflektivite ölçülerek görüntü elde edilir. (64)

OCT Sistemlerinin Gelişimi

OCT teknolojisi, kullanımına başlanmasından bu yana önemli gelişmeler göstermiştir. İlk olarak 2002 yılında "Time-Domain OCT" (TD-OCT) klinik pratiğe girmiş, ardından 2004 yılında "Spectral-Domain OCT" (SD-OCT) ve 2010 yılında ise "Swept-Source OCT" (SS-OCT) oftalmoloji alanında kullanılmaya başlanmıştır. (65)

Gelişen teknoloji ile birlikte:

- Saniyede alınan A-mod tarama sayısı artmış, böylece retina taramaları daha hızlı ve detaylı hale gelmiştir.
- Aksiyel çözünürlük gelişmiş ve retina katmanlarının daha net görüntülenmesi sağlanmıştır.
- Hareket ve göz kırpması gibi artefaktlar azalırken, retinal tabakaların segmentasyonu daha kolay hale gelmiştir.

Bu gelişmeler, özellikle diyabetik makulopati ve diğer retinal hastalıkların daha hassas bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Diyabette OCT Bulguları

OCT, diyabetik makulopatiye bağılı yapısal değişiklikleri detaylı bir şekilde inceleyerek, hastalığın ilerleyişı hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Diyabetik retinopati ve makulopati ile ilişkili bulgular, anatomik lokalizasyonlarına göre üç ana gruba ayrılmaktadır: (66, 67)

1. Preretinal Değişiklikler

- Vitreomaküler traksiyonlar
- Epiretinal membranlar

2. İntraretinal Değişiklikler

- Kistoid makula ödemi
- Kistoid dejenerasyon
- Sert eksüdalar

3. Subretinal Değişiklikler

- Seröz makula dekolmanı
- Subretinal fibrozis
- Sert eksüdalar

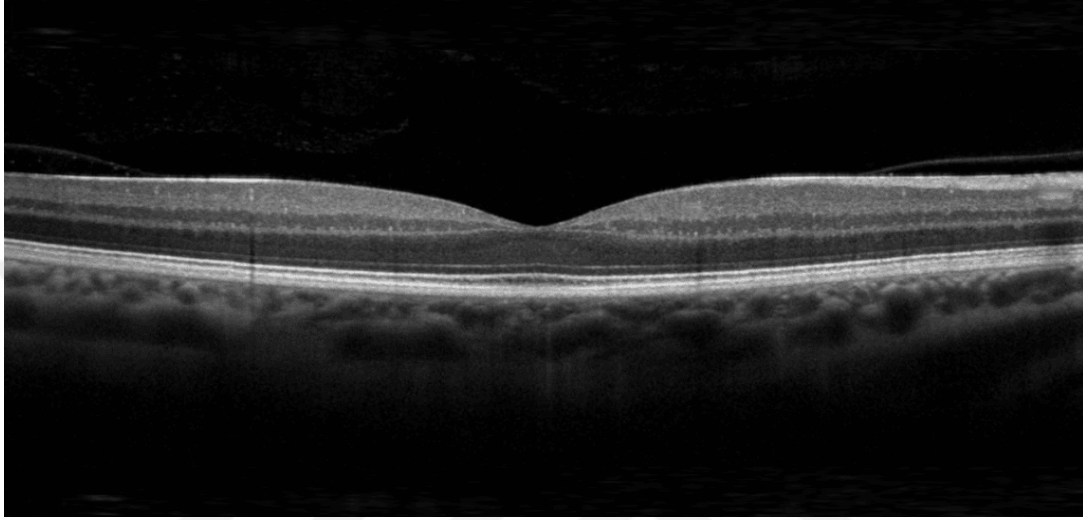
OCT, sert eksüdaların retina katmanlarındaki lokalizasyonunun belirlenmesinde, mikroanevrizmaların sınıflandırılmasında ve hiperreflektif noktaların hastalık aktivitesini öngörmedeki rolünün değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. (66)

Ayrıca, elipsoid zon hasarı veya retina içi tabakalarda meydana gelen disorganizasyon gibi kötü prognoza işaret eden faktörlerin tespit edilmesinde de kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle, OCT, diyabetik retinopatinin yönetiminde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. (67)

OCT'nin Kısıtlılıkları

Her ne kadar OCT, diyabetik makulopati ve diğer retinal hastalıkların değerlendirilmesinde yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağlasa da, bazı teknik sınırlamaları bulunmaktadır. Bu yöntem, optik ortamların saydamlığına bağılı olduğundan, vitreus hemorajisi, kornea ödemi, yoğun arka subkapsüler katarakt ve kortikal katarakt gibi ortam opasiteleri nedeniyle görüntü kalitesi düşebilir.

Ayrıca, OCT, diyabetik makulopatinin tanı, sınıflandırma ve tedavi planlamasında önemli bir role sahip olmasına rağmen, diyabetik retinopatinin erken dönem bulgularının teşhisinde yeterli hassasiyete sahip değildir. Bu nedenle, erken evrede mikroanevrizma, kapiller non-perfüzyon ve neovaskülarizasyon gibi patolojik değişiklikleri tespit etmek için FFA veya OCTA gibi ek görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi önerilmektedir.



Şekil 2. 3: Sağlıklı bir insanda da makula OCT görüntüsü

2.10.8.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCTA)

OCTA, retina ve koroid damarlarının detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanıyan, kontrast madde gerektirmeyen ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, eritrositlerin hareketlerini algılayarak ve seri OCT B-taramalarını kullanarak kan akışını görselleştirmeye dayanır. (68)

OCTA teknolojisi, ilk olarak 2006 yılında Makita ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, 2014 yılından itibaren klinik kullanımı yaygınlaşmıştır. Başlangıçta DR tanısında sınırlı bir kullanım alanına sahipken, ilerleyen yıllarda yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal damar tıkanıklıkları, pakikoroid spektrum hastalıkları, maküler telenjiyektazi ve parasantral akut orta makulopati gibi birçok retina hastalığının değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracı haline gelmiştir. (69-71)

Ayrıca, optik sinir hastalıkları kapsamında glokom ve optik nöropati gibi durumların değerlendirilmesinde de giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra,

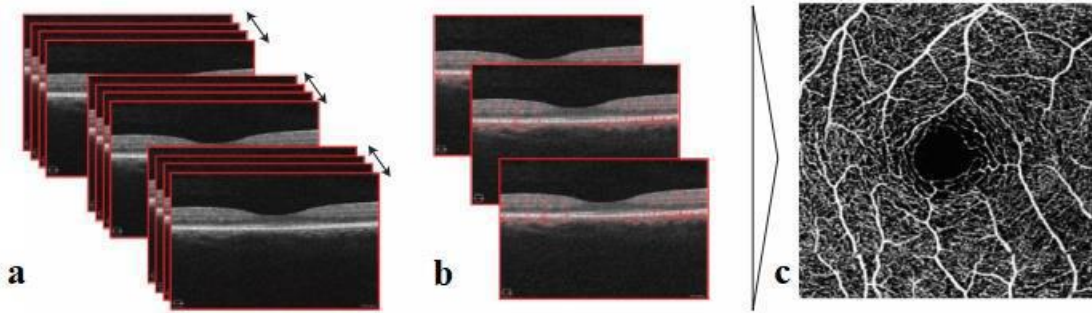
parasantral akut orta makulopati, santral seröz koryoretinopati ve orak hücre retinopatisi gibi hastalıklarda OCTA'nın etkinliğini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. OCTA, retinal ve koroidal damar yapılarını yüksek çözünürlükte inceleyerek hastalığın progresyonunu takip etmede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir görüntüleme aracı olarak kabul edilmektedir. (72, 73)

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCTA) ve Çalışma Prensibi

OCTA, retinal damarlar içindeki kan akımını tespit edebilmek için üç temel aşamadan oluşan bir görüntüleme sürecini takip eder: (74)

1. Hareket Kontrastının Algılanması: İlk aşamada, OCT teknolojisi kullanılarak eritrositlerin hareketine bağlı olarak oluşan kontrast algılanır.
2. Tekrarlayıcı B-Tarama Kesitlerinin Alınması: Aynı retina bölgesinden ardışık ve tekrar eden B-tarama kesitleri alınarak bu kesitler arasındaki farklılıklar analiz edilir.
3. Görüntü İşleme ve Damarsal Yapının Ortaya Çıkarılması: Alınan görüntüler bilgisayar ortamında işlenerek damar yapısının detaylı haritası oluşturulur.

Farklı ticari OCTA sistemleri, çeşitli dalga boylarında ışık kullanarak verileri analiz etmekte ve retinal mikrovasküler yapıları yüksek çözünürlükte görselleştirebilmektedir.



Şekil 2. 4: OCTA da katmanlı bir şekilde retinal damarların oluşturulması

OCTA ile İncelenen Retinal ve Koroidal Tabakalar

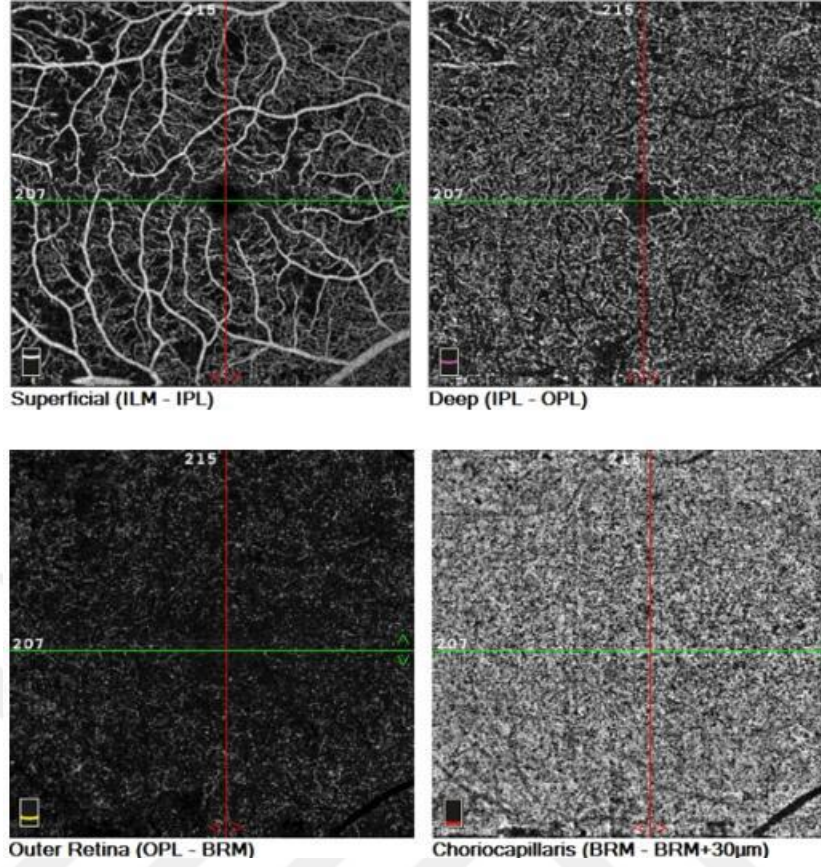
OCTA, retinal ve koroidal kan dolaşımını analiz etmek amacıyla beş temel tabakayı inceleyebilmektedir: (75)

- **Yüzeyel Kapiller Pleksus (YKP):**

1. Gangliyon hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka arasında yer alır.

2. Kalınlığı yaklaşık 120 μm olup, besleyici arterioller ve drene eden venüller arasındaki düzlemsel kapiller ağdan oluşur.
 3. FAZ çevresinde düzenli bir kapiller ağ yapısı oluşturur.
- **Derin Kapiller Pleksus (DKP):**
 1. İç nükleer tabaka seviyesinde bulunur ve yaklaşık 60 μm kalınlığındadır.
 2. Poligonal üniteler şeklinde organize olup, santral kapiller vortekslerde toplanarak yüzeyel venüllere drene olur.
 - **Dış Retina:**
 1. Dış pleksiform tabaka ile Bruch membranının 10 μm altı arasında yer alan, damarsız retinal bölgedir.
 - **Koryokapillaris:**
 1. Bruch membranının 10-20 μm altında yer alan, geniş anastomoz ağına sahip vasküler bir yapıdır.
 - **Koroid:**
 1. Koryokapillarisin altında yer alan, orta ve geniş çaplı koroidal damarları içeren tabakadır.
 2. Sattler tabakası orta çaplı damarları içerirken, Haller tabakası skleraya komşu geniş çaplı damarları barındırır.
 3. OCTA, retina pigment epiteli (RPE) sağlam olduğu sürece bu damarları net bir şekilde görüntüleyebilir.

OCTA teknolojisi, bu tabakalara ek olarak vasküler patolojinin bulunduğu alanları belirleyerek, kişiye özel kesitler alabilme imkânı sunmaktadır. Bu özelliği, bireysel tanı ve hastalık takibi açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.



Şekil 2. 5: OCTA'da vasküler segmentasyon tabakaları ve kapiller pleksuslar

OCTA ile Yapılan Kantitatif Değerlendirmeler

OCTA'nın sağladığı kantitatif analizler, hastalığın ilerleyişinin objektif verilerle takip edilmesini ve klinik karar sürecinin desteklenmesini mümkün kılmaktadır. Bu değerlendirmeler arasında şunlar bulunmaktadır: (76)

- **Foveal Avasküler Zon (FAZ) ölçümleri:** FAZ alanındaki değişimler, maküler iskeminin değerlendirilmesi açısından önemlidir.
- **Avasküler (non-perfüze) alanların belirlenmesi:** Retina mikrovasküler yapısındaki perfüzyon kaybının tespit edilmesine yardımcı olur.
- **Kan akım (flow) alanlarının ölçümü:** Retina ve koroid damarlarında dolaşan kan hacmi hakkında bilgi sağlar.
- **Damar dansitesi analizi:** Retinal damar ağının yoğunluğu ve vasküler bütünlüğü hakkında bilgi sunar.

Bu parametreler, DR başta olmak üzere, vasküler kökenli retinal hastalıkların takip sürecinde kritik bir rol oynamaktadır.

OCTA'nın Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) ile Karşılaştırılması

OCTA, FFA ile kıyaslandığında önemli avantajlar sunmaktadır. FFA, vasküler yapıyı kontrast madde enjeksiyonu ile değerlendirirken, OCTA herhangi bir boyar madde kullanmadan hareketli eritrositlerin algılanması prensibine dayanmaktadır.

OCTA'nın FFA'ya kıyasla üstünlükleri şunlardır: (68, 77)

- Kontrast madde gerektirmez, dolayısıyla alerjik reaksiyon riski bulunmaz.
- Gün içinde tekrarlanabilir ve herhangi bir süre kısıtlamasına ihtiyaç duymaz.
- Segmentasyon özelliği sayesinde farklı retinal damar katmanlarını ayrı ayrı analiz edebilir.
- Boyanma ve sızıntı gibi yanlış pozitif sonuçlara neden olan faktörlerden etkilenmez.

OCTA'nın FFA'ya göre temel farkı, retinanın farklı damar katmanlarını ayrı ayrı inceleyebilmesi ve böylece santral ve parafoveal mikrovasküler yapıları detaylı şekilde görselleştirmesidir. FFA, vasküler yapı hakkında genel bilgiler sağlarken, OCTA daha spesifik bir segmentasyon analizi yaparak klinik değerlendirmeyi desteklemektedir.

Bununla birlikte, OCTA'nın da belirli sınırlamaları bulunmaktadır: (78)

- Yoğun katarakt, vitreus hemorajisi ve kornea ödemi gibi optik ortam opasiteleri nedeniyle görüntü kalitesi düşebilir.
- Yüksek miyopi, atrofi ve retinal ödem, segmentasyon algoritmalarında hatalara yol açarak yanlış değerlendirmelere neden olabilir.
- Bazı hiperreflektif yapılar (örneğin, sert eksüdalar, pigment birikimi, tromboze mikroanevrizmalar) yanlış pozitif vasküler sinyaller oluşturabilir.

Bu nedenle, OCTA ile elde edilen verilerin klinik bulgular ve diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

OCTA'nın Diyabetik Retinopati Tanısındaki Önemi

OCTA, diyabetik retinopatinin erken tanısında ve progresyonunun takibinde kritik rol oynayan bir yöntemdir. Bu teknik, özellikle proliferatif ve nonproliferatif diyabetik retinopatide gelişen mikrovasküler değişiklikleri yüksek hassasiyetle belirleyebilir.

OCTA ile tanımlanabilen başlıca patolojiler şunlardır:

- **Mikroanevrizmalar:** Retinal kapiller yapılarında gelişen küçük damar dilatasyonları.
- **Kapiller non-perfüzyon alanları:** Kan dolaşımı olmayan retinal bölgeler.
- **Retinal kapiller kıvrım artışı ve dilatasyon:** Vasküler yapıdaki düzensizlikler.
- **Foveal avasküler zon genişlemesi:** Maküler iskemi göstergesi.
- **Optik disk ve retinal bölgelerde neovaskülarizasyon gelişimi:** Yeni damar oluşumlarının tespiti.

Maküler iskemi, OCTA ile detaylı bir şekilde incelenebilmekte olup, FFA'da hipofloresans olarak görülen FAZ genişlemesi OCTA kullanılarak kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir.

OCTA'nın Teknik Kısıtlılıkları

OCTA, gelişmiş bir görüntüleme teknolojisi olmasına rağmen belirli sınırlamalara sahiptir: (76-81)

- **Görüntüleme Alanının Küçük Olması**
 1. Mevcut OCTA cihazlarında taranabilen alan genellikle 3x3 mm, 6x6 mm ve 8x8 mm ile sınırlıdır.
 2. Periferik retina damarlarının görüntülenmesi mümkün değildir.
- **Sık Görülen Artefaktlar**
 1. **Hareket artefaktı:** Göz hareketleri veya göz kırpma nedeniyle görüntüleme hataları oluşabilir.
 2. **Projeksiyon artefaktı:** Üst segmentlerde yer alan damar yapılarının alt segmentlere yansımaları sonucu yanlış damar görüntüleri elde edilebilir.
 3. **Otomatik segmentasyon hataları:** Retinal ödem, yüksek miyopi veya vitreus opasiteleri, segmentasyon algoritmalarını etkileyerek yanlış değerlendirmelere neden olabilir.

- **Düşük Kan Akım Hızlarını Algılayamama**

1. OCTA, saniyede 0.2-0.3 mm'den daha düşük hızda akan retinal kan akımını tespit etmekte yetersiz kalabilir.
2. FFA'nın dinamik görüntüleme yeteneği sayesinde vasküler dolum defektlerinin belirlenmesi daha kolaydır.

OCTA, yeni nesil SSADA (Split Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography) algoritması ile daha hassas retinal kan akımı değerlendirmesi yapabilmektedir. Ayrıca, swept-source OCTA (SS-OCTA) sistemleri 1050-1060 nm dalga boyunda çalışarak katarakt gibi optik opasitelerin penetrasyonunu artırmakta ve görüntüleme hassasiyetini geliştirmektedir.

Klinik Önemi

OCTA, non-invaziv ve kontrast madde gerektirmeyen bir teknik olarak, retina ve koroid damar yapılarını yüksek çözünürlükte inceleyerek klinik karar sürecini desteklemektedir. Bu yöntem, diyabetik retinopati ve maküler iskemi gibi mikrovasküler değişikliklerin kantitatif analizini yaparak hastalık progresyonunu takip etmeye yardımcı olur.

FFA ile kıyaslandığında segmentasyon özelliği ve vasküler tabakaları ayrı ayrı inceleyebilmesi açısından daha üstün olan OCTA, özellikle santral retina ve makula bölgesinin detaylı değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir tanı aracı olarak kabul edilmektedir. Ancak, periferik vasküler yapıların değerlendirilmesindeki sınırlamaları nedeniyle, OCTA'nın FFA ile birlikte kullanılması optimal klinik yönetimi sağlayacaktır.

2.10.9. Tarama ve Erken Teşhis

DR tedavisinde görme kaybını önlemek veya geciktirmek için en etkili strateji, hastalığın erken evrede teşhis edilmesidir. Retina lezyonlarının erken dönemde tedavi edilebilmesi amacıyla düzenli fundus muayenesi tarama protokollerinde önerilmekle birlikte, yapılan çeşitli çalışmalar diyabetik hastaların yalnızca küçük bir kısmının önerilen periyotlarda muayene olduğunu ortaya koymuştur. (82)

Tip 1 diyabet hastalarında, tanıdan itibaren 5 yıl sonra ve 15 yaşını geçen bireylerde tarama sürecinin başlatılması tavsiye edilmektedir. Bu yaklaşım, hastalığın ilerlemesini engellemek ve erken müdahale şansını artırmak açısından kritik öneme sahiptir. Tip 2 diyabetli bireylerde

ise tanı konulur konulmaz taramaya başlanmalıdır, çünkü bu hastalarda diyabetin başlangıç evresi genellikle belirsizdir ve retinopati riski daha yüksektir. Diyabetik gebelerde ise ilk trimesterin tamamlanmasının ardından tarama yapılması önerilmektedir. Bu süreç, gebelik sırasında ortaya çıkabilecek retinopati riskini minimize etmek için büyük önem taşır. Tarama sıklığı, yeterli metabolik kontrol sağlanmış, hastalık süresi kısa ve DR bulgusu olmayan tip 2 diyabet hastaları hariç, genellikle yıllık olarak planlanmaktadır. (83)

Santral tutulumlu diyabetik maküler ödem (DMÖ) varlığında veya makula merkezinde 1 mm çapındaki alanı etkileyen ödem durumunda, hastaların intravitreal tedavi için aylık takip edilmesi gerekmektedir. Bu sıkı takip, ödemin ilerlemesini engellemek ve görme kaybını önlemek açısından hayati öneme sahiptir. Santral tutulumlu DMÖ bulunmayan hastalarda ise kontroller, hafif NPDR evresinde 6 ayda bir, orta ve şiddetli NPDR evrelerinde ise 3-4 ayda bir yapılmalıdır. DMÖ olmayan hastalarda, hafif NPDR evresinde 6-12 ayda bir, orta ve şiddetli NPDR evrelerinde ise 6 ayda bir muayene önerilmektedir. PDR tanısı alan hastalar ise 3 aylık aralıklarla takip edilmelidir. Bu sıkı takip protokolü, hastalığın ilerlemesini kontrol altında tutmak ve komplikasyonları önlemek için gereklidir. Göz muayenelerinin yanı sıra, kan şekeri seviyeleri, kan basıncı ve serum lipidlerinin sıkı kontrolü de tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır. (83)

Fundus muayenesi, tarama sürecinde standart bir yöntem olup, arka kutupta mikroanevrizmaların tespiti DR'nin en erken klinik bulgularından biridir. FFA, invaziv, maliyetli ve zaman alıcı bir teknik olmasına rağmen, yerleşmiş DR'de vasküler değişikliklerin belirlenmesinde oldukça hassas bir yöntemdir. FFA'nın aksine, OCT, retina tabakaları, koroid, vitreus ve vitreoretinal ara yüzün yüksek çözünürlüklü görüntülerini sağlayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. OCT, diyabetik maküler ödemin (DMÖ) tanısı, tedavi planlaması, prognoz belirleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve takibi açısından altın standart haline gelmiştir. Diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla hızlı ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. (68, 84, 85)

OCTA, yüksek çözünürlüklü volumetrik kan akımı hareket kontrast görüntüleri kullanarak, birkaç saniye içinde anjiyografik görüntülere benzer sonuçlar üreten yeni bir non-invaziv görüntüleme tekniğidir(71). OCTA, FAZ genişlemesi, kılcal non-perfüzyon alanları ve intraretinal kistik değişiklikler gibi mikrovasküler anormalliklerin tespitinde oldukça detaylı bilgiler sunar(86). Bu yöntem, görünür mikroanevrizmalar ortaya çıkmadan önce diyabetik

gözlerdeki mikrovasküler değişikliklerin erken tespitinde önemli bir rol oynayabilir. OCTA'nın hızlı ve non-invaziv olması, DR'deki erken değişikliklerin belirlenmesinde hassas bir yöntem olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Bu özellikleriyle OCTA, DR hastalarında erken tanı ve tedavi takibi için oldukça umut verici bir tekniktir.

2.10.10. Diyabetik Retinopati Tedavisi

2.10.10.1. Sistemik Regülasyon

DR ve DMÖ tedavisinde, hastalığın ilerlemesini engellemek için öncelikle değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir. Diyabetin sistemik yönetimi, retinopatinin ciddi komplikasyonlarını önlemek açısından kritik bir rol oynar. Bu süreçte, metabolik kontrolün sağlanması, kan basıncının düzenlenmesi ve serum lipid-kolesterol düzeylerinin optimize edilmesi gibi multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. Özellikle glisemik kontrol için hedef HbA1c düzeyinin %7'nin altında tutulması önerilmektedir. Ayrıca, kan basıncının 140/90 mmHg'nin altında olması ve serum lipid profillerinin düzenlenmesi, retinopatinin ilerlemesini yavaşlatmada etkilidir. Bu yaklaşım, diyabetik hastaların uzun vadeli görme sağlığını korumak için temel bir stratejidir. (87)

2.10.10.2. Lazer Tedavisi

DR tedavisinde, hastalığın evresinin doğru belirlenmesi tedavi stratejisini şekillendirir. Hafif ve orta NPDR hastalarında PRP tedavisi önerilmemektedir. Bu hastalar, düzenli aralıklarla göz dibi muayenesi ve görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidir. Ancak şiddetli NPDR hastaları, PDR gelişme riski yüksek olduğu için (1 yılda %75, 5 yılda %90) yakından izlenmelidir. Özellikle bilateral şiddetli NPDR, yoğun retinal iskemik veya hasta uyumunun zayıf olduğu durumlarda PRP tedavisi düşünülebilir. PDR ve çok şiddetli NPDR hastalarında ise PRP tedavisi endikedir. PRP, yüksek riskli PDR hastalarında 2 yıllık süreçte ciddi görme kaybı riskini %60 oranında azaltmaktadır. Ancak PRP'nin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Görme keskinliğinde azalma, görme alanında daralma, renkli görme bozuklukları, kontrast hassasiyetinde düşüş ve DMÖ ilerleme gibi yan etkiler gözlenebilir. (87)

2.10.10.3. İntravitreal Anti-VEGF Tedavisi

Klinik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle DMÖ saptanan hastalarda, intravitreal anti-VEGF tedavisi öncelikli seçenek olarak önerilmektedir. Anti-VEGF ajanlar, retinopatinin

ilerlemesini yavaşlatmada ve retinal neovaskülarizasyonların gerilemesinde etkilidir. Özellikle şiddetli NPDR ve PDR hastalarında, hafif ve orta evre NPDR'ye kıyasla daha belirgin klinik fayda sağladığı bildirilmiştir. Anti-VEGF tedavisinin avantajları arasında periferik görmenin korunması, makula ödeminde gerileme ve vitrektomi ihtiyacının azalması sayılabilir. Bununla birlikte, bu tedavinin bazı dezavantajları da mevcuttur. İnvazif bir prosedür olması nedeniyle endoftalmi ve retina dekolmanı riski taşır. Ayrıca, tedavi sürecinin uzun olması ve hastaların tedaviyi bırakması durumunda görsel sonuçların kötüleşmesi gibi sınırlamaları vardır. (88)

2.10.10.4. Cerrahi Tedavi

PDR'ye bağlı olarak gelişen traksiyonel veya regmatojen retina dekolmanı, persistan vitreus içi kanamalar, traksiyonel makula ödemi, makulayı etkileyen epiretinal membranlar ve vitreomaküler traksiyon gibi komplikasyonlarda pars plana vitrektomi (PPV) cerrahisi uygulanmaktadır. Bu cerrahi yöntem, retina yapısının restore edilmesi ve görsel fonksiyonların korunması açısından önemli bir seçenektir. (89)

2.10.11. Diyabetik Maküler Ödem (DMÖ) Tedavisi

DMÖ tedavisinde, yakın zamana kadar lazer fotokoagülasyon yöntemi ön planda tutulmaktaydı. Ancak anti-VEGF ajanların klinik kullanıma girmesiyle tedavi yaklaşımı önemli ölçüde değişmiştir. DMÖ tedavisinde anti-VEGF ajanların etkinliğini değerlendiren Protokol I ve Protokol T çalışmaları, bu tedavi yönteminin lazer fotokoagülasyona kıyasla daha üstün olduğunu ortaya koymuştur. (88) Protokol I çalışmasında, ranibizumab tedavisinin fokal/grid lazer tedavisine göre görme keskinliğini daha etkili bir şekilde artırdığı gösterilmiştir. Protokol T çalışmasında ise başlangıç görme keskinliği 20/50'den iyi olan hastalarda anti-VEGF ajanlar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, görme keskinliği 20/50'den kötü olan hastalarda afliberceptin ranibizumab ve bevacizumab'a kıyasla daha etkili olduğu saptanmıştır. Lazer tedavisi, anti-VEGF tedavisine başlandıktan sonra 6 ay ertelenebilir. Ancak anti-VEGF tedavisine kontrendikasyon olan durumlarda (örneğin, yakın zamanda miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olay geçiren hastalar), gebelik veya inflamatuvar makulopatilerde intravitreal triamsinolon enjeksiyonu alternatif bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. (89) (90)

Foveayı tehdit etmeyen eksudalar için fokal/grid lazer fotokoagülasyon tedavisi halen kullanılmaktadır. Bu yöntem, fovea ve optik diskten en az 500 µm uzaklığa uygulanır. Subthreshold-micropulse diod lazer ise subfoveal bölgeye uygulanabilir. Dirençli olgularda, vitreomaküler traksiyon veya epiretinal membran varlığı makula ödemeine neden olabilir. Bu durumlarda, anterio-posterior vektör gücünün ortadan kaldırılması amacıyla cerrahi tedavi önerilmektedir. Protokol D çalışmasında, vitrektomi sonrası hastaların %38'inde iki veya daha fazla ETDRS satırı iyileşme gözlenirken, %26'sında iki veya daha fazla satır kaybı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, anatomik başarı oranı yüksektir ve makula kalınlığında belirgin azalma sağlanmıştır. (90)

2.11. Diyabetik Nefropati

2.11.1. Tanımı

DR, DM hastalarının yaklaşık %25 ile %40'ında görülen ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) önde gelen nedenlerinden biri olan ciddi bir komplikasyondur. Tip 1 diyabet hastalarında, genellikle diyabet tanısından sonraki 10 yıl içinde gelişirken, tip 2 diyabet hastalarında tanı anında bile mevcut olabilir. Klinik olarak, persistan albüminüri (idrarda sürekli yüksek albümin seviyeleri), düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve böbrek hasarının diğer belirtileri ile teşhis edilir. Böbrek fonksiyonlarındaki bu ilerleyici bozulma, sonunda hemodiyaliz tedavisi gerektiren SDBY'ye kadar ilerleyebilir. Bu nedenle, yüksek riskli hastaların erken teşhisi ve uygun tedavi yaklaşımları büyük önem taşımaktadır. (91)

2.11.2. Tanı Kriterleri

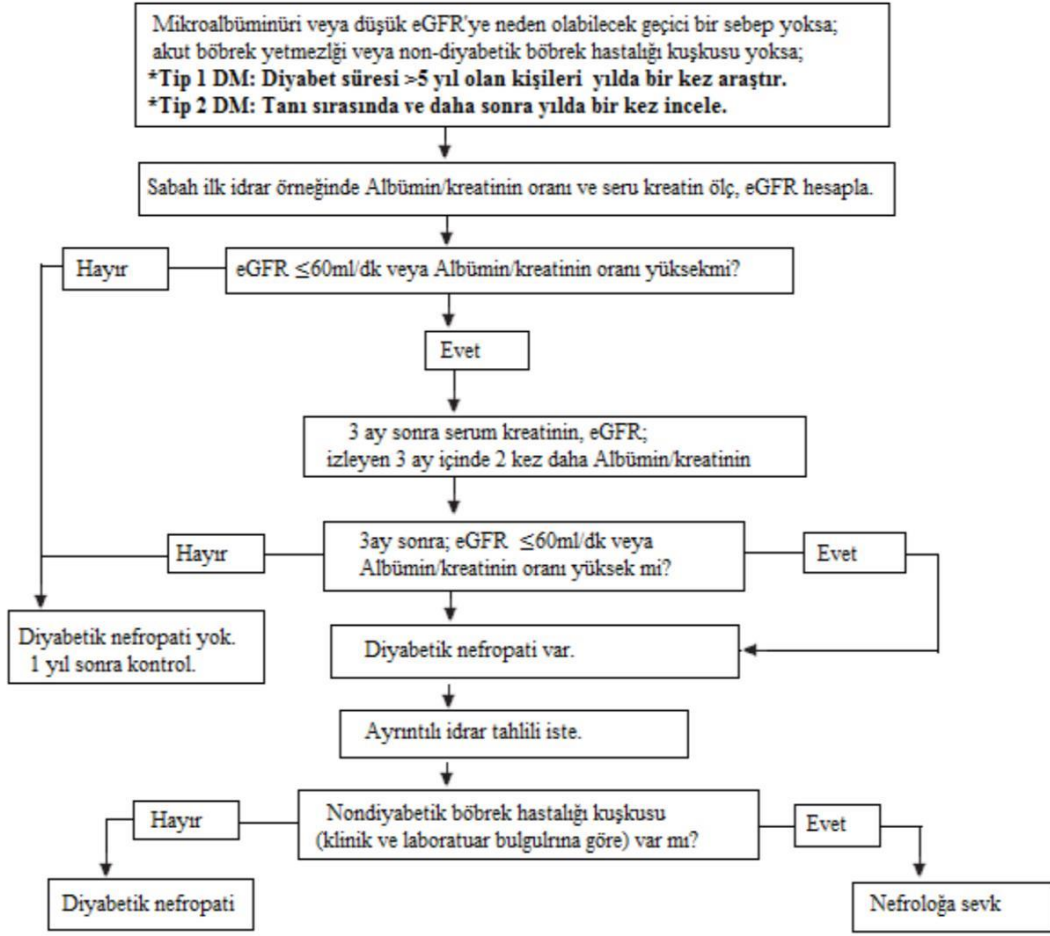
Tablo 3: Kronik Böbrek Hastalığında Albüminüri ve Proteinüri

Ölçüt	Normal – Hafif Artmış (A1)	Orta Derecede Artmış (A2)	İleri Derecede Artmış (A3)
AIH (mg/24 saat)	<30	30 – 300	>300
PIH (mg/24 saat)	<150	150 – 500	>500
AKO (mg/mmol)	<3	3 – 30	>30
AKO (mg/g)	<30	30 – 300	>300
PKO (mg/mmol)	<15	15 – 50	>50
PKO (mg/g)	<150	150 – 500	>500
İdrar şeridi	Negatif – Çok Düşük	Çok Düşük – 1 Pozitif	1 Pozitif – Daha Yüksek

AIH: Albümin İdrar Hızı PIH: Protein İdrar Hızı AKO: Albümin/Kreatinin Oranı PKO: Protein/Kreatinin Oranı A1, A2, A3: Albüminüri kategorileri.

Diyabetik nefropatinin (DN) kesin tanısı için altın standart yöntem renal biyopsi olsa da, bu yöntemin invaziv olması nedeniyle klinik pratikte tanı genellikle laboratuvar bulguları ve klinik kriterlere dayanarak konulur. Mevcut Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzuna göre, 3 aydan uzun süre boyunca idrarda 30 mg/g üzerinde albümin atılımının devam etmesi veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1.73m²'nin altında olması, DN tanısını koydurur. (92)

Tablo 4: Diyabetik böbrek hastalığı tanı algoritması



Tip 1 diyabet hastalarında, tanıdan 5 yıl sonra taramaya başlanmalıdır. Tip 2 diyabet hastalarında ise tarama, tanı anında başlatılmalıdır. Tarama, spot idrar örneğinde albümin/kreatinin oranı ölçülerek veya 24 saatlik idrarda protein düzeyi değerlendirilerek yapılabilir. Tanı için 3-6 ay içerisinde alınan 3 idrar örneğinde albümin/kreatinin oranının en az 2'sinde pozitiflik saptanması gereklidir. Altın standart yöntem 24 saatlik idrar toplama işlemi olmakla birlikte, albüminüri saptanması durumunda daha sık izlem önerilir. Albüminüri saptanmayan hastalarda ise yıllık taramaya devam edilmelidir. (93)

Mikroalbuminüri veya GFR düşüklüğüne neden olabilecek sekonder faktörler (kontROLSÜZ hipertansiyon, üriner sistem enfeksiyonu, hipovolemi, dekompanse kalp yetmezliği vb.) varsa, nefropati tarama testleri bu durumlar düzeltilene kadar ertelenmelidir. Ayrıca, DR bulgusu olmayan, diyabet süresi 5 yıldan kısa olan (özellikle Tip 1 diyabet hastalarında), açıklanamayan hematüri, nefritik idrar sedimenti, sistemik hastalığı düşündüren semptomlar

veya proteinüride hızlı artış gibi durumlarda, diğer etiyolojilerin araştırılması için nefroloji konsültasyonu gerekebilir. (94)

2.11.3. Diyabetik Nefropati Evreleri

Diyabetik nefropati, idrardaki albümin atılım düzeyine göre Mogensen ve arkadaşları tarafından 5 klinik evrede sınıflandırılmıştır. (95)

Evre 1 (Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Evresi):

Bu evrede, hiperglisemiye bağlı olarak glomerüler hiperfiltrasyon ve böbrek hipertrofisi görülür. GFR'de %20-40 oranında artış olabilir ve glomerüler kapiller basınç artışına bağlı olarak glomerüler hacim ile kapiller yüzey alanı genişler. Bu değişiklikler, diyabet tanısı konulduğu anda başlar ve glisemik kontrol ile geri döndürülebilir. (95, 96)

Evre 2 (Normoalbuminürik Sessiz Evre):

Bu evrede klinik ve laboratuvar bulgular henüz belirgin değildir. Hiperfiltrasyona bağlı GFR yüksekliği devam ederken, kan basıncı ve albümin atılımı normal sınırlardadır. Glomerüler bazal membran kalınlaşması bu evrede başlar ve bu süreç 5-15 yıl kadar sürebilir. (95, 96)

Evre 3 (Yeni Başlayan Nefropati - Mikroalbuminürik Evre):

Genellikle diyabet tanısından 6-15 yıl sonra ortaya çıkar. İdrarda albümin atılımı 30-300 mg/gün aralığındadır ve persistan mikroalbuminüri mevcuttur. GFR bu evrede hala yüksek olabilir veya azalmaya başlayabilir. Glomerüler bazal membran kalınlaşmasına ek olarak, matriks proteinlerinin artışına bağlı mezenşimal genişleme görülür. Hastaların %60'ında kan basıncı yükselmeye başlar. Bu evrede sıkı glisemik kontrol, proteinden fakir diyet ve antihipertansif tedavi ile nefropatinin ilerlemesi durdurulabilir veya geri döndürülebilir. (95, 96)

Evre 4 (Klinik Nefropati):

Mikroalbuminüri evresinden 5-15 yıl sonra gelişir. İdrarda albümin atılımı 300 mg/gün'ün üzerindedir ve GFR ayda ortalama 1 ml/dk azalır. Hastaların neredeyse tamamında hipertansiyon eşlik eder. Yaygın glomerüloskleroz ve hiyalin arterioller skleroz görülür. Bu evre geri döndürülemez olmakla birlikte, ilerleme hızı yavaşlatılabilir. (95)

Evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği - SDBY):

Bu evrede böbrek fonksiyonları ileri derecede bozulmuştur. Üre ve kreatinin düzeyleri yükselir, üremi, sıvı retansiyonu, ödem ve hipertansiyon gibi bulgular ortaya çıkar. Tedavide genellikle renal replasman tedavisi (hemodiyaliz veya böbrek nakli) gereklidir.

GFR Hesaplama ve Evreleme

GFR, diyabetik nefropati taramasında kullanılan önemli bir parametredir ve her hastada rutin olarak hesaplanmalıdır. GFR, Cockcroft-Gault formülü, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ve Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülleri ile hesaplanabilir. Son yapılan meta-analiz çalışmalarında, özellikle GFR >90 ml/dk/m² olan diyabetik hastalarda CKD-EPI denkleminin daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir.(97)

- **Evre 1:** GFR ≥ 90 ml/dk/m² (normal/artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı)
- **Evre 2:** GFR 60-89 ml/dk/m² (hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı)
- **Evre 3:** GFR 30-59 ml/dk/m² (orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı)
- **Evre 4:** GFR 15-29 ml/dk/m² (ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı)
- **Evre 5:** GFR <15 ml/dk/m² veya hemodiyaliz gerekliliği (son dönem böbrek yetmezliği)

Tablo 5: GFR ve Albüminüriye göre KBH Evreleme

				Persistan albüminüri kategorileri		
				Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR kategorileri (ml/dk/1.73 m ²) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥ 90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44			
	G4	Ciddi derecede azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetersizliği	<15			

Yeşil: Düşük risk (başka nedenli böbrek hastalığı yoksa, KBH yok), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk

2.11.4. Böbrek Fonksiyon Testleri

Kan Üre Azotu (BUN)

Üre, karaciğerde protein metabolizması sırasında amino asitlerin deaminasyonu sonucu oluşan amonyağın dönüştürülmesiyle sentezlenir. Bu süreç, amonyağın toksik seviyelere ulaşmasını engeller. Kan üre azotu (BUN) düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile ters orantılı, protein katabolizması ile ise doğru orantılıdır. Protein katabolizması sabit olduğunda, BUN düzeyleri GFR'nin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Normal BUN değerleri 10-20 mg/dL aralığındadır. Açlık durumunda ve karaciğer hastalıklarında BUN düzeyleri düşerken, GFR azalması ve protein katabolizmasının artması durumunda yükselir. BUN değerlerinin 50 mg/dL'nin üzerinde olması, böbrek yetmezliğini düşündürebilir. (98)

Serum Kreatini

Kreatinin, kaslardaki fosfokreatinin metabolizmasının bir son ürünüdür. Vücut kas kitlesi sabit olduğu için serum kreatinin düzeyleri, GFR'nin güvenilir bir göstergesidir. Normal serum kreatinin değerleri 0.5-1.2 mg/dL aralığındadır. Serum kreatinin düzeylerindeki her iki kat artış, GFR'de %50'lik bir azalmaya işaret eder. Bu nedenle, serum kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. (98)

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

GFR, normalde renal plazma akımının yaklaşık %20'sidir ve yaşlanma ile birlikte azalır. Yaşlı hastalarda, serum kreatinin düzeylerindeki küçük artışlar bile GFR'de önemli bir düşüşü yansıtabilir. GFR, idrar kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar hacmi kullanılarak hesaplanabilir. Bu hesaplama, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan temel yöntemlerden biridir. (98)

BUN/Kreatinin Oranı

Düşük renal tübüler akım, üre reabsorbsiyonunu artırırken kreatinin atılımını etkilemez. Bu durum, BUN/serum kreatinin oranının 10:1'in üzerine çıkmasına neden olur. Bu oran, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ek bir gösterge olarak kullanılır. (98)

Kreatinin Klirensi

Kreatinin klirensi, GFR'nin belirlenmesinde en duyarlı testlerden biridir. 24 saatlik idrar toplama işlemi ile ölçülür ve idrar kreatinin düzeyi ile idrar çıkışı kullanılarak hesaplanır. Normal kreatinin klirensi değerleri 74-160 mL/dk aralığındadır. Hafif böbrek yetmezliğinde 40-60 mL/dk, orta derecede yetmezlikte 25-40 mL/dk, ağır yetmezlikte ise 25 mL/dk'nın altına düşer. (98)

Serum Üre

Üre, insanlarda protein olmayan azotlu bileşiklerin metabolizmasının temel ürünüdür. Karaciğerde üre döngüsü ile sentezlenir ve amonyağın toksik etkisini ortadan kaldırır. Ürenin %90'ı böbreklerden atılırken, geri kalan kısmı gastrointestinal sistem ve cilt yoluyla atılır. Serum üre düzeyleri, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir parametredir. (98)

Serum Kreatinin ve GFR İlişkisi

Serum kreatinin düzeyleri, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde standart bir biyokimyasal testtir. Kreatinin, kas metabolizmasının bir ürünüdür ve günlük üretimi erkeklerde 20-25 mg/kg, kadınlarda ise 15-20 mg/kg aralığındadır. Kreatinin glomerüllerden filtre edilir ancak tübüler reabsorpsiyona uğramaz. Bu nedenle, serum kreatinin düzeyleri GFR ile ters orantılıdır. GFR'de değişiklik olmaksızın serum kreatinin düzeylerini artırabilen durumlar arasında ketoasidoz, aşırı kırmızı et tüketimi ve simetidin tedavisi sayılabilir. Normal serum kreatinin değerleri erkeklerde 0.8-1.3 mg/dL, kadınlarda ise 0.6-1 mg/dL aralığındadır. (98)

2.12. Diyabetik Koroner Arter Hastalığı

2.12.1. Tanımı

DM, küresel olarak yaygınlığı giderek artan kronik bir metabolik bozukluktur ve kardiyolojik hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diyabete sahip olan bireylerde koroner arter hastalığı (KAH) gelişme olasılığı, diyabetik olmayan kişilere göre 2-4 kat daha olduğu tesbit edilmiştir. Bu artmış oran, diyabetin neden olduğu endotel bozukluğu, kronik inflamasyon, oksidatif stres ve metabolik dengesizlikler gibi patofizyolojik süreçlerle açıklanabilmektedir. (99) (100)

DM sahip hastalarda KAH, genellikle daha erken dekatlarda ortaya çıkar ve daha hızlı ilerleyen bir seyir izler. Ayrıca, bu hastalarda koroner arterlerde yaygın ve multi vasküler tutulum sıkça görülür, bu durum tedavi sürecini karmaşık hale getirir ve hastalığın seyrini olumsuz yönde etkiler (101). Bununla birlikte, diyabetik hastalarda KAH sıklıkla sessiz iskemi şeklinde veya atipik semptomlarla (örneğin, nefes darlığı, yorgunluk) kendini gösterir. Bu durum, tanı ve tedavide gecikmelere yol açarak hastalığın kontrolünü zorlaştırabilir.(102)

DM ve KAH arasındaki bu karmaşık ilişki, hem koruyucu önlemlerin geliştirilmesi hem de mevcut tedavi stratejilerinin iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.12.2. Diyabetik KAH Patofizyolojisi

Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, diyabetik hastalarda KAH'nın erken evrelerinde görülen temel bir patolojik mekanizmadır. Hiperglisemi, vasküler endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) sentezini azaltarak damar gevşemesini bozar. Bunun yanı sıra, endotel hücrelerinde artan oksidatif stres ve inflamatuvar sitokin salgılanması, damar çeperlerinde aterosklerotik plak oluşumunu önemli ölçüde hızlandırır. Endotel disfonksiyonu, diyabetik hastalarda hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonların gelişiminde oldukça kilit bir rol oynar.(103)

Kronik İnflamasyon

Diyabetik hastalarda kronik düşük dereceli inflamasyon, KAH'nın patogeneğinde önemli bir predispozan faktördür. Hiperglisemi, pro-inflamatuvar sitokinlerin (örneğin, IL-6, TNF- α) üretimini ve salınımını artırarak inflamatuvar yanıtı tetikler. Bu sitokinler, vasküler endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin üretimini artırır ve monositlerin damar duvarına göçünü kolaylaştırır. Monositlerin makrofajlara hücrelerine dönüşmesi ve okside LDL partiküllerini fagosit etmesi, aterosklerotik plak gelişimini hızlandırır. (104)

Oksidatif Stres

Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirinde artmış serbest radikal metabolitlerin üretimine yol açar. Bu serbest radikaller, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi hücresel hasara neden olur. Oksidatif stres, endotel disfonksiyonunu şiddetlendirir

ve aterosklerotik plak stabilitesini bozar. Ayrıca, oksidatif stres, nitrik oksit biyoyararlanımını azaltarak damar tonusunun bozulmasına katkıda bulunur. (105)

İnsülin Direnci ve Metabolik Anormallikler

İnsülin direnci, diyabetik hastalarda KAH'nın başlangıcında önemli bir rol oynar. İnsülin direnci, endotel hücrelerinde insülin sinyal yollarının bozulmasına neden olarak damar gevşemesini engeller. Ayrıca, insülin direnci, dislipidemiye yol açarak aterojenik bir lipid profili oluşturur (yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol ve küçük yoğun LDL partikülleri). Bu lipid anormallikleri, aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırır. (106)

Hipergliseminin Doğrudan Etkileri

Kronik hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) birikimine neden olur. AGE'ler, damar duvarında kollajen ve elastin gibi yapısal proteinlerle etkileşime girerek damar sertliğini artırır. Ayrıca, AGE'ler, endotel hücrelerinde inflamatuvar yanıtı tetikleyerek ateroskleroza hızlandırır. (107)

Trombosit Aktivasyonu ve Hiperkoagülabilite

Diyabetik hastalarda trombositlerin aşırı aktivasyonu ve hiperkoagülabilite durumu, koroner arterlerde trombotik olay riskini artırır. Hiperglisemi, trombositlerin agregasyonunu artırarak koroner arterlerde akut tıkanıklıklara neden olabilir. Ayrıca, diyabetik hastalarda fibrinolizin bozulması, trombotik olayların uzun sürmesine ve miyokard hasarının şiddetlenmesine yol açar. (108)

2.12.3. Klinik Bulgular

Diyabetik hastalarda KAH, genellikle atipik semptomlarla veya sessiz iskemi şeklinde seyretmektedir. Bu durum, tanı ve tedavi sürecinde gecikmelere yol açarak hastalığın ilerlemesine neden olabilir.

- **Atipik Semptomlar:**

Diyabetik hastalarda KAH, klasik anjinal göğüs ağrısından farklı olarak nefes darlığı, yorgunluk, epigastrik rahatsızlık veya çene ağrısı gibi atipik belirtilerle ortaya çıkabilir. Bu durum, diyabetik nöropati sonucu ağrı algısındaki bozulma ile ilişkili olabilir. (102)

- **Sessiz İskemi:**

Diyabetik hastalarda miyokardiyal iskemi sıklıkla asemptomatik olup, genellikle başka bir nedenle yapılan tetkikler sırasında tesadüfen tespit edilmektedir. (109)

- **Akut Koroner Sendrom (AKS):**

Diyabetik bireylerde akut koroner sendrom (AKS) daha yaygın olup, daha ağır seyretmektedir. AKS semptomları göğüs ağrısı, nefes darlığı, soğuk terleme ve bulantı gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Ancak, diyabetik hastalarda bu belirtiler daha hafif veya atipik olabilir. (110)

2.12.4. Tanı Yöntemleri

- **Elektrokardiyografi (EKG):**

EKG, KAH tanısında ilk basamak inceleme aracı olup, ST segment depresyonu, T dalga inversiyonu ve Q dalgaları gibi bulgular iskemi veya miyokard enfarktüsünü düşündürülebilir. Ancak, diyabetik hastalarda EKG bulgularının duyarlılığı daha düşük olabilir. (111)

- **Efor Testi:**

Non-invaziv bir yöntem olan efor testi, koroner arter hastalığının fonksiyonel etkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Ancak, diyabetik hastalarda periferik nöropati ve periferik arter hastalığı gibi ek hastalıklar nedeniyle testin duyarlılığı düşük olabilir. (112)

- **Ekokardiyografi:**

Miyokardiyal iskemiye veya enfarktüs sonucu gelişen duvar hareket bozukluklarını saptamak amacıyla kullanılan ekokardiyografi, stres ekokardiyografi ile birleştirildiğinde iskeminin tespitinde daha yüksek duyarlılık sunar.

- **Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi:**

Koroner arter perfüzyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılan miyokard perfüzyon sintigrafisi, özellikle sessiz iskemi veya atipik semptomları bulunan diyabetik hastalarda tanı koymada önemli bir rol oynamaktadır. (113)

- **Koroner Anjiyografi:**

Koroner arterlerin anatomik yapısını ve darlıklarını doğrudan görüntülemek için kullanılan koroner anjiyografi, KAH tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda genellikle çok damarlı ve yaygın koroner arter

hastalığı görülmesi nedeniyle, tanı ve tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir. (113)

- **Biyobelirteçler:**

Miyokard hasarının belirlenmesi amacıyla troponin I ve T gibi kardiyak biyobelirteçler kullanılmaktadır. Diyabetik hastalarda bu biyobelirteçlerin yüksek seviyeleri, akut koroner sendrom tanısının desteklenmesine katkı sağlamaktadır. (114)

2.12.5. Risk Faktörleri

Diyabetik bireylerde KAH gelişimi, hem geleneksel hem de diyabete özgü risk faktörlerinin etkileşimiyle şekillenmektedir. Bu faktörlerin belirlenmesi, KAH'nın önlenmesi ve yönetimi açısından kritik önem taşımaktadır.

- **Geleneksel Risk Faktörleri**

- **Hipertansiyon:** Diyabetik bireylerde hipertansiyon, endotel disfonksiyonunu artırarak ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır. (115)
- **Dislipidemi:** LDL kolesterol yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve yüksek trigliserid seviyeleri, diyabetik hastalarda KAH riskini belirgin şekilde artırmaktadır. (101)
- **Obezite:** Özellikle abdominal obezite, insülin direncini artırarak aterosklerotik süreçleri tetiklemektedir. (116)
- **Sigara Kullanımı:** Sigara tüketimi, endotel fonksiyonlarını bozarak ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır. (117)
- **Fiziksel İnaktivite:** Yetersiz fiziksel aktivite, kardiyovasküler risk faktörlerinin kötüleşmesine katkıda bulunmaktadır. (118)

- **Diyabete Özgü Risk Faktörleri**

- **Hiperglisemi:** Sürekli yüksek seyreden kan şekeri düzeyleri, endotel hasarına ve oksidatif stresin artmasına yol açarak KAH riskini artırmaktadır. (119)
- **İnsülin Direnci:** İnsülin direnci, inflamatuvar süreçleri tetikleyerek aterojenik lipid profiline olumsuz etki yapmaktadır. (120)
- **Mikroalbuminüri:** Mikroalbuminüri, hem böbrek hastalığının hem de kardiyovasküler riskin önemli bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. (121)

- **Diyabet Süresi:** Diyabet süresinin uzaması, kardiyovasküler komplikasyon riskini belirgin şekilde artırmaktadır. (122)

2.12.6. Prognoz ve Komplikasyonlar

Diyabetik bireylerde KAH, daha kötü bir klinik gidişat ile seyreder ve kısa-uzun vadeli komplikasyon riskini artırır. Hem hastalığın doğal süreci hem de diyabetin yol açtığı ek patofizyolojik değişiklikler, prognozun olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır.

Prognoz

- **Artmış Mortalite:**

Diyabetik bireylerde KAH'ya bağlı ölüm oranı, diyabeti olmayan bireylere kıyasla 2 ila 4 kat daha yüksektir. Bu durum, akut koroner sendrom (AKS) geçiren hastalarda belirgin olup, uzun vadede de devam eden bir risk oluşturmaktadır. (122)

- **Tekrarlayan Koroner Olaylar:**

Diyabetik hastalar, miyokard enfarktüsü sonrasında yeniden kalp krizi geçirme veya stent tıkanıklığı gibi komplikasyonlarla daha sık karşılaşmaktadır. Bunun başlıca nedeni, diyabetin ateroskleroz sürecini hızlandırarak daha yaygın ve kompleks damar hastalıklarına yol açmasıdır. (110)

- **Kalp Yetmezliği Gelişimi:**

KAH'ya bağlı kalp yetmezliği, diyabetik bireylerde daha yaygın görülmektedir. Diyabetin yol açtığı miyokardiyal disfonksiyon ve mikrovasküler hastalıklar, kalp yetmezliğinin daha ağır seyretmesine neden olmaktadır. (123)

Komplikasyonlar

- **Miyokard Enfarktüsü:**

Diyabetik bireylerde kalp krizi daha şiddetli seyreder ve mortalite oranları daha yüksektir. Enfarktüs sonrası kalp kasının fonksiyon kaybı, ventriküler disfonksiyon ve kardiyojenik şok gibi ciddi komplikasyonların gelişme riski artmaktadır. (124)

- **Kalp Yetmezliği:**

KAH ile ilişkili kalp yetmezliği, diyabetik bireylerde hem sistolik hem de diyastolik işlev bozukluğuna yol açarak tedaviyi daha zorlaştırmaktadır. (125)

- **Aritmiler:**

Diyabetik hastalarda ani kardiyak ölüm ve ventriküler aritmiler daha sık

görülmektedir. Bu durum, diyabetin yol açtığı otonom nöropati ve miyokardiyal fibrozis ile ilişkilidir. (126)

- **Stent Restenozu:**

Diyabetik bireylerde koroner stent işlemi sonrası restenoz (stent tıkanıklığı) daha sık meydana gelmektedir. Bunun nedeni, diyabete bağlı neointimal hiperplazi ve inflamatuvar yanıtın artmış olmasıdır. (127)

- **Kronik Böbrek Hastalığı (KBH):**

Diyabet ve KAH birlikteliğinde kronik böbrek hastalığı (KBH) yaygın olarak görülmektedir. Böbrek fonksiyonlarının bozulması, kardiyovasküler hastalık riskini daha da artırarak prognozu olumsuz etkilemektedir. (128)

2.13. UKDPS Risk Skorlaması

2.13.1. Tanımı ve Amacı

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) risk skorlaması, tip 2 diyabet hastalarında 10 yıllık kardiyovasküler olay (örneğin miyokard enfarktüsü ve inme) riskini öngörmek amacıyla geliştirilmiş bir değerlendirme aracıdır. Bu skorlama sistemi, UKPDS çalışmasından elde edilen verilere dayanarak oluşturulmuş olup, diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. (129)

2.13.2. Risk Faktörleri

UKPDS risk skorlama sistemi, bireyin kardiyovasküler riskini değerlendirirken çeşitli klinik ve demografik faktörleri dikkate alır:

- **Yaş:** İleri yaş, kardiyovasküler hastalık riskinin artmasında önemli bir etkidir.
- **Cinsiyet:** Erkek bireylerde kardiyovasküler olay riski genellikle daha yüksektir.
- **Sigara Kullanımı:** Sigara içen hastalarda, sigara içmeyenlere kıyasla kardiyovasküler komplikasyonların görülme olasılığı belirgin şekilde artmaktadır.
- **Hipertansiyon:** Kan basıncının yüksek olması, aterosklerotik süreçleri hızlandırarak KVH riskini artıran önemli bir faktördür.
- **Lipid Profili:** Yüksek total kolesterol düzeyi ve düşük HDL kolesterol seviyeleri, kardiyovasküler hastalık riskini artıran belirleyiciler arasındadır.

- **Glisemik Kontrol (HbA1c):** Yüksek HbA1c düzeyleri, diyabetik bireylerde uzun vadede kardiyovasküler olay gelişme olasılığını artırmaktadır.
- **Diyabet Süresi:** Diyabetin süresi uzadıkça, hastalarda vasküler komplikasyonların ortaya çıkma riski de artmaktadır. (115)

2.13.3. Skorlama Yöntemi

Bu skorlama sisteminde, yukarıda belirtilen her bir risk faktörüne belirli puanlar atanarak toplam bir risk skoru hesaplanır. Elde edilen skor, hastanın önümüzdeki 10 yıl içinde bir kardiyovasküler olay yaşama olasılığını yüzdesel olarak tahmin eder. Risk düzeyi şu şekilde sınıflandırılmaktadır: (130)

- **Düşük Risk:** %10'un altında
- **Orta Risk:** %10-20 arasında
- **Yüksek Risk:** %20'nin üzerinde

2.13.4. Klinik Kullanımı

UKPDS risk skorlama modeli, tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler riski değerlendirmek ve uygun tedavi stratejilerini belirlemek için değerli bir klinik araçtır. Risk düzeyine bağlı olarak, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları planlanabilir. Örneğin, yaşam tarzı değişikliklerinin teşvik edilmesi, glisemik kontrolün optimizasyonu, antihipertansif tedaviler ve statin gibi kardiyovasküler koruyucu ajanların kullanımı, riskin azaltılmasına yönelik başlıca stratejiler arasındadır.

Bu skorlama sistemi, diyabetik hastalarda uzun dönemli kardiyovasküler risk yönetimini iyileştirmeyi hedefleyen önemli bir rehber niteliğindedir.

2.14. Metabolomik Analiz

Metabolomik analiz, biyolojik sistemlerdeki düşük molekül ağırlıklı metabolitlerin (örneğin, amino asitler, lipidler ve organik asitler) nicel ve nitel analizini gerçekleştiren kapsamlı bir yaklaşımdır. DR gibi multifaktöriyel hastalıkların patogenezinde metabolik yollardaki değişiklikler önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, OCTA ile belirlenen mikrovasküler anormalliklerin, DR'li hastalardaki metabolomik profillerle nasıl bir ilişkide olduğu incelenmiş ve bu metabolik değişikliklerin diyabetik nefropati ve kardiyovasküler risk faktörleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

2.14.1. Diyabetik Retinopati Patogeneğinde Metabolomik Profillerin Rolü

Diyabetik retinopatinin gelişiminde hiperglisemiye bağlı olarak gelişen metabolik değişiklikler, retinal mikrovasküler yapıları doğrudan etkileyerek patolojik süreçleri tetiklemektedir. Hiperglisemiye sekonder olarak artan gelişmiş AGE'ler, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler, retinal damarların fonksiyonunu bozarak DR'nin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Metabolomik analizler, DR'li bireylerde aşağıdaki temel metabolik değişiklikleri ortaya koymuştur:

- **Lipid Peroksidasyon Ürünlerinde Artış:** Oksidatif stresin bir göstergesi olan okside LDL ve serbest yağ asitleri, endotel hücre fonksiyonunu bozarak vasküler bütünlüğün kaybına neden olur. Bu süreç, OCTA görüntülerinde FAZ genişlemesi ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. (131)
- **Antioksidan Savunma Mekanizmalarında Azalma:** Glutasyon ve ürik asit gibi antioksidan metabolitlerdeki azalma, retinal iskemiye ve endotel disfonksiyonuna katkı sağlayarak hastalığın ilerlemesini hızlandırmaktadır. (105)
- **Polioller Yolağında Aktivasyon:** Hiperglisemiye bağlı olarak artan aldoz redüktaz aktivitesi, glukozun sorbitole dönüşümünü hızlandırarak hücre içi osmotik stresi artırır. Bu durum, retina kapillerlerinde mikroanevrizma oluşumunu kolaylaştıran önemli bir mekanizmadır. (132)

2.14.2. Metabolomik Profiller ile OCTA Bulguları Arasındaki Korelasyon

DR hastalarında yapılan OCTA incelemeleri, retinal mikrovasküler perfüzyon kaybı ve kapiller dansite azalmasının spesifik metabolit değişiklikleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

- **Hiperglisemiye Bağlı Metabolik Değişiklikler:** Kronik hiperglisemi, anaerobik glikolizin artışına neden olarak laktat ve piruvat birikimini tetikler. Retinal hipoksi ile ilişkili bu metabolik değişiklikler, OCTA'da kapiller non-perfüzyon alanlarının genişlemesiyle pozitif korelasyon göstermektedir. (133)
- **Lipid Metabolizması Bozuklukları:** Plazmadaki lisofosfatidilkolin (LPC) seviyelerindeki artış, endotel hücre ölümü ve vasküler bütünlüğün bozulması ile ilişkilidir. Bu metabolik değişiklik, OCTA'da IRMA ile anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir.

- **Amino Asit Profillerindeki Değişiklikler:** Arjinin ve homosistein seviyelerindeki dengesizlik, NO üretimini bozarak vazodilatasyon yeteneğini azaltır. Bu mekanizma, retinal vasküler tıkanıklık ve OCTA’da saptanan kapiller non-perfüzyon alanlarının genişlemesi ile örtüşmektedir. (134)

2.14.3. Diyabetik Nefropati ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri ile Metabolomik İlişki

DR, diyabetik nefropati ve kardiyovasküler hastalıklarla ortak patofizyolojik mekanizmalara sahiptir. Metabolomik analizler, bu hastalıkların gelişiminde ortak biyokimyasal belirteçlerin yer aldığını göstermektedir.

- **Üremik Toksinler:** Diyabetik nefropati gelişen bireylerde, indoksil sülfat ve p-krezol gibi üremik toksinler artış göstermektedir. Bu metabolitlerin sistemik inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkileri, retinal vasküler permeabilitenin bozulmasına ve DR’nin ilerlemesine katkı sağlamaktadır.(135)
- **Aterojenik Lipid Profili:** Trigliserid yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü, yalnızca koroner arter hastalığının değil, aynı zamanda DR'nin şiddetlenmesine neden olan maküler ödem gelişimi ile de ilişkilidir. (136)
- **İnflamatuvar Biyobelirteçler:** Proinflamatuvar sitokinler (IL-6 ve TNF- α), vasküler inflamasyonu artırarak OCTA görüntülerinde belirlenen vitreoretinal traksiyon ile doğrudan bağlantılı bulunmuştur. (137)

2.14.4. Metabolomik Analiz Metodolojisi

Metabolomik analiz, biyolojik sistemlerdeki küçük molekülü metabolitlerin (amino asitler, lipidler, organik asitler vb.) kantitatif ve kalitatif olarak incelenmesini sağlayan gelişmiş bir yaklaşımdır. Bu metodoloji, biyolojik sıvılar (plazma, serum, vitreus, idrar), doku örnekleri ve hücre kültürlerinde metabolik profillemeye yapmak amacıyla kullanılır. Metabolomik analiz süreci, numune hazırlığı, analitik teknikler, veri işleme ve biyoinformatik analizler olmak üzere dört ana bileşenden oluşur.

2.14.4.1 Numune Hazırlığı

Metabolomik analizde elde edilen sonuçların güvenilirliği, numune hazırlama sürecine büyük ölçüde bağlıdır. Örneklerin uygun şekilde saklanması ve işlenmesi, metabolitlerin stabilitesini korumak açısından kritik öneme sahiptir.

Numune Tipleri ve Toplanması

- Biyolojik Sıvılar: Serum, plazma, idrar, vitreus, gözyaşı ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) gibi sıvılar, metabolit analizlerinde sıkça kullanılır. (138)
- Doku Örnekleri: Retina dokusu, böbrek dokusu veya kardiyovasküler sistemle ilişkili dokular incelenebilir.
- Hücre Kültürleri: Endotel hücreleri, retina pigment epiteli (RPE) hücreleri veya Müller hücreleri gibi kültür sistemlerinden elde edilen hücresel ekstraktlar analiz edilebilir. (139)

Örneklerin Saklanması ve Hazırlanması

- Plazma veya serum örnekleri, metabolit stabilitesini korumak için -80°C’de saklanmalıdır.
- Numune içindeki enzimatik aktiviteleri durdurmak için hızlı dondurma (flash freezing, sıvı azot kullanımı) uygulanır.
- Hücresel metabolizmayı durdurmak için metanol veya asetonitril bazlı çözücülerle protein çökeltme işlemi yapılır. (140)

2.14.4.2. Analitik Teknikler

Metabolomik analizde iki temel analitik teknik kullanılır: kütle spektrometrisi (MS) ve nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi.

Kütle Spektrometrisi (MS) Temelli Teknikler

Kütle spektrometrisi, biyolojik örneklerde bulunan metabolitlerin tanımlanması ve miktarlarının belirlenmesi için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Çoğunlukla sıvı veya gaz kromatografisi ile birleştirilerek kullanılır.

Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (LC-MS/MS):

- Polar ve iyonize metabolitlerin (örn. amino asitler, şekerler, organik asitler) analizinde kullanılır.
- Yüksek duyarlılığa sahiptir ve düşük konsantrasyondaki metabolitleri tespit edebilir.
- İyonizasyon kaynağı olarak Elektrosprey İyonizasyon (ESI) veya Atmosferik Basınç Kimyasal İyonizasyon (APCI) kullanılır. (141)

Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS):

- Uçucu bileşiklerin (örn. yağ asitleri, uçucu organik bileşikler) analizinde tercih edilir.
- Metabolitlerin türevlendirilmesi gerektiğinden (örn. trimetilsililasyon) örnek hazırlama süreci daha karmaşıktır. (142)

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

- Özellikle kompleks biyolojik sıvılarda (plazma, idrar, vitreus) metabolitlerin tespiti için uygundur.
- Numunelerin doğrudan analiz edilmesine olanak tanır, dolayısıyla minimal numune hazırlığı gerektirir.
- Kuantifikasyon açısından avantajlıdır, çünkü metabolitlerin mutlak konsantrasyonlarını belirleyebilir. Ancak, MS yöntemlerine göre daha düşük duyarlılığa sahiptir. (143)

2.14.4.3. Veri İşleme ve Biyoinformatik Analizler

Metabolomik analizlerde yüksek hacimli veriler elde edildiğinden, bu verilerin biyolojik anlamlandırılması için gelişmiş veri analizi yöntemleri gereklidir.

Ön İşleme (Preprocessing) ve Normalizasyon

- Ham MS ve NMR verileri, bazal hat düzeltme, spektrum hizalama ve gürültü filtreleme işlemlerinden geçirilir.
- Metabolit konsantrasyonlarının normalizasyonu, kreatinin düzeyi (idrar analizlerinde), total protein veya total lipid seviyeleri baz alınarak yapılabilir. (144)

İstatistiksel Analizler

- **Principal Component Analysis (PCA):** Metabolomik verilerin boyutunu azaltarak gruplar arasındaki farklılıkları belirlemeye yardımcı olur.
- **Partial Least Squares-Discriminant Analysis (PLS-DA):** Hasta ve sağlıklı bireyler arasındaki metabolik farklılıkları tespit etmek için kullanılır.
- **Volkan Plot Analizi:** Farklı gruplar arasındaki en anlamlı metabolit değişikliklerini gösterir. (145)

2.14.4.4. Metabolomik Yolak Analizi

- Biyolojik süreçlerde hangi metabolitlerin rol oynadığını anlamak için MetaboAnalyst, KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) ve HMDB (Human Metabolome Database) gibi veritabanları kullanılır.
- Örneğin, diyabetik retinopatide poliol yolak aktivasyonu, KEGG yolak analizleri ile belirlenebilir. (146)

Metabolomik analiz, diyabetik retinopatinin patogenezi daha iyi anlamamıza olanak sağlayarak erken tanı ve hastalık progresyonunun öngörülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. OCTA ile belirlenen mikrovasküler değişiklikler ile spesifik metabolitlerin korelasyonu, hastalığın biyokimyasal temelini daha net ortaya koymaktadır.

Özellikle lipid peroksidasyon ürünleri ve antioksidan metabolitler, retinal mikrovasküler hasarın yanı sıra sistemik komplikasyonlarla da ilişkilendirilen potansiyel biyobelirteçlerdir. Gelecekteki çalışmalarda, metabolomik analizlerin yapay zeka ve makine öğrenimi modelleriyle entegre edilmesi, diyabetik retinopatiye yönelik kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif-kesitsel çalışma, Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Şubat 2025 ile Eylül 2025 tarihleri arasında yürütülmüştür. K₂EDTA plazma örneklerinin metabolomik analizi Ankara Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, göz hastalıkları polikliniğimize başvuran ve genel dahiliye ile aile hekimliği polikliniklerinden yönlendirilen sağlıklı bireyler, tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastalar ve insülin direnci saptanan olgular dahil edilmiştir.

Katılımcılar polikliniğe başvuran uygun olgular arasından ardışık örnekleme ile prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik değerlendirme, oftalmolojik muayene ve OCT/OCTA ölçümleri aynı vizitte gerçekleştirilmiştir. Biyokimyasal parametreler (açlık glukozu, HbA1c, lipid profili, üre, kreatinin vb.) ve idrar testleri, mümkün olan olgularda aynı gün alınan numunelerden elde edilmiş; aynı gün test bulunmayan olgularda ise OCT/OCTA vizitine 14 gün içinde en yakın sonuçlar hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) temin edilerek kullanılmıştır. HBYS'den alınan veriler, yalnızca laboratuvar sonuçlarının tarih ve değer doğrulaması ile diyabet süresi/tedavi bilgisi gibi klinik değişkenlerin standardize kaydı amacıyla kullanılmış; tüm katılımcılar çalışma döneminde prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Araştırma için, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.01.2025 tarihli ve 2025-02/06 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Tüm süreç, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireylere araştırmanın amacı ve kapsamı ayrıntılı olarak açıklanmış, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak yazılı onamları alınmıştır. (Ek-1) (Ek-2)

Örneklem büyüklüğü, çoklu grup karşılaştırmaları ve OCT/OCTA parametrelerinin değerlendirilmesi planlandığından, çalışma süresi ve klinik başvuru yoğunluğu göz önünde bulundurularak uygulanabilirlik (feasibility) temelli belirlenmiştir. Çalışma döneminde dahil edilme/hariç tutma kriterlerini karşılayan olgular ardışık örnekleme ile prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Elde edilen örneklem büyüklüğünün, OCT/OCTA parametrelerinde gruplar arası karşılaştırmaları ve planlanan çok değişkenli analizleri gerçekleştirmek için yeterli olduğu öngörülmüştü

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu vb.), diyabet tanısı bilgileri (diyabetes mellitus türü, hastalık süresi, tedavi şekli) ve metabolik kontrol göstergeleri ayrıntılı olarak kaydedilmiştir.

Kontrol grubundaki katılımcıların demografik verileri ile biyokimyasal parametreleri ise elektronik hasta kayıt sistemi ve arşiv dosyaları aracılığıyla elde edilmiştir. Bu grupta yer alan bireylerin diyabet tanısı olmadığı, kan şekeri düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olduğu ve herhangi bir oküler patolojisinin bulunmadığı dosya incelemeleriyle doğrulanmıştır.

OCTA görüntülemesi öncesinde tüm katılımcılara ayrıntılı oftalmolojik değerlendirme yapılmıştır. Öncelikle **otorefraktometre (Nidek/Topcon, Japonya)** kullanılarak objektif refraksiyon ölçümleri elde edilmiştir. Daha sonra her bireyin **en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)** Snellen eşeli yardımıyla belirlenmiş, sonuçlar desimal görme değeri eşdeğerlerine çevrilerek kayıt altına alınmıştır. Bu yöntem, bireylerin görme fonksiyonlarının standart ve karşılaştırılabilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlamıştır.

Göz içi basıncı (GİB) ölçümleri, non-kontakt tonometre cihazı (air-puff tonometri) ile gerçekleştirilmiştir. Ölçümler en az üç kez tekrarlanmış, elde edilen ortalama değer analize dahil edilmiştir. GİB ölçümü, özellikle diyabetik retinopati ile ilişkili olabilecek sekonder glokom gibi durumların dışlanması açısından önem arz etmiştir.

Ön segment muayenesi, yarıklı lamba biyomikroskobu kullanılarak ayrıntılı şekilde yapılmıştır. Bu inceleme sırasında kornea, ön kamara, iris ve lens yapıları değerlendirilmiş; özellikle katarakt, korneal opasiteler veya ön segment anomalileri gibi görüntü kalitesini bozabilecek patolojiler araştırılmıştır.

Fundus değerlendirmesi öncesinde, pupilla dilatasyonu sağlamak amacıyla her göze **%1 tropikamid hidroklorür (Tropamid®, Bilim İlaç, Türkiye)** damlatılmıştır. Pupillerin yeterli genişleme sağlaması için 20 dakika beklenmiş, gerek görülen olgularda ek damlatma uygulanmıştır.

Arka segment muayenesi, indirekt oftalmoskopi ve biyomikroskop altında +90 D non-kontakt lens yardımıyla yapılmıştır. Optik disk, makula, retina damar yapısı ve periferik retina dikkatle değerlendirilmiştir. DR bulguları (mikroanevrizma, hemoraji, eksüda, venöz

değişiklikler vb.) standart kriterlere göre sınıflandırılmış, kontrol grubunda ise herhangi bir patolojik bulgu saptanmaması teyit edilmiştir.

Bu protokol sayesinde, hem çalışma hem de kontrol grubunda katılımcıların göz sağlığı kapsamlı olarak değerlendirilmiş ve OCTA görüntülemesine uygunlukları kesinleştirilmiştir.

Elde edilen tüm veriler çalışmanın amacı doğrultusunda standart veri formlarına aktarılmış, eksiksiz ve karşılaştırılabilir bir veri seti oluşturulmasına özen gösterilmiştir.

3.1. Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen prediyabet ve tip 2 DM olgularının tanısı, güncel Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) kılavuzlarında belirtilen kriterler temel alınarak konulmuştur. Buna göre, açlık plazma glukozu 100–125 mg/dL veya HbA1c düzeyi %5,7–6,4 arasında olan bireyler prediyabet; açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL, random plazma glukozu ≥ 200 mg/dL ve/veya HbA1c $\geq 6,5$ saptanan, ayrıca klinik olarak tip 2 DM tanısı almış bireyler diyabet grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki katılımcıların daha önce diyabet tanısı bulunmadığı, açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeylerinin normal referans aralıkları içinde olduğu dosya kayıtları ve laboratuvar sonuçları ile doğrulanmıştır.

3.2. Çalışma Gruplarının oluşturulması ve Diyabetik Retinopati Sınıflaması

Çalışmaya katılan olgular, diyabet varlığı ve DR evresine göre beş gruba ayrılmıştır:

- (1) **Kontrol grubu:** Diyabet tanısı bulunmayan, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri normal sınırlar içerisinde olan, fundus muayenesi ve OCT/OCTA değerlendirmelerinde herhangi bir retinal patoloji saptanmayan olgulardan oluşmuştur. Bu gruptan çalışmaya 37 gönüllü dahil edildi.
- (2) **Prediyabet grubu:** ADA kriterlerine göre prediyabet tanısı alan, ancak fundus muayenesinde DR bulgusu izlenmeyen bireyler bu gruba dahil edilmiştir. . Bu gruptan çalışmaya 31 gönüllü dahil edildi.
- (3) **Diyabet grubu:** Tip 2 DM tanısı olan, ancak fundus muayenesi ve görüntüleme yöntemleri ile diyabetik retinopati bulgusu saptanmayan olgular bu grupta yer almıştır. Bu gruptan çalışmaya 48 gönüllü dahil edildi.
- (4) **Hafif–orta NPDR grubu:** ETDRS sınıflamasına göre yalnızca mikroanevrizmalar ve sınırlı sayıda intraretinal hemoraji saptanan hafif NPDR ile daha yaygın hemoraji, mikroanevrizma ve venöz değişikliklerin eşlik ettiği orta dereceli NPDR olguları birlikte

değerlendirilmiştir. Bu gruptan çalışmaya 20 gönüllü dahil edildi.

(5) **Ağır NPDR grubu:** ETDRS kriterlerine göre “4-2-1 kuralı”na uyan, yaygın intraretinal hemoraji/mikroanevrizma, belirgin venöz beading ve IRMA saptanan; ancak proliferatif DR bulgusu (neovaskülarizasyon) izlenmeyen olgular şiddetli NPDR olarak sınıflandırılmıştır. Bu gruptan çalışmaya 24 gönüllü dahil edildi.

Tüm sınıflandırma, pupilla dilatasyonu sonrası indirekt oftalmoskopi ve makula/optik disk odaklı fundus biyomikroskopisi bulguları esas alınarak, DR konusunda deneyimli bir göz hastalıkları uzmanı tarafından yapılmıştır.

FFA, çalışma protokolünün zorunlu bir bileşeni olarak planlanmamış olup; yalnızca klinik rutin uygulamada tedavi kararını desteklemek amacıyla, ilgili hekim tarafından gerekli görülen seçilmiş olgularda uygulanmıştır. Çalışmanın grup sınıflandırması ve analizleri, standart fundus muayenesi ve OCT/OCTA bulguları temel alınarak yürütülmüştür.

3.3. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya aşağıdaki özelliklere sahip bireyler dahil edilmiştir:

- **Yaş:** 18–80 yaş arası kadın ve erkek bireyler.
- **Tanı ve gruplama:** ADA kriterlerine göre kontrol, prediyabet veya tip 2 DM tanısı alan; tip 2 DM olgularında diyabetik retinopati evrelemesi ETDRS kriterlerine göre yapılabilen bireyler.
- **Oftalmolojik uygunluk:** Pupilla dilatasyonu sonrası fundus muayenesi ve OCT/OCTA çekimi yapılmasına engel oluşturmayacak oküler ortam şeffaflığına sahip, yeterli fiksasyon sağlayabilen bireyler.
- **Görüntü kalitesi:** OCTA’da sinyal gücü indeksi (SSI) $\geq 7/10$ olan ve belirgin hareket/segmentasyon/projeksiyon artefaktı bulunmayan görüntü elde edilebilen bireyler.
- **Onam:** Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu anlayıp imzalayan bireyler.

3.4. Hariç Tutulma Kriterleri

Çalışmaya aşağıda belirtilen özelliklere sahip bireyler dahil edilmemiştir:

1. **Sistemik Hastalıklar ve Kardiyovasküler Durumlar:** Kontrol altına alınamayan hipertansiyon, ciddi kardiyovasküler veya serebrovasküler olay öyküsü, kronik romatizmal hastalıklar, ileri dönem böbrek yetmezliği, böbrek tümörü, nefrit veya nefrolitiazis gibi diyabet dışı sistemik hastalık öyküsü bulunan bireyler.
2. **Tedavi Öyküsü:** aktif trombolitik tedavi alan hastalar; renal replasman tedavisi (hemodiyaliz/periton diyalizi) uygulanan hastalar; böbrek fonksiyon testlerini etkileyebileceği için OCT/OCTA vizitine 14 gün içinde iyotlu kontrast içeren anjiyografi/kontrastlı görüntüleme uygulanmış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.
3. **Oküler Biyometri ve Refraksiyon:** Sferik eşdeğer $\leq -6,0$ D (yüksek miyopi) veya $\geq +6,0$ D (yüksek hipermetropi) ve/veya astigmatizma $> 3,0$ D olan bireyler.
4. **Oküler Hastalıklar:** Glokom, vitreoretinal hastalıklar, ambliyopi öyküsü veya bulguları, pterijum, katarakt ya da görme ortamında opasiteye neden olan diğer patolojiler bulunan bireyler.
5. **Geçirilmiş Oküler Cerrahi ve Girişimler:** Katarakt veya glokom nedeniyle geçirilmiş göz içi cerrahisi, lazer refraktif cerrahi, son altı ay içerisinde göz içi enjeksiyon öyküsü olan bireyler.
6. **Görüntüleme Kalitesi:** Fundus fotoğrafı veya OCTA çekimlerinde yeterli görüntü kalitesine ulaşılamayan olgular.
7. **Diğer Hariç Tutma Kriterleri:** Ağır sistemik hastalık öyküsü bulunan, ileri psikiyatrik hastalık tanısı olan veya psikotrop ilaç kullanmakta olan bireyler.

3.5. OCTA Ölçüm Parametreleri

Optik koherens tomografi (OCT) görüntüleri, **Nidek RS-3000 Advance (Nidek Co., Gamagori, Japonya)** cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Ölçümlerde cihazın standart yazılım protokolleri uygulanmış, fiksasyon noktasına göre merkezlenmiş dört radyal tarama çizgisi kullanılmıştır. Bu taramalar 0° , 45° , 90° ve 135° açılarla gerçekleştirilmiş olup, retinal tabakaların farklı eksenlerde ayrıntılı olarak değerlendirilebilmesi sağlanmıştır. Her bir katılımcı için retinal sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlıkları üst, nazal, alt ve temporal kadrantlarda ayrı ayrı ölçülmüştür. Bunun yanı sıra ganglion hücre kompleksi (GCC) kalınlıkları üst ve alt kadrantlarda kaydedilmiştir. Retina kalınlık ölçümleri, ETDRS tarafından

tanımlanan dokuz bölgeye göre yapılmış ve bu standart alanlara ait değerler çalışmaya dahil edilmiştir. (147)

Retinal mikrovasküler ağıın değerlendirilmesi için OCTA yine aynı cihaz (Nidek RS-3000 Advance) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Görüntüleme sırasında sinyal gücü indeksi (Signal Strength Index, SSI) değeri 7/10'un altında kalan taramalar yetersiz kabul edilmiş ve aynı alan yeniden taranarak tekrarlanmıştır. FAZ alanının merkezi, cihaz yazılımının yoğunluk gradyanı analizine dayalı otomatik algoritması kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan tarama protokolü, fovea merkezli olacak şekilde **3 × 3 mm** boyutunda bir alanı kapsamıştır. Yüzeysel ve derin vasküler pleksuslara ait anjiyogramlar cihaz tarafından otomatik segmentasyon algoritması aracılığıyla elde edilmiştir. SCP/DCP segmentasyon sınırları cihazın standart (default) protokolüne göre otomatik olarak uygulanmıştır. Peripapiller RPC ölçümleri, cihazın optik disk merkezli standart peripapiller tarama protokolü üzerinden otomatik olarak elde edilmiştir Tanımlamalara göre yüzeysel vasküler pleksus, iç sınırlayıcı membran (ILM) ile iç pleksiform tabaka (IPL) arasındaki bölgeyi; derin vasküler pleksus ise iç nükleer tabaka (INL) ile dış pleksiform tabaka (OPL) arasındaki alanı kapsamaktadır. (148)

Maküler damar yoğunluğu analizinde, cihazın standart ETDRS-benzeri segmentasyon şeması esas alınmıştır. Buna göre parafoveal halka, fovea merkezinden **0,5–1,5 mm** çap aralığını; perifoveal halka ise **1,5–3,0 mm** çap aralığını temsil edecek şekilde tanımlanmış ve yüzeysel/derin kapiller pleksus damar yoğunluğu ölçümleri bu halkalarda kadran bazında (superior, inferior, nazal, temporal) kaydedilmiştir. Çalışmada her katılımcı için tek göz analiz edilmiştir. Göz seçimi, OCTA görüntü kalitesi (SSI ≥ 7/10), hareket artefaktı ve segmentasyon uygunluğu kriterlerine göre yapılmış; kalitesi en yüksek ve artefakt/segmentasyon hatası olmayan göz analize dahil edilmiştir. Her iki göz kriterleri eşit derecede sağlıyorsa sağ göz tercih edilmiştir

Santral makula kalınlığı (SMK) değerlendirmesi, OCTA cihazında bulunan **Quickvue** modülü kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümlerde, retina iç sınırını oluşturan ILM ile RPE arasındaki mesafe cihazın yazılımı tarafından otomatik olarak belirlendi. Bu yaklaşım, ölçümlerde standartizasyonu sağlamakta ve kullanıcıya bağlı varyasyonu en aza indirmektedir. Segmentasyon işlemleri tamamen cihaz algoritmasıyla yürütülmüş, manuel düzeltme ihtiyacı doğuran olgular analiz dışında bırakılmıştır. Bununla birlikte, büyütme

kaynaklı olası sapmaları azaltmak amacıyla yüksek miyopi/hipermetropi ve uzun aksiyel uzunluk gibi ölçümü etkileyebilecek durumlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmadaki tüm sayısal değerler cihazın yazılımı tarafından otomatik olarak elde edilmiş olup, segmentasyon işlemleri manuel müdahale gerektirmemiştir. Bununla birlikte, görüntü kalitesini etkileyen bazı teknik ve biyolojik faktörler nedeniyle belirli taramalar çalışma dışı bırakılmıştır. Özellikle, oküler ortam opasiteleri (ör. katarakt, korneal bulanıklık) nedeniyle sinyal gücünün azalması, cihazın görüntüleme kapasitesine bağlı teknik sınırlılıklar, hareket artefaktları, segmentasyon hataları veya projeksiyon artefaktları bulunan görüntüler analiz dışında tutulmuştur. Böylece, yalnızca yüksek kaliteli ve güvenilir veriler istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmiştir.

OCT ve OCTA görüntüleri, deneyimli bir göz hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi. Metabolomik veri analizi ve istatistiksel değerlendirmeler sırasında da analiz yapan araştırmacılar, olguların grup bilgisine erişemeyecek şekilde kodlanmış veriler üzerinden çalışmıştır. Bu sayede gözlemci yanlılığının en aza indirilmesi amaçlanmıştır.

3.6. Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi: UKPDS Risk Skorlaması

Çalışmaya dahil edilen Tip 2 DM tanısı bulunan katılımcılarda kardiyovasküler risk düzeyini belirlemek amacıyla UKPDS Risk Engine kullanılmıştır. Bu skorlama sistemi, diyabetik bireylerde koroner kalp hastalığı ve inme riskini öngörmek için geliştirilmiş, validasyonu yapılmış bir algoritmadır. (149)

Skorlama yapılırken hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), klinik özellikleri (diyabet süresi, diyabet tedavi şekli), metabolik göstergeleri (HbA1c, total kolesterol, HDL kolesterol düzeyleri), kan basıncı ölçümleri ve sigara kullanımı gibi parametreler sisteme dahil edilmiştir. UKPDS yazılımı, bu değişkenleri kullanarak hastaların belirli bir süre içerisindeki (genellikle 10 yıl) kardiyovasküler olay geçirme olasılığını yüzdelik risk olarak hesaplamaktadır. Böylece, diyabetik bireylerde kardiyovasküler yükün objektif olarak değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

Elde edilen risk skorları istatistiksel analizlerde kullanılmış ve retinal mikrovasküler bulgular ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

UKPDS Risk Engine, tip 2 diyabetes mellitus popülasyonunda kardiyovasküler olay riskini öngörmek üzere geliştirilmiş bir model olduğundan, bu çalışmada primer yorum ve istatistiksel karşılaştırmalar tip 2 DM tanısı bulunan gruplarla (DR olmayan tip 2 DM, hafif–orta NPDR, ağır NPDR) sınırlandırılmıştır. Kontrol ve prediyabet grubunda hesaplanan UKPDS çıktıları, modelin hedef popülasyonu dışında kaldığı için yalnızca keşifsel/tanımlayıcı amaçla değerlendirilmiş ve ana analizlerde çıkarımsal yorum yapılmamıştır.

3.7. Böbrek Fonksiyon Testleri

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hastaların dosyalarından biyokimyasal parametreleri incelenmiştir. Kan örneklerinden serum kreatinin ve üre düzeyleri ölçülmüş, bu değerler üzerinden glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanmıştır. eGFR hesaplamalarında yaygın olarak kullanılan CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü tercih edilmiştir. Bu yöntem, özellikle diyabetik hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunu daha hassas yansıtması nedeniyle uygun bulunmuştur.(150)

Ayrıca spot idrarda proteinüri ve mikroalbüminüri ölçümleri de değerlendirilmiş, bu parametreler diyabetik nefropati varlığı açısından dikkate alınmıştır. İdrar albümin/kreatinin oranı (ACR) değerleri de hesaplanmış, böbrek fonksiyon bozukluğunu erken dönemde gösterebilecek ek bir parametre olarak analize dahil edilmiştir.

3.8. Metabolomik İnceleme

3.8.1. Plazma Numunelerinin Hazırlanması ve Metabolit Ekstraksiyonu

Bu çalışma kapsamında tüm katılımcılardan (Kontrol, Prediyabet, Diyabet, Hafif–Orta NPDR ve Ağır NPDR) elde edilen venöz kan örnekleri, K₂EDTA içeren hemogram tüplerine alınmış ve alım sonrası gecikme olmaksızın 3.000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek plazma fazı ayrılmıştır. Elde edilen plazmadan 0.5 mL’lik iki ayrı alikot hazırlanarak metabolomik analizler için –80 °C’de saklanmıştır.

Analiz günü, tüm plazma örnekleri buz üzerinde çözündürülmüş ve metabolomik bileşen keşifsel (hipotez üreten) amaçla planlandığı için her grup için bireysel örneklerden eşit hacimde alınarak grup-havuz (pooled) numune oluşturulmuştur. Her grup havuzundan oluşturulan altı teknik tekrar, örnek hazırlama ve cihaz kaynaklı analitik varyasyonu izlemek amacıyla kullanılmış olup bireyler arası biyolojik varyasyonu temsil etmemektedir.

Metabolit ekstraksiyonu, soğuk metanol ile protein çöktürme esasına dayanan standart protokol izlenerek gerçekleştirilmiştir. Her bir havuz örneğinden 0.1 mL alınmış ve üzerine soğuk metanol:su (9:1, h/h) karışımı 1:2 oranında eklenmiştir. Karışım 1 dakika vorteksledikten sonra oda sıcaklığında 1–20 dakika bekletilmiş ve ardından 4 °C’de 12.000 rpm’de 25 dakika santrifüj edilmiştir. Proteinlerin tüp dibinde pellet olarak çöktüğü, metabolit içeren süpernatantın üst fazda kaldığı doğrulanmıştır.

Üst fazdan 0.1 mL alınarak vakum santrifüj sistemi ile çözücü uzaklaştırılmış, kuruyan ekstrakt 0.1 mL asetonitril:su (1:1, h/h) karışımında yeniden çözülmüş ve tekrar santrifüj edilmiştir. Berrak süpernatanttan 0.08 mL alınarak LC–MS analiz viallerine aktarılmıştır.

Analitik doğruluk ve cihaz performansını izlemek için kalite kontrol (QC) ve kör numuneleri hazırlanmıştır. QC numunesi, tüm gruplardan eşit hacimde (0.1 mL) plazma alınarak oluşturulmuştur. Kör numunesi ise metabolit içermeyen matrisi temsil edecek şekilde 0.1 mL distile sudan hazırlanmıştır.

3.8.2. LC-MS Analizlerinin Yürütülmesi

Hazırlanan plazma ekstraktları metabolit profillerinin belirlenmesi amacıyla **LC–Q-TOF/MS (Agilent Technologies 6530, ABD)** sistemi kullanılarak analiz edilmiştir. Kromatografik ayırım **C18 ters faz kolonu (2.1 × 100 mm, 2.5 µm)** üzerinde gerçekleştirilmiş olup mobil faz olarak %0.1 formik asit içeren LC–MS dereceli su (A fazı) ve %0.1 formik asit içeren LC–MS dereceli asetonitril (B fazı) kullanılmıştır. Akış hızı **0.3 mL/dk**, enjeksiyon hacmi **10 µL**, kolon sıcaklığı **35 °C** olarak ayarlanmıştır ve her bir numune için analiz süresi **20 dakika** olarak uygulanmıştır.

Kütle spektrometresi negatif iyonizasyon modunda çalıştırılmış; Q-TOF dedektörü **75–1200 m/z** aralığında yüksek çözünürlüklü tarama yapacak şekilde optimize edilmiştir. Cihaz performansını izlemek ve analizlerin tekrarlanabilirliğini sağlamak amacıyla her altı enjeksiyonda bir QC örneği enjekte edilmiştir.

3.8.3. LC-MS Verilerinin İşlenmesi

LC-MS analizlerinden elde edilen ham veriler, metabolomik işlem adımlarına özgü açık kaynak kodlu **MZmine** yazılımı ile analiz edilmiştir. Veri işleme süreci; pik tespiti, gürültü filtreleme, pik dekonvolüsyonu, m/z ve alıkonma zamanına göre hizalama, eksik değer yönetimi ve normalizasyon aşamalarını içermiştir. Ham veriler .d formatından .mzML formatına dönüştürülmüş ve ardından tanımlı algoritmalar kullanılarak sinyalden gerçek metabolit pikleri ayrıştırılmıştır.

Yöntemin validasyonu için her analiz serisine kör çözelti enjeksiyonu eklenmiş; bu enjeksiyonlarla cihaz kaynaklı sinyal, art alan ve kontaminasyon kontrolü yapılmıştır. Kör enjeksiyonlara ait pik alanlarının ortalaması, QC numunelerinin pik alanı ortalamasına bölünmüş; ≥ 3 değerine sahip pikler cihaz kaynaklı gürültü olarak tanımlanarak veri setinden çıkarılmıştır.

Normalizasyon adımında, her bir metabolit pik şiddeti kendi numunesinin toplam pik şiddeti ortalamasına bölünerek düzeltilmiştir. Böylece örnek hazırlama farklılıkları, matriks etkileri ve cihaz dalgalanmaları minimize edilmiştir.

Normalizasyon sonrası kalan piklerin grup ortalamaları karşılaştırılarak değişim katsayıları (fold change, FC) hesaplanmıştır. $FC \geq 1.5$ olan metabolik özellikler keşifsel aday özellikler olarak önceliklendirilmiştir. Analitik tekrarlanabilirliği değerlendirmek için QC numunelerinde hesaplanan bağıl standart sapma (RSD) değerleri incelenmiş; **RSD $\leq$ %30 veya %50** kriterlerini sağlayan metabolitler analize dahil edilmiştir.

3.9. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları çarpıklık ve basıklık (Skewness ve Kurtosis) katsayıları, Kolmogorov Smirnov testi ve Histogram ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığını belirlemek amacıyla ise Post-Hoc Dunn's testler yapılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin çoklu grup karşılaştırmalarında tek yönlü ANOVA kullanılmış; varyans homojenliği sağlandığında Tukey, sağlanmadığında Games-Howell post-hoc testleri uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare/Fisher exact analizi ile incelenmiştir. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 6: Hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin sıklık ve yüzde değerleri

Parametreler	Frekans	Yüzde
Grup		
Kontrol	37	23,1
Prediyabet	31	19,4
Diyabet	48	30,0
Hafif-orta NPDR	20	12,5
Şiddetli NPDR	24	15,0
Cinsiyet		
Erkek	68	42,5
Kadın	92	57,5
İnsülin		
OAD sadece oral anti diyabetik	61	38,1
İnsülin enjeksiyonu + OAD	26	16,3
Anti-diyabetik yok	73	45,6
ORM		
Emetrop	43	26,9
Miyop (-)	30	18,8
Hipermetrop (+)	87	54,4
Taraf		
Sağ	79	49,4
Sol	81	50,6

OAD: Oral Antidiyabetik, NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati, ORM: Refraksiyon Kusuru

Çalışmaya 160 hastanın toplam 160 göz dahil edilmiştir. Grupların dağılımı incelendiğinde olguların %23,1'inin kontrol, %19,4'ünün pre-diyabet, %30,0'ının diyabet, %12,5'inin hafif-orta NPDR ve %15,0'ının şiddetli NPDR grubunda yer aldığı görülmüştür.

Cinsiyete göre dağılımda, katılımcıların %57,5'ini kadınlar, %42,5'ini ise erkekler oluşturmaktadır. Diyabet tedavisi açısından bakıldığında, olguların %38,1'i yalnızca oral antidiyabetik (OAD) kullanmakta, %16,3'ü insülin + OAD tedavisi almaktadır. Katılımcıların %45,6'sının herhangi bir antidiyabetik tedavi kullanmadığı belirlenmiştir.

Refraksiyon kusurlarına göre değerlendirildiğinde hastaların %26,9'u emetrop, %18,8'i miyop ve %54,4'ü hipermetrop olarak sınıflandırılmıştır. Göz tarafı dağılımı ise birbirine yakın olup, gözlerin %49,4'ü sağ, %50,6'sı sol taraftır.

Tablo 7: Gruplara göre sosyodemografik ve medikal verilerin sıklık ve yüzde değerleri

	Kontrol		Prediyabet		Diyabet		Hafif-orta NPDR		Şiddetli NPDR		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet											,056
Erkek	12	32,40	8	25,80	24	50,00	12	60,00	12	50,00	
Kadın	25	67,60	23	74,20	24	50,00	8	40,00	12	50,00	
İnsülin											-
OAD sadece oral anti diyabetik	0	0,00	2	6,5	40	83,3	8	40,00	11	45,8	
İnsülin enjeksiyonu + OAD	0	0,00	0	0,00	3	6,3	10	50,00	13	54,2	
Kullanmıyor	37	100,0	29	93,5	5	10,4	2	10,00	0	0,0	
ORM											-
Emetrop	15	40,50	12	38,70	11	22,90	3	15,00	2	8,30	
Miyop (-)	10	27,00	5	16,10	9	18,80	4	20,00	2	8,30	
Hipermetrop (+)	12	32,40	14	45,20	28	58,30	13	65,00	20	83,30	
Taraf											,991
Sağ	18	48,60	15	48,40	23	47,90	10	50,00	13	54,20	
Sol	19	51,40	16	51,60	25	52,10	10	50,00	11	45,80	

OAD: Oral Antidiyabetik, NPDR: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati, ORM: Refraksiyon Kusuru

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak sınırda farklılık izlenmiştir ($p=0,056$). Erkek oranı kontrol grubunda %32,4 iken şiddetli NPDR grubunda %50,0 olarak belirlenmiştir. Antidiyabetik tedavi ve refraksiyon kusuru dağılımları, grupların tanım gereği farklı klinik özellikler taşımasıyla uyumlu olarak gruplara göre değişkenlik göstermiştir (Tablo 7). Göz tarafı dağılımı tüm gruplarda benzer olup sağ ve sol göz oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,991$). Bazı kategorilerde yapısal sıfırlar bulunduğu (örn. kontrol grubunda antidiyabetik tedavi kullanımı), ilgili değişkenlerde çıkarımsal karşılaştırma yapılmamış ve bulgular tanımlayıcı olarak sunulmuştur.

Tablo 8: Hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri

	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Maks.)
Yaş (yıl)	55.35 $\pm$ 5.85	55 (40 - 69)
Boy (cm)	164,71 $\pm$ 8,46	163 (150 - 190)
Kilo (kg)	79,26 $\pm$ 12,23	79 (43 - 120)
VKİ	29,25 $\pm$ 4,52	28,47 (19,14 - 43,51)
DM süresi (yıl)	12,67 $\pm$ 9,03	10 (1 - 50)
P/y sigara	25,3 $\pm$ 14,29	20 (4 - 80)
Ht süresi (yıl)	10,33 $\pm$ 7,64	10 (1 - 30)
Sistolik kan basıncı (mmhg)	125,88 $\pm$ 11,53	122,5 (100 - 160)
Diastolik kan basıncı (mmhg)	73,93 $\pm$ 10,6	70 (60 - 90)

Çalışmaya dahil edilen olguların medikal ve sosyodemografik özelliklerine ait sürekli değişkenlerin ortalama, standart sapma, medyan ve minimum–maksimum değerleri Tablo 8’de sunulmuştur. Katılımcıların yaş ortalaması 55.35 $\pm$ 5.85 yıl olup medyan değer 55 olarak belirlenmiştir (40–69 yıl). Boy ortalaması 164,71 $\pm$ 8,46 cm, kilo ortalaması 79,26 $\pm$ 12,23 kg ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 29,25 $\pm$ 4,52 kg/m²’dir.

DM süresi 12,67 $\pm$ 9,03 yıl olup medyan süre 10 yıl (1–50 yıl) olarak hesaplanmıştır.

Paket/yıl sigara tüketimi ortalaması 25,3 $\pm$ 14,29 (medyan 20; 4–80), hipertansiyon süresi ise 10,33 $\pm$ 7,64 yıl (medyan 10; 1–30 yıl) olarak belirlenmiştir.

Sistolik kan basıncı ortalaması 125,88 $\pm$ 11,53 mmHg (100–160 mmHg), diastolik kan basıncı ise 73,93 $\pm$ 10,60 mmHg (60–90 mmHg) olarak ölçülmüştür.

DM süresi yalnızca tip 2 DM tanılı olgularda; HT süresi yalnız HT tanılı olgularda; paket/yıl yalnız sigara içenlerde (veya hiç içmeyenlere 0 atanarak) hesaplanmıştır.

Tablo 9: Hastaların göz ölçüm parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri

	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Maks.)
EİDGK (desimal değer)	0,91 $\pm$ 0,16	1 (0,4 - 1)
GİB (mmhg)	16,15 $\pm$ 3,07	16 (10 - 23)
ACD (mm)	3,2 $\pm$ 0,41	3,17 (2,01 - 4,79)
AL (mm)	23,1 $\pm$ 0,75	23,12 (20,69 - 24,67)
Pakimetri (µm)	523,89 $\pm$ 34,69	526 (440 - 616)

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği; GİB: Göz İçi Basıncı; ACD: Anterior Chamber Depth (Ön Kamara Derinliği); AL: Axial Length (Aksiyel Uzunluk); Pakimetri: Santral Kornea Kalınlığı.

Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) $0,91 \pm 0,16$ olup medyan değer 1,0 olarak saptanmıştır (0,4–1,0). Ortalama GİB $16,15 \pm 3,07$ mmHg olup medyan değer 16 mmHg'dir (10–23 mmHg).

Ön kamara derinliği (ACD) ortalaması $3,20 \pm 0,41$ mm, medyanı ise 3,17 mm (2,01–4,79 mm) olarak belirlenmiştir. Aksiyel uzunluk (AL) değeri $23,10 \pm 0,75$ mm olup medyan değer 23,12 mm'dir (20,69–24,67 mm). Ortalama santral kornea kalınlığı (pakimetri) $523,89 \pm 34,69$ µm olup medyan değer 526 µm olarak ölçülmüştür (440–616 µm).

Tablo 10: Hastaların kan biyokimya ve idrar biyokimya parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri

	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Maks.)
Açlık Kan Glikozu (mg/dL)	$143,03 \pm 57,59$	125 (77 - 377)
HbA1c % (yüzde)	$7,35 \pm 1,98$	6,7 (4,7 - 14,7)
LDL kolesterol (mg/dL)	$118,8 \pm 30,88$	118 (27 - 230)
HDL kolesterol (mg/dL)	$46,24 \pm 9,89$	46 (25 - 81)
Trigliserit (mg/dL)	$160,25 \pm 83,52$	141,5 (45 - 455)
Total kolesterol (mg/dL)	$197,87 \pm 42,2$	202,5 (70 - 333)
Üre (mg/dL)	$32,11 \pm 10,91$	30,62 (15,17 - 84,00)
Kreatinin (mg/dL)	$0,77 \pm 0,21$	0,75 (0,28 - 1,69)
CRP (mg/L)	$4,67 \pm 3,88$	3,15 (0,8 - 21,5)
eGFR (CKD-EPI) (mL/dk/1.73 m ²)	$93,92 \pm 16,57$	96,5 (42 - 127)
Mikroalbuminüri (mg/L)	$44,68 \pm 63,21$	20,15 (0,29 - 307)
Albümin/kreatinin oranı (ACR) (mg/g)	$46,35 \pm 72,44$	20,91 (0,26 - 415,18)
Mikroproteinüri (mg/L)	$22,63 \pm 40,01$	12,38 (2,1 - 404,7)
İdrar kreatinin (mg/dL)	$119,85 \pm 67,89$	106 (13 - 378)
Ürik asit (mg/dL)	$5,25 \pm 1,35$	5,10 (2,70 - 10,70)
İdrar glukoz (g/L)	$0,66 \pm 1,11$	0 (0 - 3)

HbA1c: Hemoglobin A1c; LDL: Low-Density Lipoprotein; HDL: High-Density Lipoprotein; CRP: C-Reaktif Protein; eGFR (CKD-EPI): Glomerüler Filtrasyon Hızı;

Hastalarımızın kan biyokimya ve idrar biyokimya parametrelerine ait ortalama, standart sapma, medyan ve minimum–maksimum değerleri Tablo 10’da sunulmuştur. Açlık kan glukozu ortalaması $143,03 \pm 57,59$ mg/dL olup medyan değer 125 mg/dL’dir (77–377 mg/dL). HbA1c düzeyi ortalama $7,35 \pm 1,98\%$ olup medyan $6,7\%$ ’dir (4,7–14,7). Lipid parametreleri incelendiğinde LDL kolesterol $118,8 \pm 30,88$ mg/dL, HDL kolesterol $46,24 \pm 9,89$ mg/dL, trigliserid $160,25 \pm 83,52$ mg/dL ve total kolesterol $197,87 \pm 42,20$ mg/dL olarak bulunmuştur.

Üre düzeyi ortalama $32,11 \pm 10,91$ mg/dL olup medyan 30,62 mg/dL'dir (15,17–84,00). Kreatinin düzeyi $0,77 \pm 0,21$ mg/dL, medyan 0,75 mg/dL (0,28–1,69) olarak belirlenmiştir. CRP ortalaması $4,67 \pm 3,88$ mg/L, medyan 3,15 mg/L'dir (0,8–21,5). eGFR (CKD-EPI) ortalaması $93,92 \pm 16,57$ mL/dk/1,73 m² olup medyan 96,5'tir (42–127). İdrar biyokimyası değerlendirildiğinde mikroalbüminüri ortalaması $44,68 \pm 63,21$ mg/L, medyan 20,15 mg/L'dir (0,29–307). Albümin/kreatinin oranı $46,35 \pm 72,44$ mg/g, medyan 20,91 mg/g'dir (0,26–415,18). Mikroproteinüri $22,63 \pm 40,01$ mg/L, medyan 12,38 mg/L'dir (2,1–404,7). İdrar kreatinini ortalaması $119,85 \pm 67,89$ mg/dL olup medyan 106 mg/dL'dir (13–378). Serum ürik asit düzeyi ortalama $5,25 \pm 1,35$ mg/dL, medyan 5,10 mg/dL'dir (2,70–10,70). İdrar glukozu ortalama $0,66 \pm 1,11$ g/L olup medyan 0 g/L'dir (0–3).

Tablo 11: Hastaları Optik sinir OCT ve OCT anjiyografi parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri

	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Maks.)
Süperior Rim Thickness (μm)	$121,26 \pm 16,34$	121 (68 - 169)
Temporal Rim Thickness (μm)	$74,38 \pm 11,96$	73 (46 - 104)
İnferior Rim Thickness (μm)	$128,57 \pm 18,33$	129 (80 - 169)
Nazal Rim Thickness (μm)	$72,37 \pm 11,98$	73 (43 - 106)
SCP Superior VD (%)	$54,12 \pm 3,3$	55 (42 - 62)
SCP Temporal VD (%)	$51,94 \pm 3,42$	52 (37 - 58)
SCP Inferior VD (%)	$53,74 \pm 3,7$	54,5 (38 - 63)
SCP Nasal VD (%)	$52,52 \pm 3,11$	53 (43 - 59)
RPC Superior VD (%)	$55,03 \pm 5,96$	56,5 (40 - 69)
RPC Temporal VD (%)	$53,54 \pm 4,49$	54 (39 - 64)
RPC Inferior VD (%)	$55,04 \pm 4,82$	56 (39 - 65)
RPC Nasal VD (%)	$54,01 \pm 5,22$	55 (41 - 66)

RPC: Radial Peripapillary Capillary (Optik sinir çevresindeki radyal peripapiller kapiller ağ) VD: Vessel Density (%) SCP: Superficial Capillary Plexus(Retinanın yüzeyel kapiller plexusu)

Optik sinir rim kalınlık ölçümleri incelendiğinde superior rim kalınlığı ortalama $121,26 \pm 16,34$ μ m (medyan 121; 68–169 μ m), temporal rim kalınlığı $74,38 \pm 11,96$ μ m (medyan 73; 46–104 μ m), inferior rim kalınlığı $128,57 \pm 18,33$ μ m (medyan 129; 80–169 μ m) ve nazal rim kalınlığı $72,37 \pm 11,98$ μ m (medyan 73; 43–106 μ m) olarak ölçülmüştür.

SCP damar yoğunluğu değerlendirildiğinde, superior bölgenin ortalama $54,12 \pm 3,30\%$ (medyan 55; 42–62%), temporal bölgenin $51,94 \pm 3,42\%$ (medyan 52; 37–58%), inferior

bölgenin $53,74 \pm 3,70\%$ (medyan 54,5; 38–63%) ve nazal bölgenin $52,52 \pm 3,11\%$ (medyan 53; 43–59%) damar yoğunluğuna sahip olduğu belirlenmiştir.

Radial Peripapillary Capillary (RPC) damar yoğunluğu ölçümlerinde superior bölgenin ortalaması $55,03 \pm 5,96\%$ (medyan 56,5; 40–69%), temporal bölgenin $53,54 \pm 4,49\%$ (medyan 54; 39–64%), inferior bölgenin $55,04 \pm 4,82\%$ (medyan 56; 39–65%) ve nazal bölgenin $54,01 \pm 5,22\%$ (medyan 55; 41–66%) olarak kaydedilmiştir.

Tablo 12: Makula bölgesi OCT ve OCT anjiyografi özelliklerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri

	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Maks.)
Central Macular Thickness (μm)	$271,43 \pm 47$	264 (214 - 669)
Superior Macular Thickness (μm)	$345,63 \pm 25,41$	344,5 (227 - 487)
Temporal Macular Thickness (μm)	$336,23 \pm 26,68$	336 (225 - 513)
Inferior Macular Thickness (μm)	$341,26 \pm 23,34$	341 (242 - 449)
Nasal Macular Thickness (μm)	$336,16 \pm 32,94$	336 (110 - 521)
GCC Superior-Temporal Thickness (μm)	$106,47 \pm 17,46$	105 (68 - 220)
GCC Inferior-Temporal Thickness (μm)	$106,05 \pm 15,76$	105 (60 - 220)
GCC Superior-Nasal Thickness (μm)	$105,43 \pm 16,71$	105 (60 - 240)
GCC Inferior-Nasal Thickness (μm)	$105,73 \pm 16,46$	105 (65 - 230)
FAZ Area (mm^2)	$0,36 \pm 0,06$	0,35 (0,21 - 0,59)
FAZ Perimeter (mm)	$2,92 \pm 0,43$	2,88 (2,16 - 3,93)
FAZ Circularity (unitless)	$0,5 \pm 0,07$	0,5 (0,3 - 0,66)
SCP parafovea superior VD (%)	$31,61 \pm 4,7$	32 (16 - 42)
SCP parafovea temporal VD (%)	$31,23 \pm 5,34$	32 (14 - 44)
SCP parafovea inferior VD (%)	$32,62 \pm 4,46$	33,5 (15 - 44)
SCP parafovea nazal VD (%)	$31,46 \pm 5,19$	32 (13 - 45)
SCP perifovea superior VD (%)	$49,8 \pm 6,24$	51 (28 - 59)
SCP perifovea temporal VD (%)	$49,87 \pm 5,57$	51 (28 - 59)
SCP perifovea inferior VD (%)	$50,86 \pm 5,43$	52 (30 - 59)
SCP perifovea nazal VD (%)	$49,64 \pm 6,38$	51 (24 - 59)
DCP parafovea superior VD (%)	$30,34 \pm 5,25$	31 (15 - 44)
DCP parafovea temporal VD (%)	$29,96 \pm 5,17$	30 (13 - 44)
DCP parafovea inferior VD (%)	$30,76 \pm 5,66$	32 (12 - 45)
DCP parafovea nazal VD (%)	$29,81 \pm 5,97$	30 (12 - 52)
DCP perifovea superior VD (%)	$48,12 \pm 9,22$	51 (9 - 59)
DCP perifovea temporal VD (%)	$47,79 \pm 8,17$	50 (24 - 58)
DCP perifovea inferior VD (%)	$48,21 \pm 7,91$	50 (24 - 59)
DCP perifovea nazal VD (%)	$48,66 \pm 9,09$	51,5 (20 - 59)

GCC: Ganglion Cell Complex — Ganglion hücre kompleksi SCP: Superficial Capillary Plexus — Yüzeysel kapiller pleksus DCP: Deep Capillary Plexus — Derin kapiller pleksus VD: Vessel Density — Damar yoğunluğu (%) FAZ: Foveal Avascular Zone — Foveal avasküler zon

Merkez makula kalınlığı ortalama $271,43 \pm 47$ μm olup medyan değer 264 μm olarak belirlenmiştir (214–669 μm). Sektörel makula kalınlıkları incelendiğinde superior, temporal, inferior ve nazal bölgelerde sırasıyla $345,63 \pm 25,41$ μm , $336,23 \pm 26,68$ μm , $341,26 \pm 23,34$ μm ve $336,16 \pm 32,94$ μm değerleri elde edilmiştir.

GCC kalınlıkları değerlendirildiğinde superior-temporal bölge ortalaması $106,47 \pm 17,46$ μm , inferior-temporal bölge ortalaması $106,05 \pm 15,76$ μm , superior-nasal bölge ortalaması $105,43 \pm 16,71$ μm ve inferior-nasal ortalaması $105,73 \pm 16,46$ μm olarak saptanmıştır.

FAZ ölçümlerinde FAZ alanı ortalama $0,36 \pm 0,06$ mm^2 , FAZ çevresi $2,92 \pm 0,43$ mm ve FAZ circularity değeri $0,50 \pm 0,07$ olarak kaydedilmiştir.

SCP parafoveal damar yoğunlukları superior, temporal, inferior ve nazal bölgelerde sırasıyla $31,61 \pm 4,70\%$, $31,23 \pm 5,34\%$, $32,62 \pm 4,46\%$ ve $31,46 \pm 5,19\%$ olarak bulunmuştur. SCP perifoveal damar yoğunluğu ise ilgili bölgelerde $49,80 \pm 6,24\%$, $49,87 \pm 5,57\%$, $50,86 \pm 5,43\%$ ve $49,64 \pm 6,38\%$ olarak ölçölmüştür.

DCP parafoveal damar yoğunlukları superior, temporal, inferior ve nazal bölgelerde sırasıyla $30,34 \pm 5,25\%$, $29,96 \pm 5,17\%$, $30,76 \pm 5,66\%$ ve $29,81 \pm 5,97\%$ olarak hesaplanmıştır. DCP perifoveal damar yoğunlukları ise sırasıyla $48,12 \pm 9,22\%$, $47,79 \pm 8,17\%$, $48,21 \pm 7,91\%$ ve $48,66 \pm 9,09\%$ şeklinde bulunmuştur.

Tablo 13: Hastaların UKPDS Kardiyovasköler Risk Oranlarının ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri

Parametre	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min. - Maks.)
CHD Riski (%)	$17,68 \pm 14,82$	12,9 (0,5 - 76,4)
Fatal chd Riski (%)	$12,33 \pm 13,26$	7,75 (0,1 - 74,6)
Stroke Riski (%)	$10,18 \pm 13,84$	4,65 (0,3 - 98,8)
Fatal stroke Riski (%)	$1,4 \pm 1,91$	0,6 (0,1 - 13,3)

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study – İngiltere Diyabet Prospektif Çalışması CHD: Coronary Heart Disease – Koroner Kalp Hastalığı Fatal CHD: Ölümcöl koroner kalp hastalığı riski Stroke: İnme riski Fatal Stroke: Ölümcöl inme riski

Koroner kalp hastalığı (CHD) riski ortalama $17,68 \pm 14,82\%$ olup medyan değer 12,9% (0,5–76,4%) olarak belirlenmiştir. Fatal CHD riski ortalama $12,33 \pm 13,26\%$, medyan 7,75% (0,1–74,6%) olarak hesaplanmıştır.

İnme (stroke) riski ortalama $10,18 \pm 13,84\%$ olup medyan değer $4,65\%$ ($0,3-98,8\%$) olarak kaydedilmiştir. Fatal inme riski ise ortalama $1,40 \pm 1,91\%$, medyan $0,6\%$ ($0,1-13,3\%$) şeklinde bulunmuştur

Tablo 14: Hastaların sosyodemografik özelliklerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol ¹		Prediyabet ²		Diyabet ³		Hafif-orta NPDR ⁴		Şiddetli NPDR ⁵		p	Post-hoc
	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min.-Maks.)		
Yaş (yıl)	53,27 $\pm$ 5,49	54 (40-64)	53,13 $\pm$ 5,63	55 (45-65)	56,15 $\pm$ 5,15	56 (44-66)	55,30 $\pm$ 5,59	54,5 (44-65)	55,46 $\pm$ 4,54	55 (48-63)	0,057	
Boy (cm)	165,24 $\pm$ 9,81	163 (152-190)	161,71 $\pm$ 6,78	162 (150-175)	165,08 $\pm$ 8,37	164,5 (150-182)	166,75 $\pm$ 9,68	164,5 (155-185)	165,29 $\pm$ 6,87	166,5 (151-175)	0,353	
Kilo (kg)	77,41 $\pm$ 10,46	75 (59-110)	81,42 $\pm$ 12,73	84 (58-105)	79,52 $\pm$ 13,14	79 (43-120)	76,55 $\pm$ 10,36	75 (53-96)	81,04 $\pm$ 13,74	81 (61-117)	0,56	
VKİ	28,74 $\pm$ 4,34	27,34 (22,86-43,51)	31,16 $\pm$ 5,01	31,11 (22,66-43,11)	28,85 $\pm$ 4,12	28,01 (19,14-41,02)	27,68 $\pm$ 4,15	27,34 (20,96-35,38)	29,69 $\pm$ 4,68	29,16 (21,75-42,98)	0,07	
DM süresi (yıl)	0 $\pm$	0 (-)	3 $\pm$ 1,67	3 (1-6)	8,85 $\pm$ 5,86	7 (1-20)	20 $\pm$ 9,9	16,5 (8-50)	16,46 $\pm$ 8,62	15 (4-40)	<,001	(4>3; 5>3; 4=5)
P/y sigara	18,33 $\pm$ 8,16	20 (5-30)	22 $\pm$ 7,87	20 (10-40)	26,57 $\pm$ 16,8	20 (10-80)	27 $\pm$ 18,43	20 (4-60)	30,63 $\pm$ 14,25	30 (10-55)	0,544	
Ht süresi (yıl)	7 $\pm$	7 (7-7)	5,75 $\pm$ 4,27	4 (3-12)	10,87 $\pm$ 7,65	10 (1-25)	11,75 $\pm$ 8,65	8,5 (2-25)	10,17 $\pm$ 8,31	10 (1-30)	0,769	
Sistolik kan basıncı (mmhg)	121,08 $\pm$ 8,43	120 (110-150)	122,1 $\pm$ 11,09	120 (100-140)	127,08 $\pm$ 10,86	130 (100-150)	129,25 $\pm$ 11,95	130 (110-160)	132,92 $\pm$ 12,93	130 (110-160)	<,001	5>1
Diyastolik kan basıncı (mmhg)	72,3 $\pm$ 7,51	70 (60-90)	71,55 $\pm$ 13,75	70 (60-90)	75,83 $\pm$ 7,02	80 (60-90)	74 $\pm$ 16,98	75 (60-90)	75,63 $\pm$ 9,01	80 (60-90)	0,129	

Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, sınırda bir eğilim izlenmiştir ($p=0,057$). Boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,353$; $p=0,560$; $p=0,070$). Diyabet süresi (yıl) değişkeni, kontrol ve prediyabet gruplarında kavramsal olarak tanımlı olmadığından istatistiksel karşılaştırmaya dahil edilmemiş; analizler yalnızca diyabet spektrumundaki gruplar arasında gerçekleştirilmiştir (diyabet, hafif-orta nonproliferatif diyabetik retinopati, şiddetli nonproliferatif diyabetik retinopati). Diyabet süresi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (Kruskal-Wallis, $p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda, hem hafif-orta nonproliferatif diyabetik retinopati hem de şiddetli nonproliferatif diyabetik retinopati grubunda diyabet süresi diyabet grubuna göre daha yüksek bulunmuş; iki nonproliferatif diyabetik retinopati grubu arasında ise anlamlı fark izlenmemiştir. Paket/yıl sigara tüketimi ve hipertansiyon

süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,544$ ve $p=0,769$). Sistolik kan basıncı gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmuş ($p<0,001$) ve post-hoc analize göre şiddetli NPDR grubunda sistolik kan basıncı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır ($5>1$). Diyastolik kan basıncı açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,129$).

Tablo 15: Hastaların göz ölçüm parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol ¹		Prediyabet ²		Diyabet ³		Hafif-orta NPDR ⁴		Şiddetli NPDR ⁵		p	Post-hoc
	Ort. ± SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.-Maks.)		
EİDGK (desimal değer)	1 ± 0,02	1 (0,9 - 1)	1 ± 0,02	1 (0,9 - 1)	0,96 ± 0,07	1 (0,8 - 1)	0,84 ± 0,14	0,9 (0,4 - 1)	0,63 ± 0,15	0,6 (0,4 - 1)	<,001	1,2>5
GİB (mmhg)	15,7 ± 2,95	16 (10 - 22)	15,71 ± 2,81	16 (10 - 21)	16,54 ± 3,17	17 (10 - 23)	16,15 ± 3,39	16,5 (10 - 22)	16,63 ± 3,16	17 (11 - 23)	0,617	
ACD (mm)	3,35 ± 0,33	3,28 (2,82 - 4,01)	3,24 ± 0,34	3,17 (2,66 - 4,08)	3,11 ± 0,36	3,11 (2,01 - 4,03)	3,21 ± 0,59	3,07 (2,67 - 4,73)	3,15 ± 0,48	3,03 (2,42 - 4,79)	0,04	1 > 5
AL (mm)	23,2 ± 0,66	23,18 (21,8 - 24,5)	22,98 ± 0,75	23,05 (20,69 - 24,49)	23,05 ± 0,78	23,1 (21,2 - 24,32)	23,01 ± 0,93	23,09 (21,33 - 24,67)	23,25 ± 0,67	23,13 (21,73 - 24,54)	0,723	
Pakimetri (µm)	522,62 ± 27,98	520 (460 - 594)	520,19 ± 35,82	518 (449 - 597)	520,56 ± 36,46	524,5 (446 - 591)	524,55 ± 32,74	529 (470 - 600)	536,71 ± 40	540,5 (440 - 616)	0,289	

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği; GİB: Göz İçi Basıncı; ACD: Anterior Chamber Depth (Ön Kamara Derinliği); AL: Axial Length (Aksiyel Uzunluk); Pakimetri: Santral Kornea Kalınlığı.

Göz ölçüm parametrelerinin gruplar arasındaki karşılaştırması Tablo 15’te sunulmuştur. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Post-hoc analizde şiddetli NPDR grubunda EİDGK’nin kontrol ve prediyabet gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($1,2>5$). GİB değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,617$). ACD gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,040$) ve post-hoc analize göre kontrol grubunda ACD’nin şiddetli NPDR grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($1>5$). Aksiyel uzunluk (AL) ve santral kornea kalınlığı (pakimetri) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,723$ ve $p=0,289$).

Tablo 16: Hastaların kan biyokimya parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol ¹		Prediyabet ²		Diyabet ³		Hafif-orta NPDR ⁴		Şiddetli NPDR ⁵		p	Post-hoc
	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)		
Açlık Kan Glikozu (mg/dL)	97,41 ± 8,36	97 (82 - 125)	113,65 ± 12,08	109 (90 - 141)	149,34 ± 44,91	140 (77 - 273)	217,2 ± 78,61	205 (115 - 377)	177,13 ± 52,49	178,5 (85 - 306)	<0,01	1 < 4
HbA1c % (yüzde)	5,62 ± 0,4	5,5 (4,7 - 6,7)	6,09 ± 0,49	6 (5,4 - 8)	8,13 ± 1,83	7,5 (5,7 - 14,7)	9,08 ± 2,2	9 (6 - 12,4)	8,63 ± 1,78	8,35 (5,6 - 12,7)	<0,01	1 < 4
LDL kolesterol (mg/dL)	128,19 ± 21,39	128 (87 - 170)	120,23 ± 27,88	118,5 (69 - 168)	120 ± 35,1	119 (56 - 230)	114,6 ± 34,01	120 (27 - 160)	103,67 ± 31,47	98,5 (63 - 188)	0,033	2,3 > 5
HDL kolesterol (mg/dL)	48,62 ± 9,93	47 (29 - 76)	46 ± 10,03	45,5 (27 - 65)	46,96 ± 10,6	47 (30 - 81)	46,51 ± 6,88	46 (37 - 62)	41,26 ± 9,34	42,6 (25 - 56)	0,153	
Trigliserit (mg/dL)	129,51 ± 84,51	106 (59 - 390)	198,27 ± 108,43	166 (50 - 455)	163,94 ± 71,33	152 (56 - 360)	148,9 ± 66,07	132,5 (45 - 299)	162,38 ± 65,4	145,5 (69 - 307)	0,004	1 < 2
Total kolesterol (mg/dL)	203,05 ± 37,62	204 (70 - 262)	207,4 ± 39,03	207,5 (121 - 285)	204,34 ± 41,44	210 (119 - 333)	188,05 ± 38,9	194 (97 - 247)	173,5 ± 48,83	175 (92 - 279)	0,017	
Üre (mg/dL)	27,11± 6,93	28,08 (16,94 - 49,46)	29,94± 9,19	29,45(18,26 - 48,88)	31,36 ± 8,69	31,79 (15,17 - 52,34)	35,13 ± 12,79	34,08 (22,16 - 71,6)	40,14 ± 16,07	38,79 (15,92 - 84)	<0,01	5>1
Ürik asit (mg/dL)	5,07 ± 1,24	5,20 (3,00 - 8,80)	5,27 ± 1,37	5,00 (2,80 - 8,70)	5,32 ± 1,52	5,40 (2,70 - 9,90)	4,85 ± 0,81	4,85 (3,50 - 6,60)	5,69 ± 1,45	5,55 (3,70 - 10,70)	0,279	
Kreatinin (mg/dL)	0,71 ± 0,18	0,69 (0,35 - 1,11)	0,71 ± 0,15	0,66 (0,49 - 1,01)	0,76 ± 0,17	0,73 (0,46 - 1,17)	0,81 ± 0,28	0,8 (0,28 - 1,59)	0,91 ± 0,26	0,85 (0,54 - 1,69)	0,006	5>1,2
CRP (mg/L)	4,36 ± 3,86	2,7 (0,9 - 16,2)	5,16 ± 3,1	4,25 (0,9 - 14,2)	4,73 ± 4,16	2,6 (1 - 14,7)	4,38 ± 3,47	3,38 (0,8 - 15,8)	4,63 ± 4,69	3,05 (1 - 21,5)	0,045	2>1
GFR (CKD-EPI) (mL/dk/1.73 m²)	102,27 ± 12,93	105 (64 - 123)	99,17 ± 11,47	100 (72 - 122)	93,43 ± 15,77	97 (61 - 119)	89 ± 18,17	89 (42 - 127)	79,54 ± 17,07	78,5 (53 - 119)	<0,01	1 > 4,5

HbA1c: Hemoglobin A1c; LDL: Low-Density Lipoprotein; HDL: High-Density Lipoprotein; CRP: C-Reaktif Protein; GFR (CKD-EPI): Glomerüler Filtrasyon Hızı;

Gruplar arasında kan biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 16’da gösterilmiştir. Açlık kan glikozu düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p<0,01). Post-hoc analizde hafif-orta NPDR grubunda açlık glikozu düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (1<4). HbA1c değerleri de gruplar arasında anlamlı

farklılık göstermiştir ($p<0,01$) ve post-hoc analizde hafif-orta NPDR grubunda HbA1c düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($1<4$).

Lipid parametreleri incelendiğinde LDL kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,033$). Post-hoc analizine göre prediyabet ve diyabet gruplarında LDL düzeyleri şiddetli NPDR grubuna kıyasla daha yüksektir ($2,3>5$). HDL kolesterol düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,153$). Trigliserit düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,004$) ve post-hoc analizde prediyabet grubunda trigliserit düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($1<2$). Total kolesterol düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,017$); ancak post-hoc analizde anlamlı ikili karşılaştırma belirtilmemiştir.

Böbrek fonksiyon göstergeleri değerlendirildiğinde üre düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,01$) ve post-hoc analizde şiddetli NPDR grubunda üre düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($5>1$). Kreatinin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,006$); post-hoc analizde şiddetli NPDR grubunda kreatinin düzeylerinin kontrol ve prediyabet gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($5>1,2$). eGFR (CKD-EPI) değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,01$) ve post-hoc analizde kontrol grubunda eGFR değerlerinin hafif-orta NPDR ve şiddetli NPDR gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur ($1>4,5$). Ürik asit düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,279$).

CRP düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,045$). Post-hoc analizde prediyabet grubunda CRP düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($2>1$).

Tablo 17: Hastaların idrar biyokimya parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol ¹		Prediyabet ²		Diyabet ³		Hafif-orta NPDR ⁴		Şiddetli NPDR ⁵		p	Post-hoc
	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)		
Mikroalbuminüri (mg/L)	19,06 ± 13,41	18,01 (0,87 - 65,55)	32,9 ± 44,3	16,75 (1,46 - 156,31)	32,26 ± 37,85	20,15 (0,29 - 169,12)	88,69 ± 98,42	49,7 (7,29 - 307)	85,75 ± 92,77	35,3 (1,25 - 271,56)	0,001	4,5 > 1,2,3
Albumin/kreatinin oranı (ACR) (mg/g)	14,02 ± 8,79	11,72 (0,67 - 46,16)	20,92 ± 21,31	16,09 (1,66 - 100,85)	37,18 ± 46,23	20,96 (0,26 - 230,51)	98,1 ± 103,07	54,49 (10,77 - 415,18)	105,38 ± 117,51	54,05 (5,94 - 389,42)	<,001	4,5 > 1,2,3
Mikroproteinüri (mg/L)	11,75 ± 5,4	11,8 (3,4 - 27,1)	15,81 ± 13,41	11,65 (4,4 - 56)	25,88 ± 62,54	11,7 (2,1 - 404,7)	25,32 ± 28,07	18 (5 - 130,4)	38,67 ± 39,64	19,95 (3,9 - 132,6)	0,011	5 > 1,2
İdrar kreatinin (mg/dL)	156,34 ± 80,71	142 (44 - 378)	140,43 ± 76,81	123 (29 - 357)	97 ± 47,2	84,5 (13 - 253)	96,79 ± 56,84	83 (27 - 214)	102,96 ± 48,43	101 (15 - 213)	<,001	1 > 3,4,5
İdrar Ürik asit (mg/dL)	52,89 ± 23,7	53 (18 - 115)	51,5 ± 25,46	44 (17 - 117)	39,24 ± 19,8	35 (5 - 119)	40,11 ± 18,3	36 (10 - 65)	36,17 ± 15,27	35 (8 - 76)	0,004	5 < 1,2
İdrar glukoz (g/L)	0 ± 0	0 (0 - 0)	0,06 ± 0,25	0 (0 - 1)	0,96 ± 1,29	0 (0 - 3)	1,53 ± 1,26	2 (0 - 3)	1,17 ± 1,2	1 (0 - 3)	<,001	4, 5 > 2,1

Tablo 17’de idrar biyokimya parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması sunulmuştur.

Mikroalbuminüri düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,001) ve post-hoc analizde hafif-orta NPDR ile şiddetli NPDR gruplarında mikroalbuminüri düzeylerinin kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (4,5 > 1,2,3). Benzer şekilde albumin/kreatinin oranı (ACR) açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmiş (p<0,001) ve NPDR gruplarında ACR’nin kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (4,5 > 1,2,3).

Mikroproteinüri düzeyleri bakımından da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuş (p=0,011) ve post-hoc analizde şiddetli NPDR grubunda mikroproteinüri düzeylerinin kontrol ve prediyabet gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5 > 1,2). İdrar kreatinin düzeyleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı olup (p<0,001), kontrol grubunda idrar kreatinin düzeylerinin diyabet, hafif-orta NPDR ve şiddetli NPDR gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (1 > 3,4,5).

İdrar ürik asit düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,004) ve şiddetli NPDR grubunda idrar ürik asit düzeylerinin kontrol ve prediyabet gruplarına göre anlamlı

derecede daha düşük olduğu bulunmuştur ($5 < 1,2$). Ayrıca idrar glukoz düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmiş ($p < 0,001$) ve hafif-orta NPDR ile şiddetli NPDR gruplarında idrar glukoz düzeylerinin kontrol ve prediyabet gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($4,5 > 2,1$).

Tablo 18: Hastaların Optik sinir OCT ve OCT anjiyografi parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol ¹		Prediyabet ²		Diyabet ³		Hafif-orta NPDR ⁴		Şiddetli NPDR ⁵		p	Post-hoc
	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)		
Süperior Rim Thickness (µm)	125,7 ± 13,19	125 (106 - 151)	124,68 ± 13,24	126 (100 - 148)	120,04 ± 19,4	120 (74 - 169)	120,85 ± 16,63	119 (100 - 152)	112,63 ± 15,25	111,5 (68 - 140)	0,022	5 < 1,2
Temporal Rim Thickness (µm)	74,89 ± 10,46	72 (58 - 99)	77 ± 12,08	77 (54 - 104)	72,8 ± 12,08	73 (52 - 98)	76,7 ± 13,53	76 (54 - 100)	71,25 ± 12,2	71,5 (46 - 95)	0,421	
İnferior Rim Thickness (µm)	131,43 ± 16,03	128 (95 - 168)	140,81 ± 13,44	144 (102 - 169)	124,16 ± 20,54	129 (80 - 167)	127,6 ± 14,53	125,5 (108 - 162)	117,46 ± 16,65	118 (89 - 146)	<,001	5 < 1, 2
Nazal Rim Thickness (µm)	75,24 ± 13,95	73 (50 - 106)	72,03 ± 10,92	73 (43 - 94)	70,44 ± 13,46	70 (47 - 100)	72,15 ± 8,1	73,5 (60 - 86)	72,17 ± 9,59	73 (52 - 89)	0,654	
SCP Superior VD (%)	56,57 ± 1,89	57 (50 - 61)	56 ± 1,69	56 (51 - 58)	52,71 ± 2,66	52 (45 - 62)	52,1 ± 3,55	52 (46 - 58)	52,42 ± 3,97	53 (42 - 60)	<,001	3,4,5<1,2
SCP Temporal VD (%)	54,32 ± 2,2	54 (50 - 58)	52,77 ± 1,87	53 (48 - 57)	50,73 ± 2,89	50 (42 - 57)	50,9 ± 3,37	50 (45 - 57)	50,5 ± 5,1	51,5 (37 - 58)	<,001	1>3,4,5
SCP Inferior VD (%)	56,24 ± 1,83	56 (53 - 63)	55,97 ± 1,3	56 (54 - 59)	52,46 ± 3,27	53 (43 - 59)	53,1 ± 3,26	52,5 (46 - 60)	50,08 ± 4,71	51 (38 - 56)	<,001	5<1,2
SCP Nasal VD (%)	55,65 ± 1,81	55 (53 - 59)	53,77 ± 1,73	54 (49 - 58)	50,94 ± 2,35	51 (45 - 58)	50,15 ± 2,7	50 (46 - 56)	51,21 ± 3,31	51,5 (43 - 58)	<,001	4,5<1,2
RPC Superior VD (%)	60,05 ± 3,48	60 (49 - 68)	59,32 ± 2,57	59 (54 - 69)	54,23 ± 4,2	54 (46 - 62)	48,05 ± 4,17	48 (41 - 56)	49,17 ± 4,78	50 (40 - 59)	<,001	4 <1,2
RPC Temporal VD (%)	56,81 ± 2,91	57 (50 - 64)	56,97 ± 2,24	58 (52 - 61)	52,65 ± 3,28	52 (47 - 61)	51,25 ± 3,32	51,5 (43 - 57)	47,75 ± 3,79	48 (39 - 56)	<,001	5 <1,2
RPC Inferior VD (%)	58,81 ± 3,04	59 (50 - 65)	59 ± 2,14	59 (54 - 63)	53,5 ± 2,89	53,5 (46 - 58)	51,9 ± 4,78	53 (40 - 58)	49,79 ± 4,21	50 (39 - 57)	<,001	5 < 1,2
RPC Nasal VD (%)	58,16 ± 2,49	58 (53 - 66)	57,19 ± 2,75	57 (50 - 62)	54,15 ± 4,31	54 (46 - 64)	47,3 ± 2,47	48 (41 - 50)	48,79 ± 4,09	48 (41 - 60)	<,001	4, 5 < 1,2

RPC: Radial Peripapillary Capillary (Optik sinir çevresindeki radyal peripapiller kapiller ağ) VD: Vessel Density (%) SCP: Superficial Capillary Plexus (Retinanın yüzeyel kapiller pleksusu)

Tablo 18’de optik sinir başı rim kalınlıkları ve peripapiller OCTA damar yoğunluğu (VD) parametrelerinin gruplara göre karşılaştırması sunulmuştur. Rim kalınlıkları açısından superior rim değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,022$) ve post-hoc analizde şiddetli NPDR grubunda superior rim kalınlığının kontrol ve prediyabet gruplarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($5<1,2$). İnferior rim kalınlığı da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş ($p<0,001$) ve şiddetli NPDR grubunda kontrol ve prediyabet gruplarına kıyasla daha düşük bulunmuştur ($5<1,2$). Temporal ve nazal rim kalınlıkları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,421$ ve $p=0,654$).

OCTA ile değerlendirilen SCP damar yoğunluğu parametrelerinde tüm kadrarlarda anlamlı grup farklılığı saptanmıştır (tümü için $p<0,001$). SCP superior kadranda kontrol ve prediyabet gruplarının damar yoğunluğu, diyabet ve NPDR gruplarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($3,4,5<1,2$). SCP temporal kadranda kontrol grubu değerlerinin diyabet ve NPDR gruplarından daha yüksek olduğu görülmüştür ($1>3,4,5$). SCP inferior kadranda ağır NPDR grubunda damar yoğunluğu kontrol ve prediyabet gruplarına kıyasla daha düşük saptanmıştır ($5<1,2$). SCP nazal kadranda ise (tablodaki post-hoc düzeltilmiş haliyle) NPDR gruplarında kontrol ve prediyabet gruplarına göre daha düşük damar yoğunluğu izlenmiştir ($4,5<1,2$).

RPC damar yoğunluğu parametrelerinde de tüm kadrarlarda anlamlı grup farklılığı mevcuttur (tümü için $p<0,001$). RPC superior kadranda hafif-orta NPDR grubunun kontrol ve prediyabet gruplarına kıyasla daha düşük VD değerlerine sahip olduğu saptanmıştır ($4<1,2$). RPC temporal, inferior ve nazal kadrarlarda ise ağır NPDR grubunda kontrol ve prediyabet gruplarına göre anlamlı düşüş izlenmiştir ($5<1,2$); nazal kadranda ayrıca hafif-orta NPDR grubunda da kontrol ve prediyabete göre daha düşük değerler saptanmıştır ($4,5<1,2$).

Tablo 19: Hastaların Makula ve Ganglion Hücre Kompleksi Kalınlıklarının ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol ¹		Prediyabet ²		Diyabet ³		Hafif-orta NPDR ⁴		Şiddetli NPDR ⁵		p	Post-hoc
	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)		
Central Macular Thickness (µm)	257,7 ± 16,83	261 (216 - 287)	261,06 ± 18,38	257 (233 - 314)	259,04 ± 16,31	257,5 (223 - 303)	277,5 ± 40,78	266,5 (214 - 400)	325,6 7 ± 92,75	293 (238 - 669)	<,00 1	5>1,2, 3
Superior Macular Thickness (µm)	340,92 ± 16,07	341 (307 - 383)	341,84 ± 14,03	345 (309 - 367)	342,02 ± 15,57	344,5 (308 - 368)	342,35 ± 37,39	343,5 (227 - 415)	367,7 1 ± 39,39	363 (321 - 487)	0,00 4	5>1,2, 3,4
Temporal Macular Thickness (µm)	331,14 ± 17,58	332 (296 - 384)	329,13 ± 13,95	326 (304 - 357)	335,25 ± 17,16	339 (294 - 359)	333,55 ± 35,36	336 (225 - 404)	357,4 2 ± 44,28	357 (297 - 513)	0,00 3	5>2
Inferior Macular Thickness (µm)	339,05 ± 14,62	337 (308 - 382)	339 ± 14,68	342 (304 - 362)	338,52 ± 15,8	341,5 (297 - 366)	339,5 ± 38,69	334,5 (242 - 445)	354,5 4 ± 34,45	358 (259 - 449)	0,059	
Nasal Macular Thickness (µm)	333,81 ± 14,67	331 (311 - 365)	335,61 ± 15,97	339 (296 - 357)	327,69 ± 35,39	333 (310 - 361)	330,55 ± 33,78	329,5 (225 - 379)	362,1 3 ± 49,4	356 (260 - 521)	0,00 1	5>1,2, 3,4
GCC Superior-Temporal Thickness (µm)	105,08 ± 12,27	105 (70 - 125)	105,1 ± 8,4	105 (89 - 120)	104,02 ± 11,28	105,5 (75 - 125)	106,05 ± 14,59	107,5 (68 - 145)	115,6 3 ± 35,18	110 (85 - 220)	0,976	
GCC Inferior-Temporal Thickness (µm)	105,51 ± 11,12	105 (80 - 130)	105,68 ± 7,87	109 (90 - 120)	104,98 ± 11,39	105 (75 - 125)	107,5 ± 16,11	106 (70 - 150)	108,2 9 ± 30,89	100 (60 - 220)	0,855	
GCC Superior-Nasal Thickness (µm)	104,86 ± 12,28	105 (70 - 125)	105,03 ± 8,89	105 (85 - 123)	104,79 ± 10,64	105 (80 - 129)	105,2 ± 15,88	105,5 (70 - 145)	108,2 9 ± 33,77	102,5 (60 - 240)	0,938	
GCC Inferior-Nasal Thickness (µm)	105,81 ± 13,07	105 (70 - 129)	105,06 ± 8,2	105 (85 - 125)	102,33 ± 9,59	102,5 (80 - 125)	103,95 ± 13,34	105 (65 - 130)	114,7 1 ± 32,72	105 (85 - 230)	0,456	

GCC: Ganglion Cell Complex — Ganglion hücre kompleksi µm: Mikrometre

Tablo 19’da makula kalınlık parametreleri ile GCC kalınlıklarının gruplara göre karşılaştırması sunulmuştur. Santral makula kalınlığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$) ve post-hoc analizde ağır NPDR grubunda santral makula kalınlığının kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($5>1,2,3$). Superior makula kalınlığı açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,004$) ve ağır NPDR grubunun diğer tüm gruplara göre daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür ($5>1,2,3,4$). Temporal makula kalınlığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,003$) ve ağır NPDR grubunda temporal makula kalınlığının prediyabet grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($5>2$). İnferior makula kalınlığı için gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,059$). Nazal makula kalınlığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş ($p=0,001$) ve ağır NPDR grubunun kontrol, prediyabet, diyabet ve hafif-orta NPDR gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu izlenmiştir ($5>1,2,3,4$).

GCC parametreleri değerlendirildiğinde superior-temporal, inferior-temporal, superior-nasal ve inferior-nasal GCC kalınlıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,976$; $p=0,855$; $p=0,938$; $p=0,456$).

Tablo 20: Faz Parametrelerinin değerlendirilmesi ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol ¹		Prediyabet ²		Diyabet ³		Hafif-orta NPDR ⁴		Şiddetli NPDR ⁵		p	Post-hoc
	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)		
FAZ Area (mm²)	0,32 ± 0,04	0,32 (0,21 - 0,42)	0,33 ± 0,04	0,33 (0,23 - 0,42)	0,35 ± 0,04	0,34 (0,24 - 0,42)	0,39 ± 0,04	0,4 (0,3 - 0,51)	0,43 ± 0,07	0,42 (0,31 - 0,59)	<,001	5>1
FAZ Perimeter (mm)	2,63 ± 0,32	2,58 (2,16 - 3,22)	2,86 ± 0,35	2,84 (2,17 - 3,44)	2,89 ± 0,4	2,88 (2,19 - 3,84)	3,16 ± 0,36	3,22 (2,59 - 3,68)	3,32 ± 0,41	3,36 (2,38 - 3,93)	<,001	5>1
FAZ Circularity (unitless)	0,55 ± 0,05	0,54 (0,46 - 0,66)	0,53 ± 0,05	0,53 (0,46 - 0,66)	0,51 ± 0,05	0,51 (0,4 - 0,59)	0,44 ± 0,04	0,45 (0,33 - 0,51)	0,39 ± 0,04	0,4 (0,3 - 0,47)	<,001	5<1

FAZ: Foveal Avascular Zone – Foveal avasküler zon

Tablo 20’de FAZ parametrelerinin gruplara göre karşılaştırması sunulmuştur. FAZ alanı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$) ve post-hoc analizde şiddetli NPDR grubunda FAZ alanının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($5>1$). Benzer şekilde FAZ çevresi (perimeter) açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmiş ($p<0,001$) ve post-hoc analizde şiddetli NPDR grubunda perimeter değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($5>1$). FAZ dairesellik indeksi (circularity) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$) ve post-hoc analizde şiddetli NPDR grubunda circularity değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur ($5<1$).

Tablo 21: Hastaların OCT Anjiyografi Süperfişyel Kapiller Pleksus Parafoveal ve Perifoveal Damar Yoğunluğu parametreleri ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol ¹		Prediyabet ²		Diyabet ³		Hafif-orta NPDR ⁴		Şiddetli NPDR ⁵		p	Post-hoc
	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)		
SCP parafovea süperior VD (%)	34,57 ± 2,67	35 (29 - 41)	33,68 ± 3,05	34 (27 - 40)	30,77 ± 4,14	31,5 (16 - 37)	29,45 ± 4,06	30,5 (22 - 36)	27,88 ± 6,41	28 (16 - 42)	<,001	5<1
SCP parafovea temporal VD (%)	34,41 ± 4,13	34 (24 - 44)	34,74 ± 4,02	34 (26 - 43)	30,88 ± 3,45	31 (14 - 36)	26,95 ± 4,06	27,5 (19 - 33)	26,08 ± 5,92	26,5 (14 - 42)	<,001	4,5<2
SCP parafovea inferior VD (%)	35,08 ± 3,01	34 (29 - 43)	33,97 ± 3,04	34 (28 - 44)	32,48 ± 4,51	33 (15 - 42)	30,8 ± 4,48	31 (22 - 39)	28,88 ± 4,82	28,5 (18 - 38)	<,001	5<1
SCP parafovea nazal VD (%)	34,92 ± 3,17	35 (29 - 44)	34,42 ± 3,23	34 (29 - 45)	31,21 ± 4,79	32 (13 - 42)	26,8 ± 3,09	26 (23 - 33)	26,67 ± 5,28	26 (14 - 36)	<,001	4,5<1,2
SCP perifovea süperior VD (%)	53,86 ± 2,59	54 (49 - 59)	52,87 ± 2,94	53 (48 - 59)	50,77 ± 4,89	51,5 (32 - 58)	46,9 ± 4,33	47,5 (36 - 53)	40,04 ± 5,89	39,5 (28 - 50)	<,001	5<1,2
SCP perifovea temporal VD (%)	53,73 ± 2,33	54 (48 - 58)	52,81 ± 3,42	53 (47 - 59)	50,5 ± 3,68	51 (40 - 58)	46,75 ± 3,77	48 (38 - 52)	41,46 ± 5,73	42 (28 - 51)	<,001	1,2 > 4,5
SCP perifovea inferior VD (%)	54,41 ± 2,57	55 (48 - 59)	52,74 ± 3,28	52 (45 - 58)	51,77 ± 3,75	52 (42 - 58)	47,6 ± 3,57	47 (41 - 55)	43,88 ± 7,3	45 (30 - 55)	<,001	1,2 > 4,5
SCP perifovea nazal VD (%)	55,03 ± 2,33	56 (50 - 59)	53 ± 2,85	53 (47 - 58)	49,85 ± 3,14	50 (45 - 56)	45,6 ± 4,65	45 (35 - 54)	39,92 ± 7,03	39 (24 - 51)	<,001	1,2 > 4,5

SCP parafoveal damar yoğunluğu değerlerinin gruplar arası karşılaştırması Tablo 21’de gösterilmiştir. Parafoveal superior damar yoğunluğu açısından gru

SCP parafoveal ve perifoveal VD değerlerinin gruplar arası karşılaştırması Tablo 21’de sunulmuştur. Parafoveal bölgede superior ve inferior VD açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış (her ikisi için $p<0,001$) ve post-hoc analizde şiddetli NPDR grubunda değerlerin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür ($5<1$). Parafoveal temporal VD de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş ($p<0,001$) ve hafif-orta NPDR ile şiddetli NPDR gruplarında değerlerin prediyabet grubundan anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ($4,5<2$). Parafoveal nazal VD açısından da gruplar arası fark anlamlı bulunmuş ($p<0,001$) ve hafif-orta NPDR ile şiddetli NPDR gruplarında değerlerin

kontrol ve prediyabet gruplarına kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (4,5<1,2).

Perifoveal bölgede tüm kadrarlarda gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir (tümü için $p<0,001$). Perifoveal superior VD’de şiddetli NPDR grubunun kontrol ve prediyabet gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük değerlere sahip olduğu görülmüştür (5<1,2).

Perifoveal temporal, inferior ve nazal VD ölçümlerinde ise kontrol ve prediyabet gruplarındaki değerlerin hafif-orta NPDR ve şiddetli NPDR gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (1,2>4,5).

Tablo 22: Hastaların OCT Anjiyografi Derin Kapiller Pleksus Parafoveal ve Perifoveal Damar Yoğunluğu parametreleri ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol ¹		Prediyabet ²		Diyabet ³		Hafif-orta NPDR ⁴		Şiddetli NPDR ⁵		p	Post-hoc
	Ort. ± SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.-Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.-Maks.)		
DCP parafovea superior VD (%)	33,81 ± 4,05	33 (25 - 44)	33,1 ± 3,78	34 (27 - 44)	30,25 ± 3,13	30 (23 - 36)	26,35 ± 4,85	25 (18 - 36)	24,96 ± 5,75	24 (15 - 36)	<,001	1,2 > 4,5
DCP parafovea temporal VD (%)	33,73 ± 4,01	32 (27 - 44)	31,9 ± 3,21	32 (25 - 42)	29,98 ± 3,7	30 (20 - 37)	26,85 ± 3,72	26,5 (22 - 33)	24,21 ± 5,97	24 (13 - 34)	<,001	1,2 > 4,5
DCP parafovea inferior VD (%)	34,49 ± 4	34 (27 - 45)	31,84 ± 3,22	32 (25 - 41)	32,42 ± 3,25	33 (25 - 38)	25,25 ± 5,56	25 (15 - 35)	24,88 ± 6,6	23,5 (12 - 36)	<,001	1 > 4,5
DCP parafovea nazal VD (%)	34,95 ± 4,64	34 (28 - 52)	31,97 ± 3,41	32 (26 - 41)	29,88 ± 3,41	30 (23 - 37)	25,15 ± 4,43	25,5 (16 - 36)	22,88 ± 6,33	23 (12 - 36)	<,001	1 > 4,5
DCP perifovea superior VD (%)	54,57 ± 2,9	55 (47 - 59)	53,58 ± 2,9	55 (45 - 58)	49,94 ± 4,31	51 (37 - 56)	42,55 ± 6,52	45 (28 - 48)	32,13 ± 9,11	30 (9 - 52)	<,001	1,2 > 4,5
DCP perifovea temporal VD (%)	53,57 ± 2,92	54 (48 - 58)	52 ± 3,64	52 (44 - 58)	48,65 ± 5,17	50 (28 - 56)	44,15 ± 7,98	47 (24 - 52)	34,75 ± 7,46	33 (24 - 48)	<,001	1,2 > 4,5
DCP perifovea inferior VD (%)	53,03 ± 3,1	54 (44 - 57)	53,23 ± 3,94	54 (44 - 59)	49,75 ± 4,11	50 (37 - 56)	44,05 ± 4,9	45 (33 - 52)	34,67 ± 7,78	32 (24 - 50)	<,001	1,2 > 5
DCP perifovea nazal VD (%)	54,86 ± 3,24	56 (47 - 59)	54,13 ± 3,17	55 (46 - 58)	50,1 ± 5,36	51,5 (22 - 58)	43,25 ± 7,56	45 (20 - 51)	33,67 ± 8,34	31 (20 - 50)	<,001	1,2>5

DCP: Deep Capillary Plexus – Derin kapiller pleksus VD: Vessel Density – Damar yoğunluğu (%) NPDR: Non-Proliferative Diabetic Retinopathy – Non-proliferatif diyabetik retinopati Parafoveal: Fovea çevresindeki iç halka Perifoveal: Parafoveyı takip eden dış halka Superior / Temporal / Inferior / Nasal: Üst / Yan / Alt / İç

Parafoveal superior damar yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Post-hoc analizde kontrol ve prediyabet gruplarında değerlerin hafif-orta ve şiddetli NPDR gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($1,2 > 4,5$).

Parafoveal temporal damar yoğunluğu da gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Post-hoc analizde kontrol ve prediyabet gruplarında değerlerin hafif-orta ve şiddetli NPDR gruplarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($1,2 > 4,5$).

Parafoveal inferior damar yoğunluğu parametresi açısından anlamlı fark görülmüş olup ($p<0,001$), kontrol grubunda değerlerin hafif-orta ve şiddetli NPDR gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($1 > 4,5$).

Parafoveal nazal damar yoğunluğu da benzer şekilde anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Post-hoc analizde kontrol grubunda nazal damar yoğunluğunun hafif-orta ve şiddetli NPDR gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($1 > 4,5$).

DCP perifoveal damar yoğunluğu alanlarında tüm bölgelerde anlamlı grup farklılıkları gösterilmiştir ($p<0,001$). Perifoveal superior ve temporal damar yoğunluklarında kontrol ve prediyabet gruplarının hafif-orta ve şiddetli NPDR gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek değerlere sahip olduğu belirlenmiştir ($1,2 > 4,5$). Perifoveal inferior damar yoğunluğu açısından prediyabet ve kontrol gruplarında değerlerin şiddetli NPDR grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır ($1,2 > 5$). Perifoveal nazal damar yoğunluğunda da aynı şekilde kontrol ve prediyabet gruplarında değerlerin şiddetli NPDR grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($1,2 > 5$).

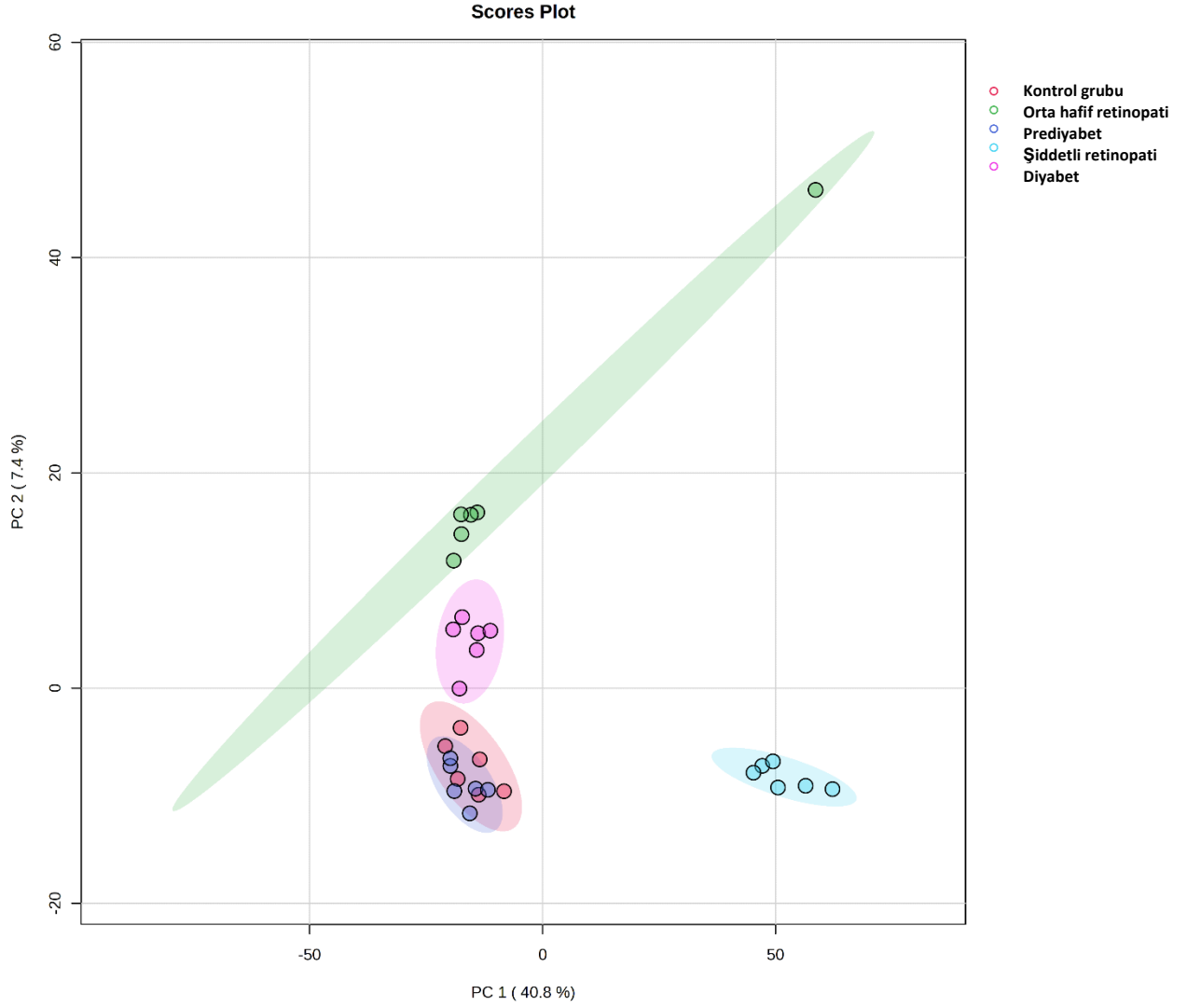
Tablo 23: Hastaların UKPDS Kardiyovasküler Risk Oranlarının ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol ¹		Prediyabet ²		Diyabet ³		Hafif-orta NPDR ⁴		Şiddetli NPDR ⁵		p	Post-hoc
	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)		
CHD Riski (%)	5,63 ± 2,97	5 (0,5 - 14,3)	9,97 ± 10,28	7 (1,7 - 54,4)	21,31 ± 12,09	19,95 (4 - 57,6)	31,64 ± 18,58	29,2 (9,6 - 76,4)	27,29 ± 13,28	24,35 (10,4 - 52,6)	0,049	-
Fatal chd Riski (%)	1,92 ± 1,27	1,6 (0,1 - 5,1)	4,54 ± 6,44	2,8 (0,4 - 34,4)	14,59 ± 9,72	13,55 (1,4 - 45)	26,7 ± 18,22	23,1 (7,1 - 74,6)	21,95 ± 12,18	19,7 (7,4 - 47,5)	0,005	4 > 3; 5 > 3
Stroke Riski (%)	1,84 ± 1,25	1,5 (0,3 - 5,1)	3,84 ± 5,21	2,3 (0,5 - 28,3)	11,01 ± 9,58	7,85 (1,3 - 39,1)	23,4 ± 25,23	16,55 (3,9 - 98,8)	18,56 ± 13,38	15,6 (3,3 - 62,9)	0,005	4,5 > 3
Fatal stroke Riski (%)	0,24 ± 0,16	0,2 (0,1 - 0,8)	0,51 ± 0,75	0,3 (0,1 - 4,2)	1,5 ± 1,31	1,05 (0,2 - 5,2)	3,19 ± 3,47	2,2 (0,5 - 13,3)	2,63 ± 1,84	2,3 (0,4 - 8,4)	0,005	5 > 3

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study – İngiltere Diyabet Prospektif Çalışması CHD: Coronary Heart Disease – Koroner Kalp Hastalığı Fatal CHD: Ölümcül koroner kalp hastalığı riski Stroke: İnme riski Fatal Stroke: Ölümcül inme riski (İstatistiksel karşılaştırmalar yalnızca Diyabet (3), Hafif-orta NPDR (4) ve Şiddetli NPDR (5) grupları arasında yapılmıştır; Kontrol (1) ve Prediyabet (2) grupları tanımlayıcı amaçla sunulmuştur. CHD riski için genel test (Kruskal–Wallis) sınırda anlamlı olsa da, Bonferroni düzeltmesi sonrası ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark çıkmadığı için post-hoc “—” bırakıldı.)

UKPDS kardiyovasküler risk skorlarının grup dağılımı Tablo 23’te sunulmuştur. Kontrol ve prediyabet grupları tabloda tanımlayıcı amaçla yer almakta olup, istatistiksel analizler yalnızca diyabet spektrumundaki gruplar arasında (Diyabet, Hafif-orta NPDR ve Şiddetli NPDR) yapılmıştır. Deskriptif olarak, kontrol ve prediyabetten diyabet ve retinopati gruplarına doğru risk skorlarında artış eğilimi izlenmiştir. Diyabet spektrumundaki gruplar arasında CHD riski açısından sınırda düzeyde farklılık saptanmış olsa da (p=0,049), çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrası ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark izlenmediğinden post-hoc sonuç belirtilmemiştir. Fatal CHD riski gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş (p=0,005) ve post-hoc analizde hem hafif-orta NPDR hem de şiddetli NPDR gruplarında fatal CHD riskinin diyabet grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (4>3; 5>3). İnme riski açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmış (p=0,005) ve NPDR gruplarında inme riskinin diyabet grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4,5>3). Fatal inme riski de anlamlı farklılık göstermiş (p=0,005) ve şiddetli NPDR grubunda fatal inme riskinin diyabet grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (5>3).

Metabolomik Bulgular – PCA Analizi



Şekil 4. 1: Gruplara ait PCA grafiği

PCA Skor Grafiği Bulguları

Çalışmada metabolomik verilerin boyut indirgeme yaklaşımıyla değerlendirilmesi amacıyla temel bileşenler analizi (PCA) uygulanmış ve skor grafiğinde gruplar arasında ayrışma eğilimi izlenmiştir (Şekil 1). PCA modelinde birinci bileşen (PC1) toplam varyansın %40,8'ini, ikinci bileşen (PC2) ise %7,4'ünü açıklamakta olup ilk iki bileşen kümülatif olarak varyansın %48,2'sini temsil etmektedir.

Kontrol Grubu

Kontrol grubuna ait örnekler PCA uzayında birbirine yakın konumlanmış ve görece kompakt bir kümelenme göstermiştir. Kontrol kümesinin, prediyabet ve diyabet gruplarının kümeleriyle kısmi örtüşme alanları bulunduğu izlenmiştir.

Prediyabet Grubu

Prediyabet grubunun örnekleri kontrol grubuna yakın bir bölgede yer almakla birlikte, kontrol kümesine kıyasla dağılımın daha genişlediği ve kümeler arasında kısmi örtüşmenin sürdüğü gözlenmiştir.

Diyabet Grubu

Diyabet grubunun örnekleri kontrol ve prediyabet gruplarına yakın bir konumlanma göstermekle birlikte, PCA uzayında ayrı bir kümelenme eğilimi sergilemiş; ancak kümeler arasında belirli düzeyde örtüşme alanları devam etmiştir.

Hafif-Orta NPDR Grubu

Hafif-orta NPDR grubunda, özellikle PC2 eksen boyunca pozitif yönde bir kayma dikkat çekmiştir. Bu grupta dağılımın heterojenleştiği izlenmiş ve ayrıca PC2 eksen boyunca belirgin ayrışan tekil bir gözlem mevcudiyeti nedeniyle, aykırı gözlem (outlier) olabileceği değerlendirilmiştir.

Şiddetli NPDR Grubu (pl_R)

Şiddetli NPDR grubunun, PC1 ekseninin pozitif yönünde diğer gruplardan ayrıştığı ve daha kompakt bir kümelenme gösterdiği izlenmiştir. Ayrışmanın özellikle retinopati evrelerinde daha belirgin hale geldiği görülmüştür.

Genel Değerlendirme

Genel olarak PCA skor grafiğinde gruplar arası ayrışma eğilimi izlenmiş; bu ayrışmanın diyabetik retinopati evrelerinde daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir. PCA'nın denetimsiz ve keşifsel bir yöntem olduğu göz önünde bulundurularak, gözlenen ayrışma paterninin

klirik/biolojik karşılıkları diğer metabolomik analiz bulguları ile birlikte tartışma bۆlümünde ele alınacaktır.

Tablo 24: Gruplar arasında değişen metabolitlere ait değişim katsayısı değerleri

Sıra no	m/z	Metabolit	p Değeri	tR	1-3	1-2	1-4	1-5	3-2	3-4	3-5	2-4	2-5	4-5
1	87.0099	Pirüvik asit	<0,001	1.18	↓	-	↓	↓	↑	-	-	↓	↓	↓
2	96.02198	Etanolamin	<0,001	1.01	-	-	-	↓	-	-	↓	-	-	↓
3	99.00892	Süksinik asit	<0,001	5.55	↑	↑	-	↓	-	↓	↓	↓	↓	↓
4	101.026	2-Ketobütirik asit	<0,001	0.97	-	-	↓	↓	-	-	↓	↓	↓	↓
5	103.0415	Alfa-Hidroksiizobütirat	<0,001	1.64	↓	-	-	↓	-	-	↓	-	-	-
6	105.0209	Gliserik asit	<0,001	0.99	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
7	113.022	Dihidrourasil	0.000	0.97	-	-	↓	↓	-	-	↓	↓	↓	↓
8	114.9904	Fümarik asit	<0,001	0.81	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
9	116.0706	L-Valin	0.000	0.98	↓	-	↓	↓	↑	↓	-	↓	↓	↑
10	116.9892	Mezoksalik asit	<0,001	0.81	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
11	118.0528	L-Treonin	<0,001	0.97	-	-	-	↓	-	↓	↓	-	↓	↓
12	124.0169	Taurin	<0,001	1.17	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
13	132.0329	L-Aspartik asit	<0,001	1.11	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓

14	133.0172	D-Malik asit	<0,0 01	1.0 2	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
15	140.0367	O-Fosfoetano lamin	<0,0 01	1.0 2	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
16	143.1079	Kaprilik asit	<0,0 01	7.1 3	-	-	-	↓	↓	-	↓	-	↓	↓
17	147.0322	Sitramalik asit	<0,0 01	1.1 9	-	↑	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
18	149.0452	D-Riboz	<0,0 01	1.0 1	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
19	150.0582	2-(Metilamin o)benzoik asit	<0,0 01	3.7 1	↓	↓	-	-	↓	-	-	↑	↑	-
20	151.0477	3-Kresotinik asit	<0,0 01	6.4 4	↑	-	-	↑	↓	↓	-	-	↑	↑
21	158.1031	Lökotrien A4	<0,0 01	2.9 1	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
22	159.1165	Mirisetin	<0,0 01	2.0 4	-	-	-	↓	-	-	↓	↓	↓	↓
23	164.0734	Fenilalanin	<0,0 01	2.0 2	↑	-	↑	↑	↓	-	-	↑	↑	-
24	173.0098	Dehidroask orbik asit	<0,0 01	1.1 4	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
25	174.0554	İndoleasetik asit	<0,0 01	6.5 6	-	-	↓	↓	-	↓	-	-	↓	↓
26	179.0594	Metionin sülfoksimin	<0,0 01	0.9 7	-	-	↓	↓	-	↓	↓	↓	↓	↓
27	180.0685	L-Tirozin	<0,0 01	1.0 5	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
28	181.0747	Galaktitol	<0,0 01	0.9 3	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	↑	↓	↓
29	182.0466	4-Piridoksik asit	<0,0 01	1.0 7	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓

30	183.0195	3,4-Dihidroksi mandelik asit	<0,001	1.01	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
31	183.0314	Kadaverin	<0,001	5.55	↑	-	-	↓	-	↓	↓	-	↓	↓
32	187.0105	alfa-Floro-beta-üreidopropiyonik asit	<0,001	7.41	-	-	↓	↓	-	↓	↓	↓	↓	↓
33	188.0136	6-Metiltiyopurin 5'-monofosfat ribonükleotid	<0,001	6.88	↑	↑	↑	↑	↓	-	-	↑	↑	-
34	189.0906	Diaminopimelik asit	<0,001	1.23	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
35	191.0229	Sitrik asit	<0,001	1.33	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
36	194.0482	Metiyonin	<0,001	5.77	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓
37	195.0538	Glukonik asit	<0,001	1.05	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	-
38	197.0685	Vanililmandelik asit	<0,001	1.04	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
39	197.081	L-Karnitin	<0,001	6.15	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
40	201.0915	Dietil oksalpropiyonat	<0,001	3.73	-	-	↓	↓	-	-	↓	-	↓	↓
41	203.1057	L-Triptofan	<0,001	1.24	-	↑	-	↓	↑	-	↓	↓	↓	↓
42	213.0095	Üreidosüksinik asit	<0,001	6.41	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
43	214.0037	1,2-Dihidroksi-3,4-epoksi-1,2,3,4-	<0,001	6.58	↓	-	-	↓	-	↑	↓	-	↓	↓

		tetrahidron aftalin												
44	224.9833	Kinürenik asit	<0,0 01	1.0 1	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
45	231.0269	Gliserol 3- fosfat	<0,0 01	10. 36	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓	↑
46	243.0658	Üridin	<0,0 01	1.0 5	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
47	243.0816	Biyotin	<0,0 01	6.2 6	↓	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
48	249.1027	2- Hidroksimi nostilben	<0,0 01	2.8 7	-	-	↓	↓	-	-	↓	-	↓	↓
49	254.924	Fenil dihidrojen fosfat	<0,0 01	0.8 9	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
50	264.9387	5- Hidroksiizo urat	<0,0 01	0.8 8	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
51	269.0791	2- Hidroksifel bamat	<0,0 01	1.9 4	↑	↓	↑	↑	↓	-	-	↑	↑	-
52	269.1525	Estron	<0,0 01	6.5 0	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
53	270.9644	3- Dehidrokini k asit	<0,0 01	1.1 1	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
54	283.0867	Biyokanin A	<0,0 01	5.7 8	↓	-	↓	↓	↑	↓	-	↓	↓	↓
55	283.1234	Biyotin amid	<0,0 01	6.6 7	-	-	-	↓	-	↓	↓	-	↓	↓
56	285.9941	Dihidrolipo amid	<0,0 01	7.5 6	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
57	287.1909	Androstan dion	<0,0 01	8.2 8	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓

58	293.9769	6-Fosfo-2-dehidro-D-glukonat	<0,0 01	5.7 6	-	↓	-	↓	↓	-	↓	↑	↓	↓
59	295.0143	(+)-(1R,2R)-1,2-Difeniletan-1,2-diol	<0,0 01	1.0 1	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
60	301.0127	(1R,2R)-3-[(1,2-Dihidro-2-hidroksi-1-naftalenil)tiyo]-2-oksopropanoik asit	<0,0 01	4.2 9	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
61	307.0371	dUMP	<0,0 01	1.1 6	-	↑	-	↓	-	↓	↓	↓	↓	↓
62	309.2081	13(S)-Hidroperoksilinolenik asit	<0,0 01	9.8 8	↓	-	↓	↓	-	-	↓	↓	↓	-
63	310.9351	D-Riboz 5-fosfat	<0,0 01	0.8 3	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
64	315.0472	Gliserofosfoinozitol	<0,0 01	2.2 9	-	-	-	↓	-	-	↓	↓	↓	↓
65	323.0995	Sükroz	<0,0 01	7.9 9	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓	↑
66	337.2385	5,6-DHET	<0,0 01	10. 45	↑	↑	↑	↓	-	-	↓	-	↓	↓
67	339.0236	Üridin 5'-monofosfat	<0,0 01	7.9 6	↑	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
68	363.0352	İnosinik asit	<0,0 01	5.1 3	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
69	367.0554	5-Timidilik asit	<0,0 01	9.0 4	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
70	371.0791	S-(2-Hidroksietil)glutatyon	<0,0 01	6.6 2	↓	-	↓	-	↑	↓	-	↓	↓	↑

71	375.1351	13-OksoODE	<0,0 01	4.8 3	↑	↑	-	↑	-	↓	↓	↓	↓	↑
72	379.1422	Mono(glukozilürük asit)bilirubin	<0,0 01	9.0 3	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
73	385.0937	S-[2-(N7-Guanil)etil]-N-asetil-L-sistein	<0,0 01	5.8 0	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓	↑
74	390.1168	Amiloz	<0,0 01	8.7 8	↓	-	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	-
75	392.0165	dADP	<0,0 01	2.2 2	↑	↑	↑	-	-	-	↓	-	↓	↓
76	399.2166	Sfingozin 1-fosfat	<0,0 01	9.9 9	↑	↑	↑	↑	↓	-	-	↑	↑	-
77	407.2820	Kolik asit	<0,0 01	8.5 5	↑	↓	↑	↑	↓	-	-	↑	↑	-
78	411.1553	17alfa,20alfa-Dihidroksipregn-4-en-3-on	<0,0 01	10. 33	↓	-	↓	↓	↑	-	-	↓	↓	-
79	418.9898	Üridin 5'-difosfat	<0,0 01	9.4 9	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓	↑
80	437.2982	Kalsidiol	<0,0 01	8.4 3	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
81	439.1585	Kitobiyoz	<0,0 01	7.9 1	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
82	446.9433	Orotidilik asit	<0,0 01	1.1 1	↑	-	-	↓	↓	↓	↓	-	↓	↓
83	453.2612	Lizopa(P-16:0/0:0)	<0,0 01	8.5 5	↑	↑	-	-	↑	↓	-	↓	↓	↓
84	465.2578	Kolestenon	<0,0 01	8.1 1	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
85	466.1618	Estron glukuronid	<0,0 01	11. 60	↑	-	↑	↑	↓	-	↑	↑	↑	-

86	470.2806	3a,7a,12a-Trihidroksi-5b-kolestan-26-al	<0,0 01	8.4 6	↑	↓	↑	↑	↓	-	-	↑	↑	-
87	479.2697	4-alfa-Metil-5-alfa-kolest-7-en-3-on	<0,0 01	6.9 3	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓	↑
88	481.2515	7a-Hidroksi-kolestin-3-on	<0,0 01	7.0 5	-	-	↓	↓	-	↓	↓	↓	↓	↓
89	485.1739	17-beta-Estradiol-3-glukuronid	<0,0 01	6.2 6	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
90	487.3415	4a-Karboksi-4b-metil-5a-kolest-8,24-dien-3b-ol	<0,0 01	8.6 7	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	-	↑
91	498.9226	miyo-Inositol 1,3,4,5-tetrakisfosfat	<0,0 01	0.8 3	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
92	502.2867	K1 Vitamini 2,3-epoksit	<0,0 01	9.7 5	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
93	511.2978	alfa-Tokoferol	<0,0 01	7.8 3	-	-	-	↓	-	-	↓	↓	↓	↓
94	512.9706	Deoksiüridin trifosfat	<0,0 01	1.1 1	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
95	525.2783	3-beta-Hidroksi-4-beta-metil-5-alfa-kolest-7-en-4-alfa-karboksilat	<0,0 01	6.8 4	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓

96	533.0945	1-Nitro-7-hidroksi-8-glutatyoni-7,8-dihidronaftalin	<0,001	1.04	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
97	534.1543	20-Hidroksi-lökotrien E4	<0,001	8.78	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	-	-	-
98	577.1789	Lökotrien D4	<0,001	5.14	↓	-	↓	↓	-	-	↓	-	↓	↓
99	631.3187	Preskualen difosfat	<0,001	5.87	↑	↑	-	↑	-	↓	-	↓	-	↑
100	718.8653	Guanosin 3'-difosfat 5'-trifosfat	<0,001	0.83	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
101	776.5825	PE(16:0/18:1(9Z))	<0,001	11.05	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓
102	951.1761	3-Hidroksi-3-metilglutari l-CoA	<0,001	3.72	-	-	-	↓	-	-	↓	-	↓	↓

Tablo 24. Metabolit düzeylerindeki grup farklılıkları (1 numara kontrol grubunu, 2 numara prediyabet, 3 numara diyabet, 4 numara orta-hafif diyabetik retinopati, 5 şiddetli diyabetik retinopati grubu temsil etmektedir. ↑: gruplar arasında artan, ↓: gruplar arasında azalan, -: gruplar arasında değişmeyen. tR: alıkonma zamanı, m/z: kütle yük oranı, bold ile yazılanlar seviye 1 metabolitler, siyah renkle yazılanlar seviye 2 metabolitler (putatif anotasyon; kütle doğruluğu ve/veya MS/MS kütüphane eşleşmesine dayalı), ANOVA, p<0.05.)

Tablo 24 genelinde yönlü değişimlerin **en sık ve en belirgin** izlendiği karşılaştırmaların **1–4 (kontrol → hafif-orta NPDR)** ve **1–5 (kontrol → şiddetli NPDR)** sütunları olduğu dikkati çekmektedir. Benzer biçimde, **şiddetli NPDR’nin** diğer diyabetik gruplarla karşılaştırıldığı **2–5, 3–5 ve 4–5** sütunlarında da çok sayıda metabolitte yönlü değişim işaretlenmiştir. Buna karşın **erken spektrum geçişlerini** temsil eden **1–2 (kontrol–prediyabet)** ve **2–3 (prediyabet–diyabet)** karşılaştırmalarında değişen metabolit sayısının görece daha sınırlı olduğu görülmektedir. Bu dağılım, metabolik farklılaşmanın özellikle **retinopati evrelerinde** daha geniş bir metabolit paneline yayıldığını düşündüren bir örüntü ortaya koymaktadır.

Tabloda yer alan 102 metabolit/feature, fonksiyonel olarak birden fazla biyokimyasal başlık altında kümelenmekle birlikte, değişimin öne çıktığı başlıca yollar aşağıda özetlenmiştir:

1. **Enerji metabolizması ve TCA/ara metabolizma (glikoliz–pirüvat–TCA eksenini):**
Pirüvik asit, süksinik asit, fumarik asit, sitrik asit, D-malik asit, gliserik asit, glukonik asit ve 6-fosfo-2-dehidro-D-glukonat gibi ara ürünlerde özellikle **NPDR gruplarını içeren karşılaştırmalarda (özellikle 1–4, 1–5 ve 3/2–5 sütunlarında)** yönlü değişimler sık izlenmiştir. Bu görünüm, glikoz kullanımı ve mitokondriyal ara metabolizma ile ilişkili bileşiklerde retinopati evrelerine eşlik eden metabolik yeniden düzenlenmenin belirginleştiğine işaret eden bir patern oluşturmaktadır.
2. **Aminoasitler ve aminoasit türevleri (BCAA ve aromatik aminoasit ağırlıklı):**
L-valin, L-treonin, L-aspartik asit, fenilalanin, L-tirozin, L-triptofan ile metiyonin; ayrıca metiyonin sülfoksimin, kadaverin ve diaminopimelik asit gibi ilişkili türevlerde, özellikle **kontrol/prediyaabetten NPDR evrelerine uzanan karşılaştırmalarda** çok sayıda yönlü değişim görülmüştür. Bu bulgu seti, aminoasit metabolizmasının hem enerji–azot dengesi hem de oksidatif stres/iltihabi eksenle ilişkili biçimde retinopati evrelerinde daha belirgin farklılaşabildiğini düşündüren bir dağılım sergilemektedir.
3. **Karbonhidratlar ve şeker alkolleri:**
D-riboz, D-riboz-5-fosfat, sükroz, galaktitol, kitobiyoz ve amiloz gibi şeker/şeker alkolü bileşenlerinde, özellikle **NPDR grupları lehine veya aleyhine** yönlü değişimler izlenmiş; erken evre geçişlerine kıyasla (1–2, 2–3) retinopati evrelerinde (4 ve 5 ile ilişkili sütunlar) değişim sinyali daha yoğun gözlenmiştir.
4. **Nükleotid/nükleozid fosfatları ve purin–pirimidin ilişkili bileşikler:**
dUMP, dADP, üridin, üridin-5'-monofosfat (UMP), üridin-5'-difosfat (UDP), inosinik asit, 5-timidilik asit ve deoksiüridin trifosfat gibi bileşiklerde; ayrıca bazı ribonükleotid türevlerinde, yine **retinopati evrelerine uzanan karşılaştırmalarda** yönlü değişimler dikkat çekmiştir. Bu grup metabolitler, hücresel enerji/onarım yanıtı ve nükleotid döngüleriyle ilişkili bir metabolik imza olasılığını destekleyen bir kümelenme göstermektedir.
5. **Lipid metabolizması, fosfolipitler, steroller ve safra asidi türevleri:**
Kaprilik asit, gliserol-3-fosfat, gliserofosfoinozitol, sfingozin-1-fosfat ve fosfolipit türleri (örn. PE(16:0/18:1(9Z))), lizofosfatidiletanolamin türevleri) başta olmak üzere lipid ilişkili çok sayıda bileşik; ayrıca estron/estron glukuronid ve diğer steroid türevleri, çeşitli kolesterol/kolestran türevleri ve preskualen difosfat gibi sterol biyosentez ilişkili bileşiklerde, özellikle **NPDR gruplarına karşı yapılan karşılaştırmalarda** yaygın yönlü değişimler görülmüştür. Bu dağılım, membran

lipidleri–lipoprotein/sterol dengesi ekseninde retinopati evreleriyle birlikte belirginleşen bir metabolik farklılaşma paternini düşündürmektedir.

6. Eikosanoid/oksilipinler, inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili bileşikler:

Lökotrienler (örn. lökotrien A4, lökotrien D4 ve türevleri), 5,6-DHET, 13-OksoODE gibi oksilipinler ile S-(2-hidroksietil) glutatyon, dehidroaskorbik asit, alfa-tokoferol, K1 vitamini 2,3-epoksit, biyotin ve 4-piridoksik asit gibi antioksidan/vitamin-kofaktör ilişkili bileşiklerde de çok sayıda yönlü değişim işaretlenmiştir. Bu bulgular, retinopati evrelerinde inflamatuvar lipid mediyatörleri ve redoks dengesiyle ilişkili metabolitlerin daha sık farklılaştığı bir profile işaret eden bir örüntü oluşturmuştur.

Özetle, Tablo 24; metabolit düzeylerindeki değişimlerin **en yoğun olarak**

kontrol/prediyabetten NPDR evrelerine geçişte (özellikle 1–4 ve 1–5

karşılaştırmalarında) biriktiğini, şiddetli NPDR'nin diğer gruplarla karşılaştırmalarında da değişim sinyalinin belirginleştiğini; buna karşın erken evre geçişlerinde (1–2 ve 2–3) yönlü değişimlerin daha sınırlı kaldığını göstermektedir. Bu yönlü değişimler; **enerji–TCA ara metabolizması, aminoasitler, karbonhidrat/şeker alkolleri, nükleotid metabolizması, lipid/sterol eksen ve eikosanoid–oksidatif stres** başlıkları altında geniş bir biyokimyasal spektruma yayılmaktadır.

Tablo 25: Gruplar arasında değişen metabolitlere ait değişim katsayısı değerleri

Sıra no	m/z	Metabolit	1-3	1-2	1-4	1-5	3-2	3-4	3-5	2-4	2-5	4-5
1	87.00 99	Pirüvik asit	-2.50	- 1.4 6	-2.58	- 5.0 5	1.71	-1.03	- 2.0 2	-1.77	- 3.45	-1.95
2	96.02 198	Etanolamin	1.06	1.1 1	1.05	- 1.9 3	1.05	-1.01	- 2.0 5	-1.06	- 2.15	-2.02
3	99.00 892	Süksinik asit	2.56	1.6 1	1.06	- 1.7 7	- 1.59	-2.40	- 4.5 1	-1.52	- 2.84	-1.88
4	101.0 26	2-Ketobütirik asit	-1.31	- 1.0 9	-1.62	- 2.3 4	1.21	-1.23	- 1.7 8	-1.49	- 2.15	-1.45
5	103.0 415	Alfa-Hidroksiizobütirat	-	-	-	-	8.92	1.32	- 2.2 7	-6.75	- 20.2 3	-3.00
6	105.0 209	Gliserik asit	1.14	1.3 0	1.10	- 1.7 1	1.14	-1.05	- 1.9 5	-1.19	- 2.22	-1.87
7	113.0 22	Dihidrourasil	-1.09	1.0 0	-1.38	- 2.0 6	1.09	-1.27	- 1.8 9	-1.39	- 2.07	-1.49
8	114.9 904	Fümarik asit	1.07	1.1 0	-1.01	- 1.6 7	1.03	-1.08	- 1.7 9	-1.11	- 1.84	-1.65
9	116.0 706	L-Valin	-2.02	- 1.1 1	-2.66	- 1.9 6	1.81	-1.32	1.0 3	-2.39	- 1.76	1.35
10	116.9 892	Mezoksalik asit	1.05	1.2 7	1.09	- 1.6 9	1.21	1.03	- 1.7 8	-1.17	- 2.15	-1.84
11	118.0 528	L-Treonin	1.03	- 1.0 3	-1.27	- 1.6 7	- 1.07	-1.31	- 1.7 2	-1.23	- 1.61	-1.32
12	124.0 169	Taurin	-1.06	- 1.1 7	-1.01	- 1.7 9	- 1.10	1.05	- 1.6 9	1.16	- 1.53	-1.78
13	132.0 329	L-Aspartik asit	-1.00	1.0 3	-1.00	- 2.2 9	1.03	1.00	- 2.2 8	-1.03	- 2.35	-2.29

14	133.0 172	D-Malik asit	1.11	1.0 1	-1.26	- 1.9 0	- 1.09	-1.39	- 2.1 0	-1.27	- 1.93	-1.51
15	140.0 367	O- Fosfoetan olamin	-1.23	- 1.2 3	-1.45	- 3.6 6	1.01	-1.18	- 2.9 7	-1.18	- 2.98	-2.52
16	143.1 079	Kaprilik asit	1.11	- 1.3 7	-1.43	- 2.7 1	- 1.53	-1.58	- 3.0 1	-1.04	- 1.97	-1.90
17	147.0 322	Sitramalik asit	1.08	1.7 9	1.45	- 1.9 0	1.65	1.34	- 2.0 6	-1.23	- 3.40	-2.75
18	149.0 452	D-Riboz	1.00	- 1.2 1	-1.21	- 2.5 0	- 1.21	-1.22	- 2.5 1	-1.01	- 2.07	-2.06
19	150.0 582	2- (Metilami no)benzoi k asit	-	- 5.1 2	1.49	-	-	-	-	7.62	-	-
20	151.0 477	3- Kresotinik asit	4.04	- 1.2 1	-1.45	4.6 6	- 4.89	-5.87	1.1 5	-1.20	5.64	6.76
21	158.1 031	Lökotrien A4	-2.26	- 1.2 0	-1.79	- 4.0 0	1.88	1.26	- 1.7 7	-1.49	- 3.32	-2.23
22	159.1 165	Mirisetin	-1.02	1.1 5	-1.30	- 2.2 3	1.16	-1.28	- 2.1 9	-1.49	- 2.55	-1.72
23	164.0 734	Fenilalani n	-	1.1 1	-	-	-	-	-	-	-	-
24	173.0 098	Dehidroas korkik asit	-1.06	1.2 3	1.53	- 2.2 2	1.30	1.61	- 2.1 0	1.24	- 2.74	-3.39
25	174.0 554	İndoleaseti k asit	-1.03	- 1.2 3	-1.52	- 3.1 8	- 1.20	-1.48	- 3.1 0	-1.23	- 2.58	-2.10
26	179.0 594	Metionin sülfoksimi n	-1.20	- 1.0 0	-1.76	- 2.6 4	1.19	-1.47	- 2.2 1	-1.75	- 2.64	-1.50
27	180.0 685	L-Tirozin	1.07	- 1.0 2	-1.03	- 1.7 5	- 1.10	-1.11	- 1.8 9	-1.01	- 1.72	-1.70

28	181.0 747	Galaktitol	-1.90	- 4.8 3	-2.45	- 5.9 7	- 2.53	-1.28	- 3.1 3	1.97	- 1.24	-2.44
29	182.0 466	4- Piridoksik asit	-1.17	- 1.0 9	-1.48	- 3.7 0	1.07	-1.27	- 3.1 8	-1.36	- 3.40	-2.50
30	183.0 195	3,4- Dihidroksi mandelik asit	-1.01	1.0 2	-1.09	- 2.3 8	1.03	-1.09	- 2.3 6	-1.12	- 2.43	-2.18
31	183.0 314	Kadaverin	2.36	1.1 7	-1.06	- 1.9 3	- 2.01	-2.49	- 4.5 5	-1.24	- 2.26	-1.83
32	187.0 105	alfa-Floro- beta- üroidopro piyonik asit	-1.40	- 1.2 2	-2.76	- 10. 06	1.15	-1.97	- 7.1 9	-2.27	- 8.28	-3.65
33	188.0 136	6- Metiltiyop urin 5'- monofosfa t ribonükleo tid	6.36	1.9 4	-	-	- 3.29	-	-	-	-	-
34	189.0 906	Diaminopi melik asit	1.08	1.0 4	-1.17	- 2.2 7	- 1.04	-1.26	- 2.4 5	-1.22	- 2.37	-1.94
35	191.0 229	Sitrik asit	-2.01	1.5 6	-1.55	- 4.0 6	3.12	1.30	- 2.0 3	-2.41	- 6.33	-2.63
36	194.0 482	Metiyonin	-	-	-	-	- 3.32	-1.42	- 6.6 0	2.34	- 1.99	-4.65
37	195.0 538	Glukonik asit	1.07	- 1.1 0	-1.22	- 2.9 5	- 1.18	-1.31	- 3.1 7	-1.11	- 2.69	-2.41
38	197.0 685	Vanililman delik asit	1.10	1.2 4	1.08	- 2.0 7	1.13	-1.01	- 2.2 8	-1.15	- 2.57	-2.24
39	197.0 81	L-Karnitin	1.20	1.1 3	-1.01	- 1.8 3	- 1.06	-1.21	- 2.1 8	-1.14	- 2.06	-1.80

40	201.0 915	Dietil oksalpropi yonat	-1.98	- 1.4 3	-2.51	- 4.5 2	1.38	-1.27	- 2.2 9	-1.76	- 3.16	-1.80
41	203.1 057	L- Tryptofan	1.19	1.8 0	1.13	- 2.0 0	1.52	-1.06	- 2.3 9	-1.60	- 3.62	-2.26
42	213.0 095	Üreidosüks inik asit	1.01	1.2 4	-1.24	- 4.2 5	1.23	-1.25	- 4.2 8	-1.53	- 5.26	-3.43
43	214.0 037	1,2- Dihidroksi- 3,4-epoksi- 1,2,3,4- tetrahidro naftalin	-3.13	- 1.9 0	-1.66	- 7.4 6	1.65	1.88	- 2.3 8	1.14	- 3.93	-4.48
44	224.9 833	Kinürenik asit	-1.01	- 1.0 4	-1.01	- 2.0 6	- 1.03	-1.00	- 2.0 5	1.03	- 1.99	-2.05
45	231.0 269	Gliserol 3- fosfat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	243.0 658	Üridin	-1.02	1.0 5	-1.20	- 1.8 0	1.07	-1.19	- 1.7 7	-1.27	- 1.89	-1.49
47	243.0 816	Biyotin	-1.92	- 1.4 0	-1.17	- 4.1 6	1.37	1.63	- 2.1 7	1.19	- 2.97	-3.55
48	249.1 027	2- Hidroksimi nostilben	-1.87	- 1.4 9	-2.11	- 4.1 8	1.25	-1.13	- 2.2 3	-1.41	- 2.80	-1.98
49	254.9 24	Fenil dihidrojen fosfat	1.05	1.0 0	-1.17	- 1.9 0	- 1.04	-1.23	- 1.9 8	-1.17	- 1.90	-1.62
50	264.9 387	5- Hidroksiizo urat	1.11	1.1 5	-1.02	- 1.8 1	1.03	-1.14	- 2.0 1	-1.17	- 2.08	-1.77
51	269.0 791	2- Hidroksifel bamat	-	- 1.2 2	-	-	-	-	-	-	-	-
52	269.1 525	Estron	-	-	-	-	- 1.01	1.40	- 1.8 7	1.41	- 1.86	-2.62

53	270.9 644	3- Dehidrokin ik asit	1.44	1.0 4	-1.12	- 1.8 6	- 1.39	-1.61	- 2.6 9	-1.16	- 1.94	-1.67
54	283.0 867	Biyokanin A	-2.12	1.3 5	-3.04	- 7.7 8	2.86	-1.44	- 3.6 7	-4.11	- 10.5 2	-2.56
55	283.1 234	Biyotin amid	1.46	1.0 4	-1.27	- 2.8 7	- 1.41	-1.85	- 4.2 0	-1.32	- 2.98	-2.27
56	285.9 941	Dihidrolipo amid	-1.44	- 1.2 5	-1.50	- 4.0 7	1.15	-1.04	- 2.8 3	-1.20	- 3.25	-2.72
57	287.1 909	Androstan dion	2.05	1.3 0	1.34	- 2.8 7	- 1.58	-1.53	- 5.9 0	1.03	- 3.74	-3.85
58	293.9 769	6-Fosfo-2- dehidro-D- glukonat	-	-	-	- -	- 2.68	-1.14	- 7.6 7	2.36	- 2.86	-6.75
59	295.0 143	(+)- (1R,2R)- 1,2- Difeniletan -1,2-diol	-1.04	1.1 0	1.04	- 2.1 0	1.15	1.08	- 2.0 1	-1.06	- 2.32	-2.18
60	301.0 127	(1R,2R)-3- [(1,2- Dihidro-2- hidroksi-1- naftalenil)t iyo]-2- oksopropa noik asit	1.25	1.0 7	-1.01	- 1.8 0	- 1.17	-1.26	- 2.2 6	-1.08	- 1.94	-1.79
61	307.0 371	dUMP	1.24	1.5 2	-1.19	- 1.7 6	1.23	-1.47	- 2.1 8	-1.81	- 2.67	-1.48
62	309.2 081	13(S)- Hidropero ksilinolenik asit	-1.35	- 1.1 4	-1.51	- 1.7 8	1.18	-1.12	- 1.3 2	-1.32	- 1.56	-1.18
63	310.9 351	D-Riboz 5- fosfat	1.06	1.0 3	-1.07	- 2.0 8	- 1.03	-1.14	- 2.2 0	-1.11	- 2.14	-1.94
64	315.0 472	Gliserofosf oinozitol	-1.00	1.1 3	-1.28	- 2.2 2	1.14	-1.27	- 2.2 2	-1.45	- 2.52	-1.74

65	323.0 995	Sükroz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	337.2 385	5,6-DHET	1.50	1.6 2	1.68	- 3.0 1	1.08	1.12	- 4.5 0	1.04	- 4.87	-5.06
67	339.0 236	Üridin 5'- monofosfa t	1.40	1.2 1	1.16	- 1.3 8	- 1.15	-1.21	- 1.9 3	-1.05	- 1.67	-1.59
68	363.0 352	İnosinik asit	-1.62	- 1.0 8	-1.83	- 4.0 0	1.50	-1.13	- 2.4 8	-1.70	- 3.70	-2.18
69	367.0 554	5-Timidilik asit	1.00	1.0 6	-1.04	- 2.1 9	1.06	-1.04	- 2.2 0	-1.10	- 2.32	-2.11
70	371.0 791	S-(2- Hidroksieti l)glutatyon	-	-	-	-	-	-3.79	-	-	-	-
71	375.1 351	13- OksoODE	4.77	4.5 5	1.03	1.6 7	- 1.05	-4.64	- 2.8 6	-4.43	- 2.73	1.62
72	379.1 422	Mono(gluk ozilürük asit)bilirub in	1.99	1.2 6	1.27	- 3.3 3	- 1.59	-1.57	- 6.6 3	1.01	- 4.18	-4.23
73	385.0 937	S-[2-(N7- Guanil)etil] -N-asetil-L- sistein	-	-	-	-	-	-11.17	-	-	-	-
74	390.1 168	Amiloz	-	-	-	-	-	-1.48	- 1.5 6	-	-	-1.05
75	392.0 165	dADP	3.03	2.2 9	3.17	- 1.0 4	- 1.33	1.04	- 3.1 7	1.38	- 2.39	-3.30
76	399.2 166	Sfingozin 1-fosfat	4.85	1.5 7	4.73	5.7 2	- 3.08	-1.03	1.1 8	3.00	3.63	1.21
77	407.2 82	Kolik asit	1.06	-	-1.37	- 1.7 6	-	-1.45	- 1.8 7	-	-	-1.28
78	411.1 553	17alfa,20al fa- Dihidroksi	-2.48	1.3 4	-2.51	- 2.1 0	3.32	-1.01	1.1 8	-3.36	- 2.81	1.20

		pregn-4-en-3-on										
79	418.9 898	Üridin 5'-difosfat	-	-	-	-	-	-44.61	-	-	-	-
80	437.2 982	Kalsidiol	-1.11	1.0 3	-1.20	- 2.1 7	1.14	-1.09	- 1.9 7	-1.24	- 2.24	-1.81
81	439.1 585	Kitobiyoz	-	-	-	-	1.52	-	- 2.1 8	-	- 3.30	-
82	446.9 433	Orotidilik asit	1.21	1.0 2	-1.02	- 1.4 0	- 1.19	-1.23	- 1.7 0	-1.04	- 1.43	-1.38
83	453.2 612	Lizopa(P-16:0/0:0)	1.84	3.2 9	1.16	- 1.2 0	1.79	-1.58	- 2.1 9	-2.84	- 3.93	-1.39
84	465.2 578	Kolesteno n	-1.26	1.0 6	-1.20	- 2.8 5	1.34	1.05	- 2.2 6	-1.27	- 3.02	-2.37
85	466.1 618	Estron glukuronid	2.23	1.3 4	8.35	-	- 1.66	3.75	-	6.22	-	-
86	470.2 806	3a,7a,12a-Trihidroksi-5b-kolestan-26-al	3.89	- 2.5 6	3.09	1.5 3	- 9.98	-1.26	- 2.5 5	7.92	3.91	-2.02
87	479.2 697	4-alfa-Metil-5-alfa-kolest-7-en-3-on	-7.71	- 1.6 4	- 56.24	-	4.69	-7.30	-	-34.25	-	-
88	481.2 515	7a-Hidroksi-kolestin-3-on	-1.09	- 1.0 5	-1.46	- 4.2 6	1.04	-1.34	- 3.9 1	-1.39	- 4.06	-2.92
89	485.1 739	17-beta-Estradiol-3-glukuronid	-1.10	- 1.0 2	-1.23	- 2.0 8	1.08	-1.12	- 1.8 9	-1.21	- 2.03	-1.69
90	487.3 415	4a-Karboksi-4b-metil-5a-kolest-	-2.71	- 1.5 6	- 15.49	- 3.0 7	1.74	-5.72	- 1.1 3	-9.94	- 1.97	5.04

		8,24-dien-3b-ol										
91	498.9 226	miyo- İnositol 1,3,4,5- tetrakisfos fat	1.19	1.1 4	-1.03	- 1.7 6	- 1.05	-1.22	- 2.1 0	-1.17	- 2.00	-1.72
92	502.2 867	K1 Vitamini 2,3-epoksit	-1.03	- 1.0 5	1.26	- 2.0 5	- 1.02	1.30	- 1.9 8	1.33	- 1.95	-2.59
93	511.2 978	alfa- Tokoferol	-1.13	1.1 2	-1.19	- 2.6 3	1.27	-1.05	- 2.3 3	-1.33	- 2.96	-2.22
94	512.9 706	Deoksiürü in trifosfat	-1.37	- 1.0 4	-1.23	- 2.3 6	1.32	1.11	- 1.7 2	-1.18	- 2.27	-1.92
95	525.2 783	3-beta- Hidroksi-4- beta- metil-5- alfa- kolest-7- en-4-alfa- karboksilat	1.30	1.2 3	1.29	- 1.6 7	- 1.06	-1.00	- 2.1 7	1.05	- 2.06	-2.17
96	533.0 945	1-Nitro-7- hidroksi-8- glutatyoni -7,8- dihidronaf talin	1.02	1.4 8	1.26	- 3.1 4	1.46	1.24	- 3.1 9	-1.17	- 4.64	-3.96
97	534.1 543	20- Hidroksi- lökotrien E4	1.45	-	-	-	-	-	-	-	-	-
98	577.1 789	Lökotrien D4	-2.99	- 1.3 7	-3.08	- 5.5 5	2.19	-1.03	- 1.8 5	-2.25	- 4.05	-1.80
99	631.3 187	Preskualen difosfat	-	-	-1.68	-	-	-	-	-	-	-
100	718.8 653	Guanosin 3'-difosfat 5'-trifosfat	1.09	1.1 0	1.02	- 1.8 9	1.00	-1.08	- 2.0 6	-1.08	- 2.07	-1.92

101	776.5 825	PE(16:0/1 8:1(9Z))	-2.01	- 3.7 4	-3.80	- 11. 88	- 1.86	-1.89	- 5.9 1	-1.02	- 3.17	-3.13
102	951.1 761	3-Hidroksi- 3- metilglutar il-CoA	-1.14	1.9 3	-1.14	- 2.5 9	2.21	1.01	- 2.2 7	-2.20	- 5.02	-2.28

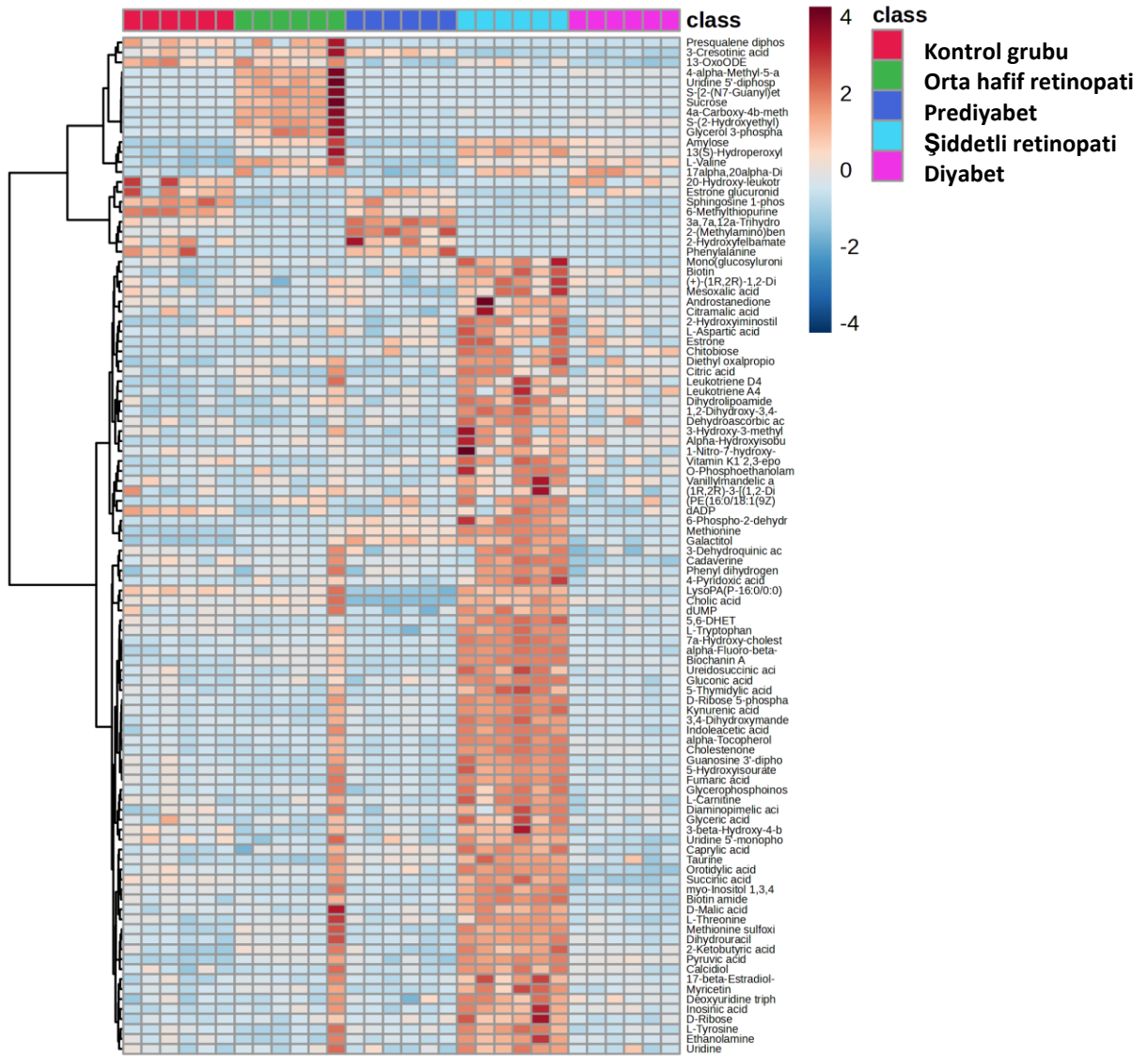
1 numara kontrol grubunu, 2 numara prediyabet, 3 numara diyabet, 4 numara NPDR, 5 şiddetli NPDR grubu temsil etmektedir. **bold** ile yazılanlar seviye1 metabolitler, siyah renkle yazılanlar seviye 2 metabolitler (putatif anotasyon; kütle doğruluğu ve/veya MS/MS kütüphane eşleşmesine dayalı. Değişim katsayısı (işaretli fold-change) A–B karşılaştırmasında önce $FC = \text{Ortalama}(B)/\text{Ortalama}(A)$ olarak hesaplanmıştır; $FC \geq 1$ ise +FC (B’de artış), $FC < 1$ ise $-(1/FC)$ (B’de azalış) olarak raporlanmıştır. Tabloda yalnızca post-hoc analizde anlamlı bulunan ikili karşılaştırmalar raporlanmıştır; diğer hücreler ‘—’ ile gösterilmiştir. ‘NA’ hesaplanamayan durumları ifade eder (ör. düşük sinyal/0’a yakın değer).

Gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren 102 metabolite ait değişim katsayıları Tablo 25’te sunulmuştur. Değişim katsayısı, iki grup arasındaki ortalama yoğunluk oranına dayalı işaretli fold-change (signed fold-change) olarak hesaplanmıştır; pozitif değerler ikinci grupta artışı, negatif değerler ise ikinci grupta azalışı göstermiştir (mutlak değer kat değişimini yansıtır). Tablo 25’te yalnızca post-hoc analizde anlamlı bulunan ikili karşılaştırmalara ait fold-change değerleri raporlanmıştır; diğer grup çiftlerinde anlamlı farklılık saptanmaması veya ilgili karşılaştırmaların raporlanmaması nedeniyle hücreler boş/“—” bırakılmıştır. Genel örüntü değerlendirildiğinde, en belirgin ve yüksek genlikli değişimlerin kontrol grubunun retinopati evreleri ile karşılaştırıldığı 1–4 ve özellikle 1–5 sütunlarında yoğunlaştığı izlenmiştir. Diyabet spektrumu içinde ise 3–5 ve 4–5 karşılaştırmalarında belirli metabolit gruplarında ek yönlü kaymalar dikkati çekmiştir; buna karşın prediyabet–diyabet ekseninde (2–3/3–2) daha sınırlı genlikte değişimler daha sık gözlenmiştir.

Yolak düzeyinde sınıflandırma yapıldığında, enerji metabolizması/TCA ilişkili bileşenler (pirüvik asit, süksinik asit, sitrik asit, glukonik asit ve ilişkili ara ürünler) retinopati evrelerinde kontrol/prediyabet gruplarına kıyasla belirgin yönlü değişimler göstermiş; bazı ara ürünlerde diyabet aşamasında gözlenen değişimin şiddetli NPDR evresinde daha farklı bir yöne/şiddete ilerlediği görülmüştür. Aminoasit ve türevleri (örn. valin, treonin, tirozin, triptofan, metiyonin/metiyonin türevleri, kadaverin vb.) için kontrol–retinopati karşılaştırmalarında çok sayıda metabolitte anlamlı kat değişimleri izlenmiş; değişimin yönü metabolite özgül olup grup geçişlerine göre farklılaşmıştır. Karbonhidrat/şeker alkolleri (örn.

galaktitol, riboz ve ilişkili şekerler) ve nükleotid/nükleozid türevleri (örn. dUMP, dADP, uridin ve fosfatlı türevleri) de özellikle retinopati gruplarına geçişte belirginleşen bir değişim kümesi oluşturmuştur.

Lipid alanında, fosfolipit/sfingolipit bileşenleri (örn. sfingozin-1-fosfat, PE(16:0/18:1(9Z)), lizofosfolipit türevleri) ile sterol/safra asidi türevleri (örn. kolesterol ara ürünleri, estron türevleri, kolik asit vb.) bazı karşılaştırmalarda yüksek genlikli fold-change değerleri sergilemiştir. Ayrıca eikosanoid ve lökotrienler (örn. 5,6-DHET, 13-OksoODE, lökotrien A4/D4 ve türevleri) retinopati evrelerinde yönlü değişimler gösteren bir diğer belirgin grup olarak dikkat çekmiştir. Metabolitlerin bir kısmı Seviye 1 doğrulama düzeyinde, kalanları Seviye 2 (putatif) anotasyon düzeyindedir; bu nedenle biyolojik yorumlar tartışma bölümünde öncelikle Seviye 1 metabolitler temel alınarak temellendirilecektir. Bazı metabolitlerde çok yüksek genlikli fold-change değerleri izlenmiş olup, düşük yoğunluk/eksik ölçüm veya aykırı gözlem etkisi olasılığı açısından ham dağılımların ayrıca değerlendirilmesi önerilir. Tüm bu bulgular, metabolit düzeylerindeki farklılaşmanın özellikle kontrol/prediabet aşamasından NPDR evrelerine geçişte daha belirginleştiğini; diyabetik retinopati şiddeti arttıkça belirli yolak kümelerinde ek değişimlerin eşlik edebildiğini göstermektedir.



Şekil 4. 2: Isı haritası grafiği. (Gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren metabolitlerin ısı haritası ve hiyerarşik kümeleme görünümü. Satırlar tek tek metabolitleri, sütunlar bireysel örnekleri temsil etmektedir. Üstteki renkli anotasyon barı örneklerin sınıfını göstermektedir (soldan sağa: [Kontrol], [hafif-orta NPDR], [Prediyabet], [şiddetli NPDR], [Diyabet]). Renk skalası metabolit düzeylerinin normalize/standardize edilmiş görel değişimini göstermekte olup kırmızı tonlar görel artışı, mavi tonlar görel azalmayı, açık tonlar ise grup ortalamasına yakın değerleri ifade etmektedir (tek yönlü ANOVA, $p < 0,05$))

Gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren metabolitlerin dağılımı ısı haritası ile görselleştirilmiştir (Şekil 4.2). Isı haritasında satırlar metabolitleri, sütunlar ise bireysel örnekleri temsil etmekte; örnekler üstteki sınıf anotasyonuna göre soldan sağa **Kontrol**, **hafif-orta NPDR**, **Prediyabet**, **şiddetli NPDR** ve **Diyabet** grupları şeklinde sıralanmaktadır. Metabolitler üzerinde uygulanan hiyerarşik kümeleme, birlikte değişen metabolitlerin ısı haritasında “bloklar” halinde kümelendiğini göstermiştir. Kontrol ve prediyabet örneklerinde metabolitlerin önemli bir kısmı daha çok açık/mavi tonlarda izlenirken, **NPDR evrelerinde**

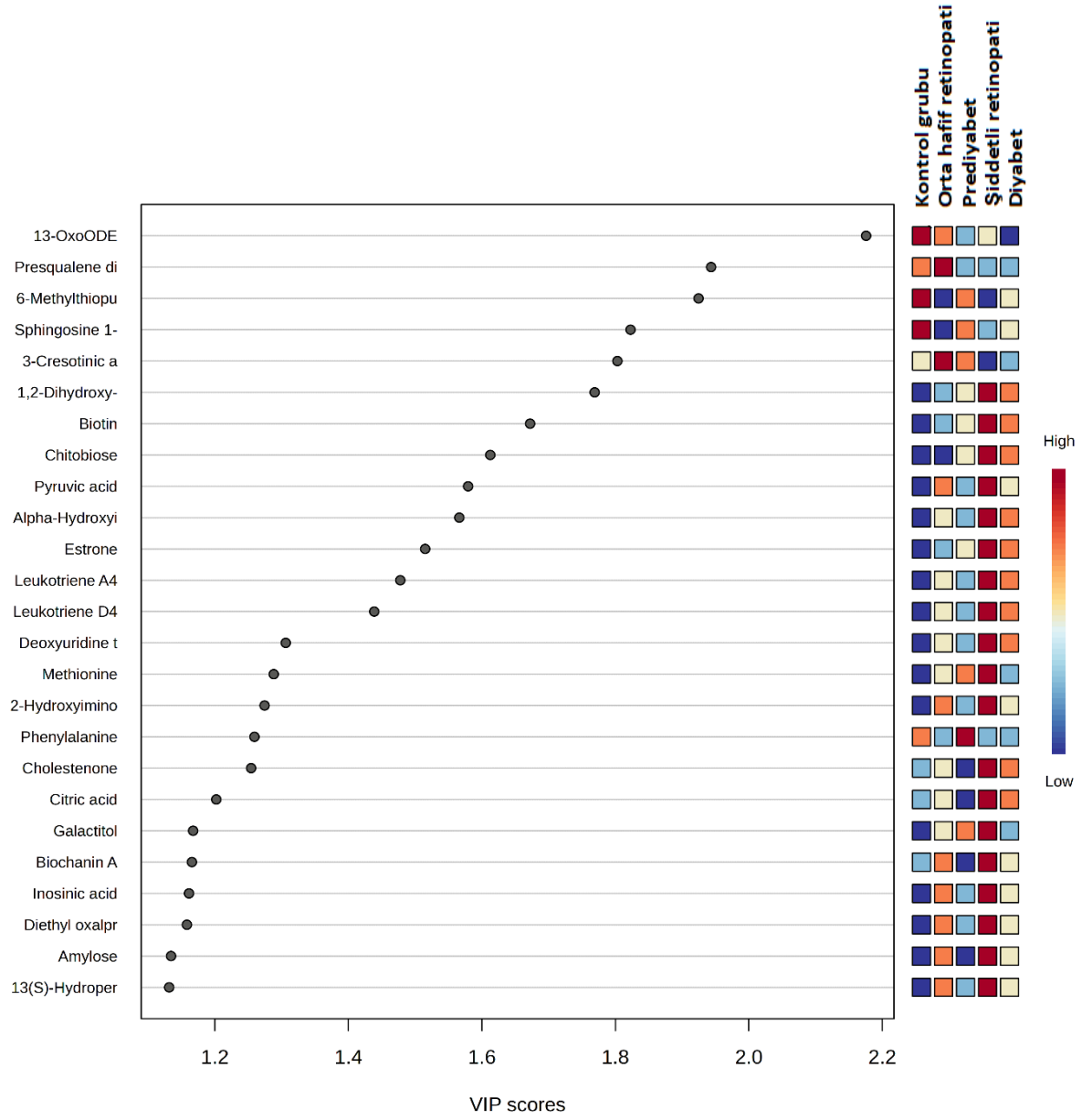
(**özellikle şiddetli NPDR’de**) belirli metabolit kümelerinde kırmızı tonların yoğunlaşması, bu evrelerde görelî düzey artışlarının daha belirgin hale geldiğine işaret etmektedir. Hafif-orta NPDR grubunda bazı metabolit bloklarında kontrol/prediyabetten ayrışan bir patern gözlenmekte; şiddetli NPDR grubunda ise bu ayrışmanın hem daha belirgin hem de daha geniş metabolit kümelerine yayıldığı dikkati çekmektedir. Diyabet grubunda metabolik görünüm daha heterojen olup, bazı metabolit kümelerinde artış (kırmızı tonlar) izlenirken, diğerk kümelerde görelî azalışın (mavi tonlar) eşlik ettiğı bir dağılım mevcuttur. Ayrıca ısı haritasında bazı örneklerde belirli metabolit kümeleri için **belirgin uç değerkleşen renk yoğunlukları** görülebilmekte olup, bunun “**aykırı gözlem (outlier) olasılığı**” açısından ham veri/kalite kontrol adımlarında ayrıca doğrulanması önerilir. Genel olarak ısı haritası, anlamlı metabolitlerin birlikte değışim örüntülerinin özellikle retinopati evrelerinde daha belirgin bir kümelenme paterni oluşturduğunu ve metabolik profilin hastalık spektrumu boyunca kademeli olarak farklılaşabildiğini göstermektedir.

Isı haritasındaki hiyerarşik kümeleme dendrogramı, metabolitlerin grup bazlı ayrışma eğilimini desteklemekte olup, metabolik profillerin hastalık şiddetine göre kademeli bir değışim gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle enerji metabolizması, aminoasitler, nükleotid türevleri, lipit metabolitleri ve oksidatif stresle ilişkili bileşiklerden oluşank metabolit blokları, kontrol ve prediyabet gruplarından ayrışarak diyabetik retinopati gruplarında birlikte kümelenme eğilimi göstermiştir.

Şekil 4.2’de, anlamlı farklılık gösteren metabolitlerin ısı haritasında metabolitlerin yolak-benzeri bloklar halinde birlikte kümelendiğı ve örneklerin grup etiketlerine göre belirgin paternler sergilediğı izlenmiştir. Kontrol ve prediyabet örneklerinde daha homojen/açık tonların baskın olduğı bir dağılım gözlenirken, retinopati evrelerinde (hafif-orta ve özellikle şiddetli NPDR’de) belirli metabolit bloklarında kırmızı/mavi tonların yoğunlaşması gruplar arası görelî düzey farklarının genişlediğini göstermektedir; bu görsel örüntü Tablo 25’teki değışim katsayılarının dağılımı ile uyumludur. Tablo 25’te genel olarak en yüksek genlikli değışimlerin kontrolün retinopati gruplarıyla karşılaştırıldığı sütunlarda (özellikle **1–4 ve 1–5**) yoğunlaştığı; diyabet spektrumu içinde ise **3–5 ve 4–5** karşılaştırmalarında belirli metabolit kümelerinde ek yönlü kaymaların dikkati çektiğı görülmüştür. Yolak düzeyinde bakıldığında enerji metabolizması/TCA ilişkili ara ürünler (pirüvik asit, süksinik asit, sitrik asit, glukonik asit ve ilişkili ara ürünler) retinopati gruplarında kontrol/prediyabete kıyasla belirgin yönlü değışimler sergilemiş; aynı eksen de aminoasit ve türevleri (valin, treonin, tirozin, triptofan,

metiyonin ve metiyonin türevleri ile kadaverin gibi amin türevleri) çok sayıda metabolitte retinopati evrelerine geçişte belirginleşen bir değişim kümesi oluşturmuştur.

Karbonhidrat/şeker ve şeker alkolleri (riboz, riboz-5-fosfat, galaktitol ve ilişkili şekerler) ile nükleotid/nükleozid türevleri (dUMP, dADP, üridin ve fosfatlı türevleri, 5-timidilik asit gibi) ısı haritasında birlikte kümelenen bloklar şeklinde izlenmiş; bu bloklarda özellikle kontrol–retinopati karşılaştırmalarında daha belirgin değişim katsayıları dikkat çekmiştir. Lipid alanında fosfolipit/sfingolipit bileşenleri (sfingozin-1-fosfat, PE(16:0/18:1(9Z))), lizofosfolipit türevleri gibi) ile sterol/safra asidi türevleri (kolesterol ara ürünleri ve estron türevleri, kolik asit gibi) bazı karşılaştırmalarda yüksek genlikli değişimlerle öne çıkmış; bu metabolitlerin önemli bir kısmı ısı haritasında NPDR örneklerinde aynı yönde renk yoğunluklarıyla kümelenme eğilimi göstermiştir. Ayrıca eikosanoid/lökotrien kümesi (5,6-DHET, 13-OksoODE, lökotrien A4 ve D4 gibi) ısı haritasında retinopati evrelerinde belirginleşen bloklardan biri olup Tablo 25’te özellikle kontrol–retinopati ve diyabet–şiddetli NPDR eksenlerinde yönlü değişim katsayıları ile paralel bir örüntü sergilemiştir. Sonuç olarak, ısı haritasının gösterdiği blok-kümelenme paterni ile Tablo 25’teki değişim katsayılarının dağılımı birlikte değerlendirildiğinde, metabolik farklılaşmanın en belirgin biçimde kontrol/prediyabetten NPDR evrelerine geçişte yoğunlaştığı; diyabetik retinopati şiddeti arttıkça belirli yolak kümelerinde ek yönlü değişimlerin eşlik edebildiği görülmüştür.



Şekil 4. 3. Gruplar arasında anlamlı değişen metabolitlere ait VIP skor grafiği. (VIP skor grafiği gruplar arasında ayrımı en çok etkileyen metabolitlerin gösterir. Dikey eksen (sol taraf): ayrımı sağlayan metabolitlerin isimlerini göstermektedir. Yatay eksen: VIP skorları göstermektedir. Sağ taraftaki renk skalası: kırmızı renk: artmış metabolitleri, mavi renk: azalmış metabolitleri temsil eder. VIP skoru >1.0 olan metabolitler, gruplar arasındaki ayrımı belirlemede önemli kabul edilir.)

Gruplar arasında farklılık gösteren metabolitlerin ayırt edici önem düzeylerini belirlemek amacıyla yapılan VIP (Variable Importance in Projection) analizinin sonuçları Şekil 3'te sunulmuştur. VIP skoru >1.0 olan metabolitler, gruplar arasındaki metabolik ayrışmayı belirlemede anlamlı katkı sağlayan bileşikler olarak değerlendirilmiştir.

VIP > 1.0 → Metabolit, gruplar arasındaki ayrımı anlamlı düzeyde etkiliyor.

(Bu metabolitler “ayırtıcı biyobelirteç adayları” olarak kabul edilir.)

VIP 1.0–1.2 arası → Orta düzeyde katkı sağlar.

VIP < 1.0 → Ayrım gücü düşük, model için önemli olmayan metabolit.

Gruplar arasındaki metabolik ayrışmayı en fazla açıklayan değişkenleri belirlemek amacıyla yapılan VIP analizinde, VIP skorlarının yaklaşık **1,1–2,2** aralığında dağıldığı izlenmiştir. En yüksek VIP skorlarına sahip metabolitler arasında **13-OxoODE, preskualen difosfat, 6-metiltiyopurin türevi nükleotid, sfingozin-1-fosfat, 3-kresotininik asit ve 1,2-dihidroksi/epoksi türevleri** öne çıkmıştır; bu metabolitler modelde grup ayırımına en güçlü katkıyı sağlayan bileşikler olarak değerlendirilmiştir. VIP>1,0 eşliğini aşan ayırt edici metabolit seti; **enerji/TCA ilişkili bileşikler** (örn. pirüvik asit, sitrik asit), **karbonhidrat/oligosakkarit ilişkili bileşikler** (örn. chitobiose, galaktitol, amiloz), **aminoasitler** (örn. metiyonin, fenilalanin), **nükleotid türevleri** (örn. deoksiüridin trifosfat) ile **lipid–oksilipin/eikosanoid bileşikleri** (örn. 13-OxoODE, 13(S)-hidroperoksilinolenik asit, lökotrien A4/D4) gibi farklı yollardan metabolitleri birlikte içermiştir. Mini ısı haritası incelendiğinde, VIP ile öne çıkan metabolitlerin gruplar arasında tekdüze bir artış/azalış yerine **metabolite özgül ve evreye duyarlı** paternler sergilediği; ayrımı belirleyen katkının, özellikle **NPDR evreleri ile kontrol/prediyabet eksen** arasında belirginleşen göreceli düzey farklarıyla desteklendiği görülmüştür. VIP analizi denetimli bir modele dayandığından, bu ayırıcı metabolitlerin klinik/biyolojik yorumunun **Tablo 25’teki yönlü kat değişimleri** ve model doğrulama ölçütleri ile birlikte ele alınması uygun olacaktır.

VIP Skoruna Göre Komponent Yüklerinin Bulguları

Tablo 26: VIP skor grafiğinde bulunan her bir metabolite ait komponent 1 ve komponent 2 değerleri

Metabolit adı	Komponent 1	Komponent 2
13-OxoODE	2.18	2.75
Preskualen difosfat	1.94	2.10
6-Metiltiyopurin 5'-monofosfat ribonükleotid	1.92	1.65
Sfingozin 1-fosfat	1.82	1.60
3-Kresotink asit	1.80	1.67
1,2-Dihidroksi-3,4-epoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin	1.77	1.09
Biyotin	1.67	1.02
Kitobiyoz	1.61	1.09
Pirüvik asit	1.58	0.93
Alfa-Hidroksiizobütirat	1.57	0.95
Estron	1.52	0.99
Lökotrien A4	1.48	0.89
Lökotrien D4	1.44	0.87
Deoksiüridin trifosfat	1.31	0.77
Metiyonin	1.29	0.77
2-Hidroksiiminostilben	1.27	0.75
Fenilalanin	1.26	0.96
Kolestenon	1.25	0.82
Sitrik asit	1.20	0.71
Galaktitol	1.17	0.68

Biyokanın A	1.17	0.82
İnosinik asit	1.16	0.75
Dietil oksalpropiyonat	1.16	0.70
Amiloz	1.13	0.67
13(S)-Hidroperoksilinolenik asit	1.13	0.67
Dehidroaskorbik asit asit	1.12	0.71
alfa-Tokoferol	1.09	0.85
6-Fosfo-2-dehidro-D-glukonat	1.09	0.71
Dihidrolipoamid	1.08	0.71
Taurin	1.06	0.72
17alfa,20alfa-Dihidroksipregn-4-en-3-on	1.06	0.87
2-Ketobütirik asit	1.05	0.75
Kinurenik asit	1.02	0.85
7a-Hidroksi-kolestene-3-on	1.02	0.87

VIP Skoruna Göre Bileşen Yükleri (LV1–LV2) Bulguları

VIP skoru >1,0 olan ve gruplar arasındaki ayrımı belirlemede öne çıkan metabolitlere ait Bileşen 1 (LV1) ve Bileşen 2 (LV2) üzerindeki katkı büyüklükleri Tablo 26’da sunulmuştur. Tablo 26 incelendiğinde LV1 değerlerinin 1,02–2,18; LV2 değerlerinin ise 0,67–2,75 aralığında değiştiği görülmüştür. En yüksek LV1 ve LV2 katkı büyüklükleri 13-OxoODE için saptanmış (LV1: 2,18; LV2: 2,75) olup, bunu preskualen difosfat (1,94; 2,10), 6-metiltiyopurin 5'-monofosfat ribonükleotid (1,92; 1,65), sfingozin-1-fosfat (1,82; 1,60) ve 3-kresotnik asit (1,80; 1,67) izlemiştir.

Lipid/oksilipin–sterol ekseni (üst sıralar):

Üst sıralarda yer alan 13-OxoODE ve 13(S)-hidroperoksilinolenik asit gibi oksilipin/yağ asidi oksidasyon ürünleri ile preskualen difosfat, kolestenon ve 7a-hidroksi-kolesten-3-on gibi

sterol yolak bileşenlerinin LV1–LV2 üzerinde görece yüksek katkı büyüklükleri gösterdiği izlenmiştir.

Enerji metabolizması ve karbonhidrat ilişkili metabolitler:

Pirüvik asit (1,58; 0,93), alfa-hidroksiizobütirat (1,57; 0,95) ve sitrik asit (1,20; 0,71) gibi enerji metabolizması ile ilişkili bileşenler ile kitobiyoz (1,61; 1,09), galaktitol (1,17; 0,68), amiloz (1,13; 0,67) gibi karbonhidrat/oligosakkarit türevlerinin de ayrımı destekleyen metabolitler arasında yer aldığı görülmüştür.

Eikosanoid/lökotrien ve nükleotid türevleri:

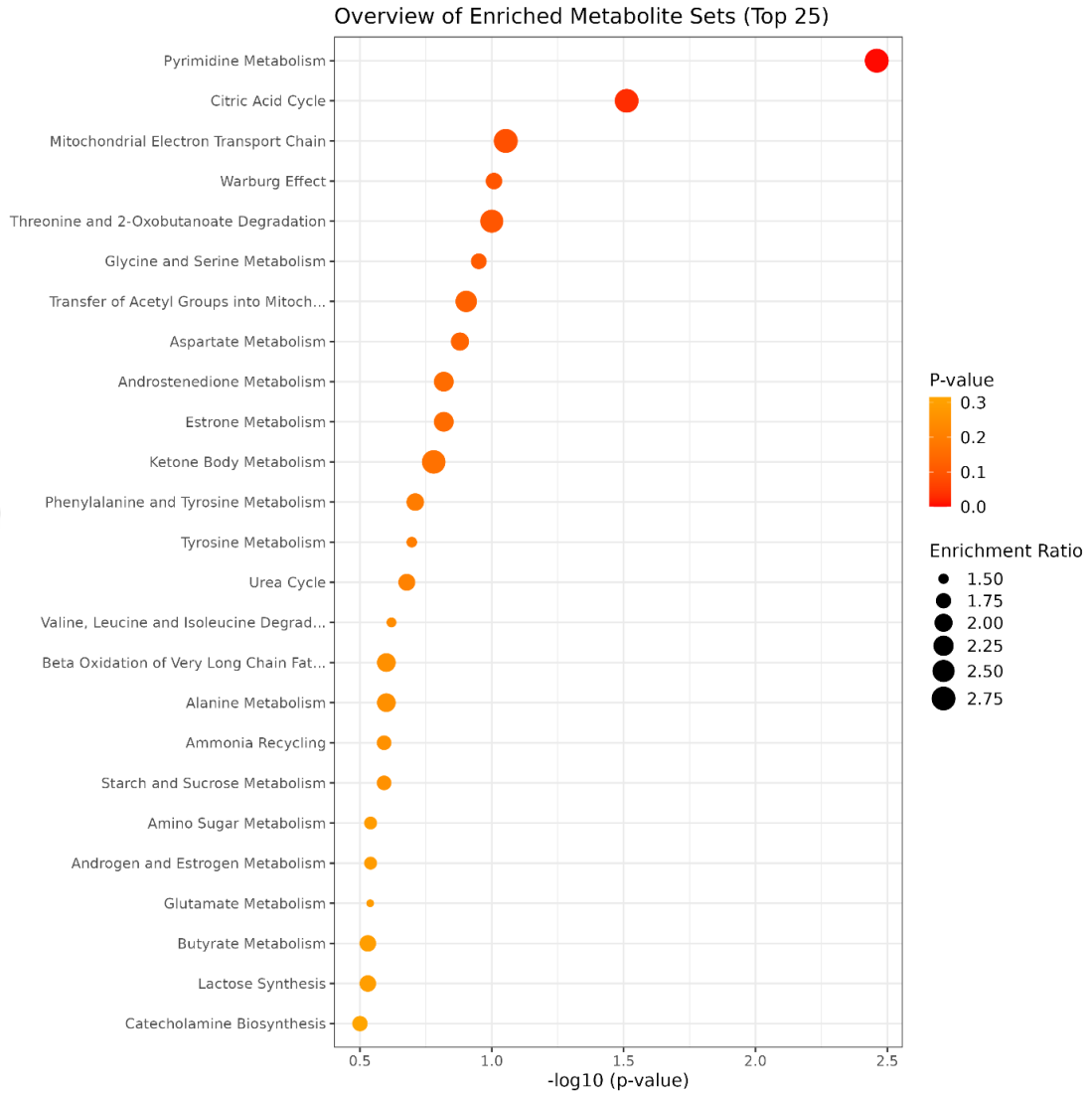
Lökotrien A4 (1,48; 0,89) ve lökotrien D4 (1,44; 0,87) gibi eikosanoid türevleri ile deoksiüridin trifosfat (1,31; 0,77) ve inosinik asit (1,16; 0,75) gibi nükleotid/nükleozid ilişkili metabolitlerin VIP>1,0 düzeyinde katkı sunduğu saptanmıştır.

Antioksidan/ko-faktör ilişkili bileşikler:

Dehidroaskorbik asit (1,12; 0,71), alfa-tokoferol (1,09; 0,85), dihidrolipoamid (1,08; 0,71) ve taurin (1,06; 0,72) gibi antioksidan/ko-faktör ilişkili bileşiklerin de modelde VIP>1,0 düzeyinde katkı verdiği izlenmiştir.

Bu bulgular, VIP skoru yüksek metabolitlerin yalnızca tek bir eksene değil, LV1 ve LV2'nin birlikte oluşturduğu çok boyutlu ayrışma yapısına katkı verdiğini göstermektedir. Bununla birlikte, LV1/LV2 değerlerinin yön (artış/azalış) bilgisini tek başına vermediği dikkate alınarak, metabolitlerdeki artış/azalış paternlerinin Tablo 25'teki değişim katsayıları ve ısı haritasındaki dağılım ile birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır. Ayrıca modelin güvenilirliğinin R^2/Q^2 gibi doğrulama ölçütleri ve/veya permütasyon/çapraz doğrulama sonuçları ile desteklenerek raporlanması önerilir.

Yolak Analizi Bulguları



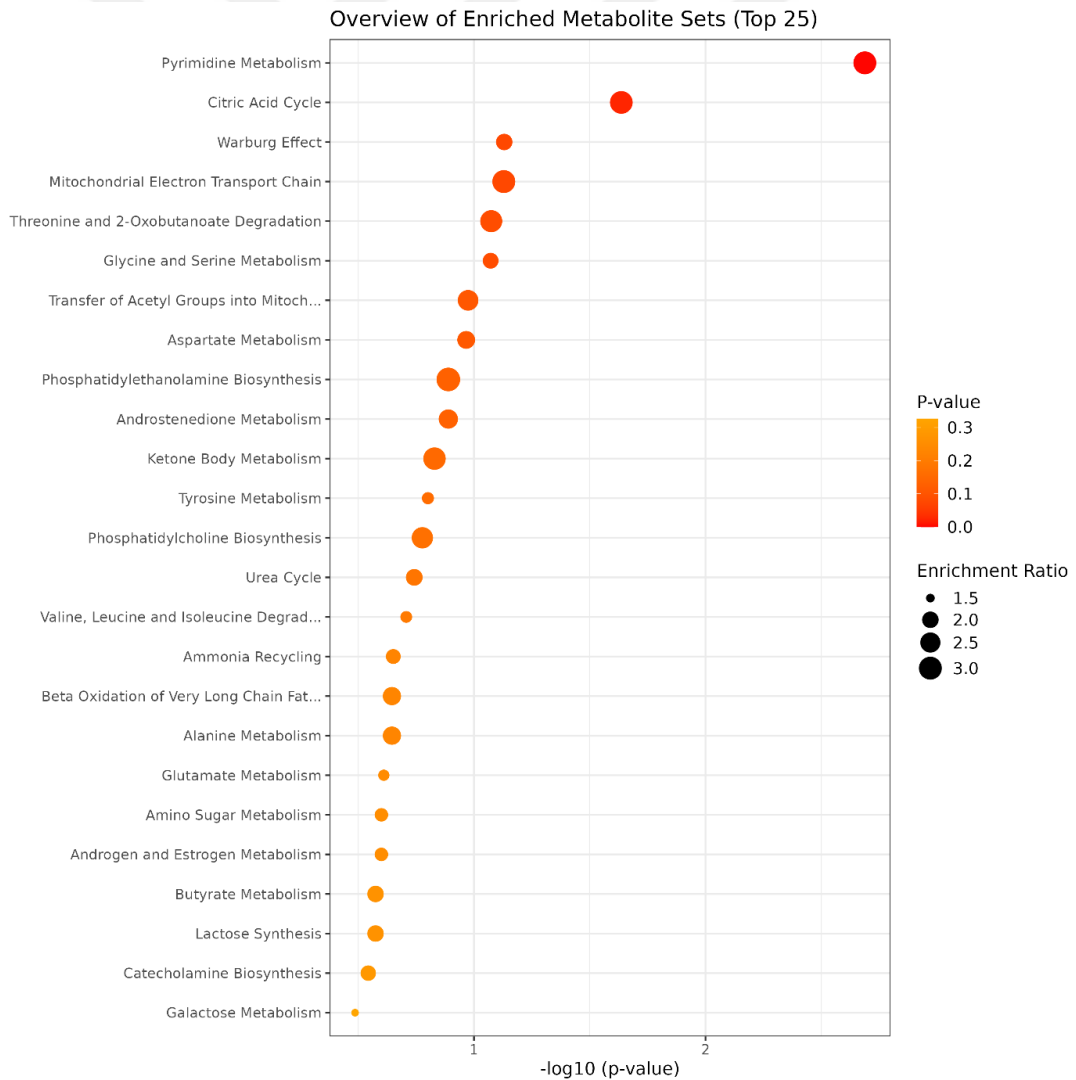
Şekil 4. 4: Yolak analizi (Prediyabetik grup ile şiddetli retinopati)

Prediyabet grubu ile **şiddetli NPDR** grubu arasında farklılık gösteren metabolitler kullanılarak yapılan yolak zenginleştirme analizi Şekil 4.4'te sunulmuştur. Grafik, **ilk 25 zenginleştirilmiş metabolit setini** $-\log_{10}(p\text{-değeri})$ ekseninde göstermekte; **nokta rengi** $p\text{-değeri}$ ni (daha düşük p : daha kırmızı tonlar), **nokta büyüklüğü** ise zenginleştirme oranını (enrichment ratio) yansıtmaktadır.

En belirgin zenginleşme **pirimidin metabolizmasında** izlenmiş olup bu yolak en yüksek $-\log_{10}(p)$ değerine ve en yüksek zenginleştirme oranlarından birine sahiptir. Bunu **sitrik asit döngüsü (TCA döngüsü)** izlemiş ve bu yolak da **$p < 0,05$ düzeyinde** öne çıkan ikinci ana yolak olarak dikkat çekmiştir. Bunun yanında **mitokondriyal elektron taşıma zinciri, Warburg etkisi, treonin ve 2-oksobutanoat yıkımı, glisin-serin metabolizması ve asetil**

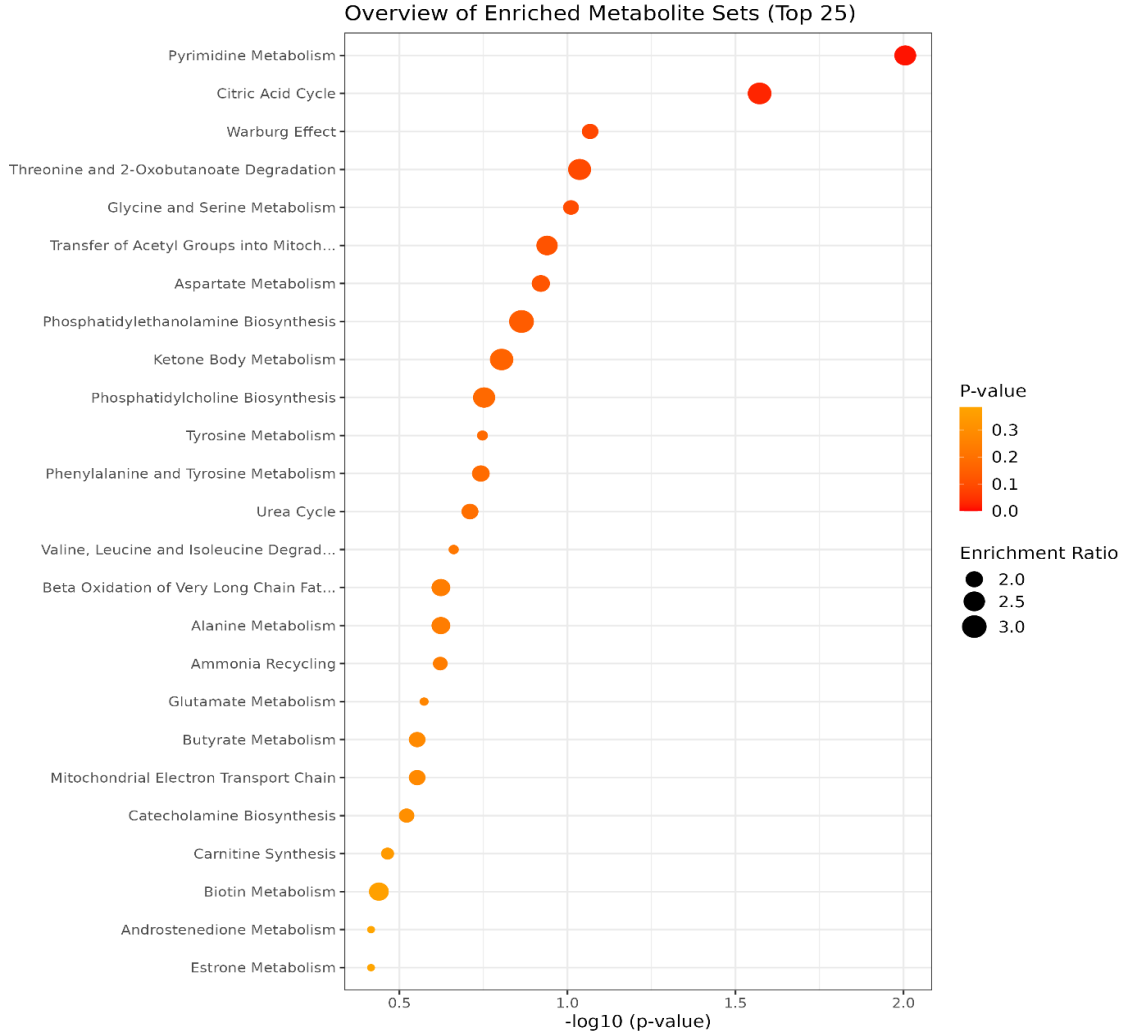
gruplarının mitokondriye transferi gibi enerji/mitokondri ilişkili yollar daha düşük $-\log_{10}(p)$ değerleriyle zenginleşme eğilimi göstermiştir.

Aminoasit metabolizmasıyla ilişkili yollar (örn. **fenilalanin– tirozin metabolizması, tirozin metabolizması, valin– lösin– izolösin yıkımı, alanin metabolizması, aspartat metabolizması**) ile azot döngüsü bağlantılı yollar (**üre döngüsü, amonyak geri dönüşümü**) da listede yer almıştır. Lipid/enerji kullanımını temsil eden **çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyonu**, karbonhidrat ilişkili **nişasta ve sakkaroz metabolizması** ile **amino şeker metabolizması** da üst sıralardaki yollar arasında izlenmiştir. Genel olarak, prediyabet–şiddetli NPDR karşılaştırmasında öne çıkan yolların **nükleotid (pirimidin) ve mitokondri/enerji metabolizması (TCA, elektron taşıma, ilgili alt yollar)** ekseninde yoğunlaştığı görülmüştür



Şekil 4. 5: Yolak analizi (hafif-orta diyabetik retinopati ile şiddetli diyabetik retinopati)

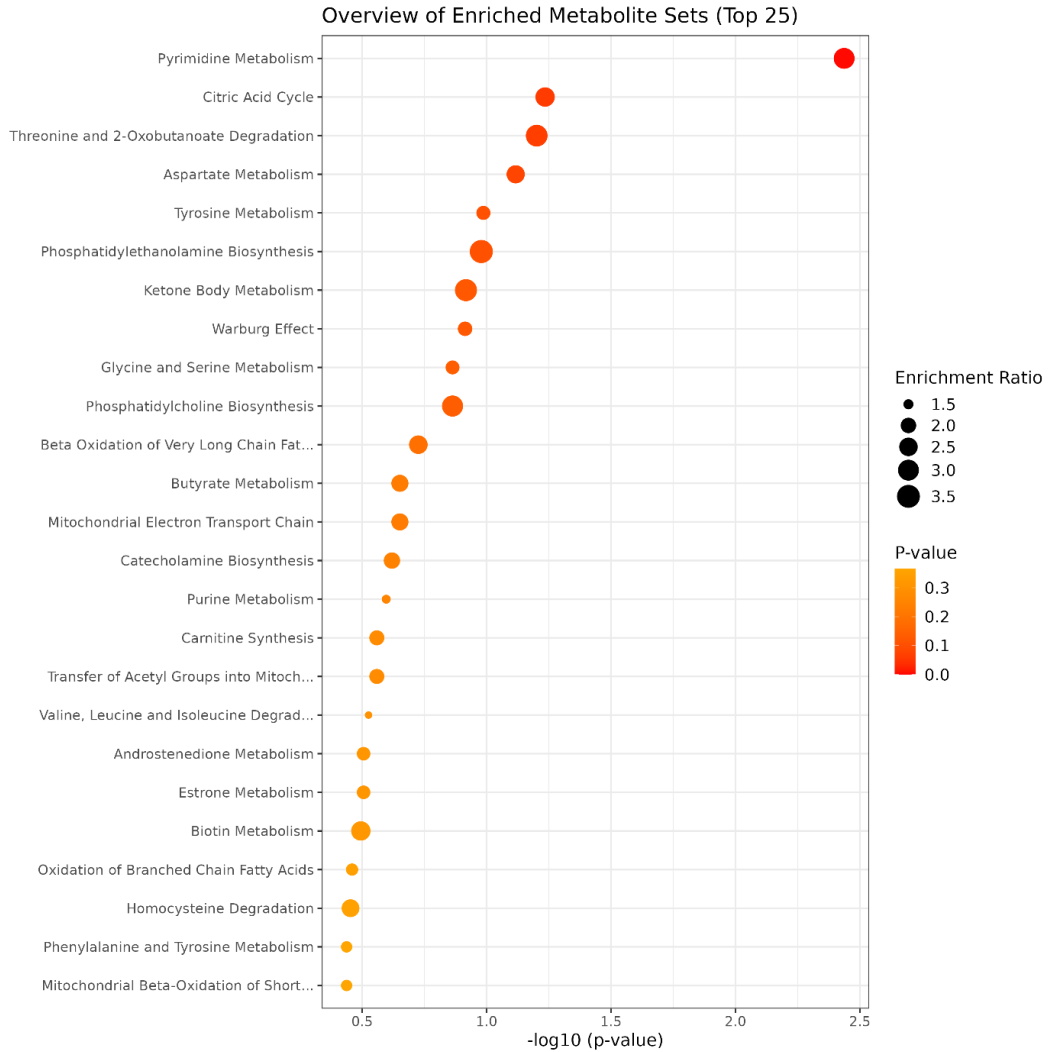
Hafif-orta NPDR (Grup 4) ile şiddetli NPDR (Grup 5) grupları arasında farklılık gösteren metabolitler kullanılarak gerçekleştirilen yolak zenginleştirme analizinin ilk 25 sonucu Şekil 4.5'te sunulmuştur. Grafik üzerinde x-ekseni $-\log_{10}(p\text{-değeri})$ ile yolak anlamlılık düzeyini, nokta büyüklüğü zenginleştirme oranını (enrichment ratio) ve renk skalası daha düşük p-değerlerine doğru artan anlamlılık eğilimini göstermektedir. Görsel incelemede, pirimidin metabolizması en yüksek $-\log_{10}(p)$ değeri ve görece yüksek zenginleştirme oranı ile öne çıkan yolak olarak izlenmiştir. Bunu, daha düşük düzeyde olmak üzere **sitrik asit döngüsü (TCA döngüsü), Warburg etkisi, mitokondriyal elektron taşıma zinciri ve treonin-2-oksobutanoat yıkımı yollarının** izlediği görülmüştür. Ayrıca **glisin-serin metabolizması, asetil gruplarının mitokondriye transferi, aspartat metabolizması, fosfatidiletanolamin/fosfatidilkolin biyosentezi, keton cisimciği metabolizması, valin-lösin-izolösin yıkımı ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyonu** gibi başlıkların da üst sıralarda yer aldığı izlenmiştir. Alt sıralarda ise üre döngüsü, amonyak geri dönüşümü, nişasta/sakkaroz-amino şeker metabolizması, androjen/östrojen metabolizması, glutamat metabolizması, bütirat metabolizması, laktoz sentezi, katekolamin biyosentezi ve galaktoz metabolizması gibi ek yolların yer aldığı görülmüştür. Genel olarak, hafif-orta NPDR'den şiddetli NPDR'ye geçişte zenginleşme örüntüsünün özellikle enerji-mitokondri ilişkili süreçler, aminoasit yıkımı ve lipid biyosentezi/oksidasyonu başlıklarında kümelendiği dikkati çekmiştir.



Şekil 4. 6: Yolak analizi (kontrol grubu ile şiddetli retinopati)

Kontrol grubu ile şiddetli NPDR grubu arasında farklılık gösteren metabolitler kullanılarak gerçekleştirilen yolak zenginleştirme analizinin ilk 25 sonucu Şekil 4.6'da sunulmuştur. Grafik üzerinde x-ekseni $-\log_{10}(\text{p-değeri})$ ile yolak düzeyindeki istatistiksel kanıtın gücünü, nokta büyüklüğü zenginleştirme oranını (enrichment ratio) ve renk skalası daha düşük p-değerlerine doğru artan anlamlılık eğilimini göstermektedir. Görsel incelemede **pirimidin metabolizması** en yüksek $-\log_{10}(\text{p})$ değeri ile öne çıkan yolak olarak izlenmiş; bunu **sitrik asit döngüsü (TCA döngüsü)** izlemiştir. Üst sıralarda ayrıca **Warburg etkisi**, **treonin ve 2-oksobutanoat yıkımı**, **glisin-serin metabolizması**, **asetil gruplarının mitokondriye transferi** ve **aspartat metabolizması** gibi enerji/mitokondri ilişkili başlıkların yer aldığı

görülmüştür. Lipid metabolizmasıyla ilişkili olarak **fosfatidiletanolamin** ve **fosfatidilkolin biyosentezi**, **keton cisimciği metabolizması** ve **çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyonu** yolları üst sıralarda dikkati çekmiştir. Aminoasit ve azot metabolizmasıyla ilişkili olarak **tirozin metabolizması**, **fenilalanin–tirozin metabolizması**, **valin–lösin–izolösin yıkımı**, **alanin metabolizması**, **üre döngüsü** ve **amonyak geri dönüşümü** gibi yollar listede yer almıştır. Buna ek olarak **mitokondriyal elektron transport zinciri**, **glutamat metabolizması**, **bütirat metabolizması**, **katekolamin biyosentezi**, **karnitin sentezi**, **biyotin metabolizması**, **androstenedion metabolizması** ve **estron metabolizması** gibi ek yollar da zenginleşen yolak setleri içerisinde izlenmiştir. Bu sonuçlar, kontrol grubuna kıyasla şiddetli NPDR grubunda özellikle nükleotid metabolizması ve mitokondri/enerjiyle ilişkili süreçlerde belirginleşen bir zenginleşme örüntüsü bulunduğunu; bunun yanı sıra lipid ve aminoasit/azot metabolizması başlıklarında da eşlik eden yolak düzeyi değişim kümeleri olduğunu göstermektedir.



Şekil 4. 7: Yolak analizi (diyabetik retinopati ile şiddetli retinopati)

Hafif-orta NPDR grubu ile şiddetli NPDR grubu arasında farklılık gösteren metabolitler kullanılarak gerçekleştirilen yolak zenginleştirme analizi Şekil 4.7’de sunulmuştur. Grafikte x-ekseni $-\log_{10}(p\text{-değeri})$ ile yolak düzeyindeki istatistiksel kanıtın gücünü, nokta büyüklüğü zenginleştirme oranını (enrichment ratio) ve renk skalası daha düşük p-değerlerine doğru artan anlamlılık eğilimini göstermektedir. Sonuçlar incelendiğinde **pirimidin metabolizması** en yüksek $-\log_{10}(p)$ değeri ile en belirgin biçimde öne çıkan yolak olarak izlenmiş; bunu **sitrik asit döngüsü (TCA)** ve **treonin–2-oksobutanoat yıkımı** başlıkları takip etmiştir. Üst sıralarda ayrıca **aspartat metabolizması**, **tirozin metabolizması**, **fosfatidiletanolamin biyosentezi** ve **keton cisimciği metabolizması** gibi aminoasit/azot dengesi ve membran lipid biyosenteziyle ilişkili yolların yer aldığı görülmüştür.

Bunlara ek olarak **Warburg etkisi**, **glisin–serin metabolizması**, **fosfatidilkolin biyosentezi**, **çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyonu**, **bütirat metabolizması** ve **mitokondriyal elektron transport zinciri** gibi enerji–mitokondri eksenindeki yollar zenginleşen setler içerisinde dikkati çekmiştir. Daha aşağı sıralarda **katekolamin biyosentezi**, **purin metabolizması**, **karnitin sentezi**, **asetil gruplarının mitokondriye transferi** ve **valin–lösin–izolösin yıkımı** gibi ek yolak başlıkları yer almıştır. Ayrıca **androstenedion/estron metabolizması**, **biyotin metabolizması**, **dallanmış zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu**, **homosistein yıkımı**, **fenilalanin–tirozin metabolizması** ve **kısa zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal beta-oksidasyonu** gibi yollar da listelenen zenginleşme örüntüsüne eşlik etmiştir. Bu bulgular, şiddetli NPDR evresinde yolak düzeyindeki farklılaşmanın özellikle nükleotid metabolizması ve mitokondri/enerji ilişkili başlıklar ile lipid biyosentezi–oksidasyonu ekseninde yoğunlaşma eğilimi gösterdiğini düşündürmektedir.

Tablo 27: Gruplar arasında en fazla değişen yollara ait p değerleri

	p Değeri							
Yolak adı	2_5	3_4	2_4	4_5	3_5	1_5	1_4	1_3
Amino Şeker Metabolizması	0.288	-	-	0.251	-	-	-	-
Amonyak Geri Dönüşümü	0.256	-	-	0.223	-	0.239	-	-
Androjen ve Östrojen Metabolizması	0.288	-	-	0.251	-	-	-	-
Androstenedion Metabolizması	0.152	-	-	0.129	-	-	-	-
Araşidonik Asit Metabolizması	0.751	-	-	0.704	0.622	0.729	-	-
Arjinin ve Prolin Metabolizması	0.579	-	-	0.528	0.446	0.554	-	-
Aspartat Metabolizması	0.132	-	-	0.108	0.076	0.120	-	-
Safrı Asidi Biyosentezi	0.514	-	0.135	-	-	0.485	0.135	-
Sitrik Asit Döngüsü	0.031	-	-	0.023	0.058	0.027	-	0.017
Estron Metabolizması	0.152	-	-	-	-	-	-	-
Galaktoz Metabolizması	0.369	-	0.037	0.326	-	-	0.037	-
Glutamat Metabolizması	0.289	-	-	0.245	0.394	0.267	-	0.051
Glisin ve Serin Metabolizması	0.112	0.036	0.108	0.085	0.137	0.098	0.108	0.084
Mitokondriyal Elektron Taşıma Zinciri	0.089	-	-	0.074	-	-	-	-
Fenilalanin ve Tirozin Metabolizması	0.195	-	-	-	-	0.181	-	-
Propanoat Metabolizması	0.432	-	-	0.386	-	0.409	-	-
Pürin Metabolizması	0.402	-	-	0.342	0.253	0.581	-	-

Pirimidin Metabolizması	0.003	0.033	0.100	0.002	0.004	0.010	-	-
Piruvat Metabolizması	0.509	-	-	0.459	-	0.484	-	-
Sfingolipid Metabolizması	0.401	-	-	-	-	-	-	-
Nişasta ve Sükroz Metabolizması	0.256	0.006	0.021	-	-	-	0.021	-
Treonin ve 2-Oksobütanoat Parçalanması	0.100	-	-	0.084	0.063	0.092	-	-
Asetil Gruplarının Mitokondriye Transferi	0.125	-	-	0.106	-	0.115	-	-
Triptofan Metabolizması	0.667	-	-	0.617	-	0.643	-	-
Tirozin Metabolizması	0.201	-	-	0.158	0.103	0.179	-	-
Üre Döngüsü	0.210	-	-	0.181	-	0.195	-	-
Valin, Lösin ve İzolösin Bozunumu	0.240	-	-	0.196	0.298	0.218	-	0.084
Warburg Etkisi	0.098	-	-	0.074	0.122	0.086	-	0.078

Tablo 27’de gruplar arası ikili karşılaştırmalarda öne çıkan yollara ait p-değerleri sunulmuştur. Nominal $p < 0,05$ eşiği temel alındığında, **pirimidin metabolizması** en fazla karşılaştırmada anlamlılık gösteren yolak olarak dikkat çekmiş; prediyabet-şiddetli NPDR (2-5; $p=0,003$), diyabet-hafif-orta NPDR (3-4; $p=0,033$), hafif-orta-şiddetli NPDR (4-5; $p=0,002$), diyabet-şiddetli NPDR (3-5; $p=0,004$) ve kontrol-şiddetli NPDR (1-5; $p=0,010$) karşılaştırmalarında farklılaşmıştır. Ayrıca **sitrik asit döngüsü (TCA)** yolak düzeyinde belirginleşmiş; kontrol-diyabet (1-3; $p=0,017$) ile kontrol-şiddetli NPDR (1-5; $p=0,027$) başta olmak üzere 2-5 ($p=0,031$) ve 4-5 ($p=0,023$) karşılaştırmalarında da anlamlılık göstermiştir. Karbonhidrat metabolizmasıyla ilişkili olarak **nişasta ve sükroz metabolizması** diyabet-hafif-orta NPDR (3-4; $p=0,006$), prediyabet-hafif-orta NPDR (2-4; $p=0,021$) ve kontrol-hafif-orta NPDR (1-4; $p=0,021$) karşılaştırmalarında anlamlı bulunmuş; **galaktoz metabolizması** prediyabet-hafif-orta NPDR (2-4; $p=0,037$) ekseninde farklılaşmıştır. Amino asit metabolizmasına ait bir başlık olarak **glisin ve serin metabolizması** diyabet-hafif-orta

NPDR (3–4; $p=0,036$) karşılaştırmasında anlamlı farklılık göstermiştir. Bu bulgular, özellikle retinopati evrelerine geçiş ve evreler arası karşılaştırmalarda **nükleotid metabolizması (pirimidin)** ve **enerji/mitokondri ilişkili yolların (TCA)** daha belirgin olarak öne çıktığını; buna ek olarak **karbonhidrat** ve seçilmiş **amino asit** yollarının da bazı evre geçişlerinde farklılaştığını göstermektedir.

Yolak zenginleştirme analizleri (Şekil 4.4–4.7) ve gruplar arası karşılaştırmalarda öne çıkan yolak p-değerlerinin özeti (Tablo 27) birlikte değerlendirildiğinde, diyabetik spektrum boyunca özellikle **şiddetli NPDR** ile yapılan karşılaştırmalarda zenginleşmenin belirginleştiği görülmüştür. Prediyabet–şiddetli NPDR (Şekil 4.4), hafif-orta NPDR–şiddetli NPDR (Şekil 4.5), kontrol–şiddetli NPDR (Şekil 4.6) ve diyabetik retinopati grubu–şiddetli NPDR (Şekil 4.7) karşılaştırmalarının tümünde, **pirimidin metabolizması** ve **sitrik asit döngüsü (TCA)** en yüksek $-\log_{10}(p)$ değerleri ve görece yüksek zenginleştirme oranlarıyla en ön sırada yer alan ortak başlıklar olmuştur. Bu ortak çekirdeğe ek olarak **Warburg etkisi, mitokondriyal elektron taşıma zinciri, treonin ve 2-oksobutanoat yıkımı, glisin-serin metabolizması, aspartat metabolizması** ve **asetil gruplarının mitokondriye transferi** gibi enerji/mitokondri ve aminoasit ilişkili yollarla da zenginleşme eğilimi izlenmiştir. Lipid alanında özellikle **fosfatidiletanolamin/fosfatidilkolin biyosentezi, uzun zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyonu** ve bazı karşılaştırmalarda **keton cisimciği metabolizması** öne çıkmış; ayrıca **tirozin** ve **fenilalanin-tirozin metabolizması** gibi aromatik aminoasit yolları da bazı karşılaştırmalarda ilk 25 yolak içinde yer almıştır. Karbonhidrat metabolizması başlıkları içinde **nişasta ve sükroz metabolizması** ile **galaktoz metabolizmasının** özellikle retinopati evreleriyle ilişkili karşılaştırmalarda görünür hale gelmesi, klinik evreler arasında farklı metabolik kümelerin birlikte değiştiğini düşündürmektedir.

Tablo 27 bu genel örüntüyü karşılaştırma bazında desteklemiş; nominal $p<0,05$ düzeyinde **pirimidin metabolizması** birden fazla ikili karşılaştırmada (örn. 2–5, 3–4, 4–5, 3–5, 1–5) öne çıkan yolak olarak izlenirken, **TCA** da kontrol–diyabet (1–3) ve şiddetli NPDR ile ilişkili bazı karşılaştırmalarda (örn. 2–5, 4–5, 1–5) farklılaşma göstermiştir. Benzer şekilde **nişasta-sükroz metabolizması** (örn. 3–4, 2–4, 1–4) ve **galaktoz metabolizması** (örn. 2–4, 1–4) gibi karbonhidrat yollarında, retinopati evrelerine geçişte belirginleşen farklılıklar dikkati çekmiştir. Sonuç olarak, yolak düzeyindeki bulgular; gruplar arasındaki metabolik ayrışmanın en belirgin biçimde **NPDR evreleri ve özellikle şiddetli NPDR** ile yapılan karşılaştırmalarda

yoğunlaştığını ve bu ayrışmanın başlıca **nükleotid metabolizması** ile **enerji/mitokondri ilişkili** süreçler etrafında kümелendiğini göstermektedir. Yolak analizlerinin keşifsel niteliği nedeniyle, bu örüntünün biyolojik/klinik temellendirmesi ve olası mekanizmaları tartışma bölümünde diğer metabolomik ve klinik bulgularla birlikte ele alınacaktır.



5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitusun sistemik etkileri içinde retina, böbrek ve kardiyovasküler sistemde ortaya çıkan mikrovasküler ve makrovasküler hasar, büyük ölçüde ortak patofizyolojik süreçler üzerinden ilerlemektedir. Bu çalışma, diyabetin bu çok boyutlu etkisini aynı hasta grubunda bütüncül olarak değerlendirebilmek amacıyla planlanmıştır. Çalışmanın temel hedefi; OCTA ile elde edilen retinal mikrovasküler parametrelerin FAZ ölçümleri, SCP/DCP damar yoğunlukları, makula kalınlıkları, optik sinir başı ve RPC değerleri diyabetik nefropati göstergeleri (mikroalbuminüri, albumin/kreatinin oranı, mikroproteinüri, eGFR, üre ve kreatinin) ve UKPDS temelli kardiyovasküler risk skorları ile ilişkisini incelemek olmuştur. Böylece retina, böbrek ve kardiyovasküler sistemdeki değişikliklerin aynı fizyopatolojik zemine ne ölçüde oturduğunu klinik–görüntüleme–biyobelirteç ekseninde birlikte değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışma bulguları genel olarak değerlendirildiğinde, DR şiddeti arttıkça retinal mikrovasküler mimaride belirgin bozulmaların ortaya çıktığı izlenmiştir. Şiddetli NPDR grubunda FAZ alanı ve perimetresinin genişlediği, buna karşılık FAZ circularity indeksinin azaldığı saptanmıştır; bu örüntü foveal kapiller yatağın ilerleyici non-perfüzyonu ve kapiller ağ bütünlüğündeki bozulma ile uyumlu bir fenotipi düşündürmektedir. OCTA literatürü de FAZ parametrelerindeki bu yönlü değişimlerin DR şiddeti ile ilişkilendirilebildiğini göstermektedir. (151)

Benzer şekilde, SCP ve DCP’de parafoveal/perifoveal damar yoğunluklarında retinopati evrelerine doğru belirginleşen azalma eğilimi gözlenmesi, diyabetik mikrovasküler disfonksiyonun maküler kapiller pleksuslar düzeyinde yaygın bir etkisi olabileceğini desteklemektedir. Bu bulgu seti, özellikle derin pleksusun iskemiyeye daha duyarlı olabileceği yönündeki fizyopatolojik çerçeve ile birlikte ele alındığında klinik olarak anlamlıdır. Buna ek olarak, santral makula kalınlığı ve bazı sektörel makula kalınlıklarında izlenen artışlar, retinopati ilerledikçe intraretinal sıvı birikimi/mikrovasküler geçirgenlik artışı spektrumunda yer alan değişikliklere işaret edebilecek bulgular olarak değerlendirilmiştir (klinik olarak diyabetik makula ödemi varlığının ise ilgili klinik ve görüntüleme ölçütleriyle ayrıca doğrulanması gerekir).(151)

Optik sinir başı ve peripapiller kapiller ağın değerlendirilmesi de benzer bir tablo ortaya koymuştur. RPC damar yoğunluğundaki azalma ve optik sinir çevresi ölçümlerindeki gerileme, diyabetin yalnızca maküler mikrovaskülatürü değil, peripapiller kapiller yatağı da etkileyen daha yaygın bir mikrovasküler disfonksiyon oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bu alanda OCTA tabanlı çalışmalar, peripapiller/RPC parametrelerinde diyabet ve DR ile ilişkili değişikliklerin raporlanabildiğini göstermektedir. (152)

Sistemik parametreler incelendiğinde; mikroalbuminüri, albümin/kreatinin oranı ve mikroproteinüri düzeylerinin DR şiddeti ile paralel şekilde arttığı, buna karşılık eGFR'nin azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular, retinal mikrovasküler hasar ile diyabetik nefropati göstergelerinin aynı yönde bozulabildiğini ve olası ortak mikrovasküler mekanizmaları (endotelial disfonksiyon, inflamasyon/oksidatif stres, bazal membran değişiklikleri) paylaştığını düşündürmektedir; literatürde de DR ile böbrek hastalığı göstergeleri arasında ilişki kurulabildiği bildirilmektedir. (153)

Kardiyovasküler sistem açısından değerlendirildiğinde ise UKPDS risk skorlarının (koroner kalp hastalığı, fatal CHD, inme ve fatal inme) retinopati evrelerinde yükselme eğilimi göstermesi, retinal mikrovasküler bozulmanın sistemik kardiyovasküler yükü birlikte artabileceğini düşündürmektedir. UKPDS Risk Engine'in tip 2 diyabette CHD ve inme risk tahminini diyabete özgül değişkenlerle yapan bir hesaplayıcı olduğu göz önüne alındığında, bu risk metriklerinin retinopati şiddetiyle birlikte yorumlanması klinik açıdan anlamlı bir çerçeve sunmaktadır.

Metabolomik bulgular bu çok-sistemli çerçeveyi biyokimyasal düzeyde tamamlamıştır. Denetimsiz PCA analizinde kontrol/prediyalet/diyabet gruplarında kısmi örtüşme izlenirken, retinopati evrelerinde ayrışmanın belirginleşmesi; ısı haritasında hiyerarşik kümeleme ile metabolitlerin grup-temelli bloklar halinde kümelenmesi ve VIP analiziyle ayrımı en çok sürükleyen metabolitlerin (özellikle lipid mediyatörleri/eikosanoid-lökotrienler, sfingolipid/fosfolipid bileşenleri, nükleotid türevleri ve enerji metabolizması ara ürünleri) öne çıkması, DR progresyonu ile birlikte mitokondriyal enerji metabolizması-nükleotid döngüsü-lipid mediyatör/inflamasyon eksenlerinde eşzamanlı bir metabolik yeniden programlanma olabileceğini düşündürmektedir. Buna paralel olarak yolak zenginleştirme analizlerinde (Şekil 4.4-4.7) pirimidin metabolizması, TCA döngüsü, mitokondriyal elektron transport zinciri/Warburg ilişkili başlıklar ile aminoasit ve fosfolipid biyosentez yollarının farklı

karşılaştırmalarda tekrar eden biçimde öne çıkması; metabolomik ayrışmanın yalnızca tekil metabolit düzeyinde değil, yolak/küme düzeyinde de izlenebildiğini göstermiştir.

Fonksiyonel olarak bakıldığında, EİDGK değerlerinin DR şiddeti arttıkça anlamlı şekilde azaldığı görülmüş; bu durum retinal mikrovasküler hasarın görsel fonksiyon üzerindeki klinik yansımaları göstermiştir.

Çalışmamızda yer alan kontrol, prediyabet, diyabet, hafif-orta NPDR ve şiddetli NPDR grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,057$). Grupların yaş ortalamalarının birbirine yakın seyretmesi, yaşın retina mikrovasküler parametreleri üzerindeki olası etkisinin çalışmamızda güçlü bir karıştırıcı değişken olarak öne çıkmadığını düşündürmektedir. Diyabetik retinopati gelişimi için bilinen epidemiyolojik risk faktörleri arasında yaş önemli bir değişken olmakla birlikte, örneklemimizde yaş dağılımının benzer olması; OCTA ile ölçülen damar yoğunluğu, FAZ alanı ve peripapiller kapiller parametrelerde gözlenen farklılıkların daha çok diyabet süreci ve retinopati şiddeti ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.(154)

Önceki geniş kohort çalışmaları (WESDR ve benzeri uzun dönem izlem serileri), yaşlanmanın DR prevalansı ve/veya progresyon dinamikleri ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (34, 155). Ayrıca yaşlanmaya bağlı olarak retinal mikrosirkülasyonda hafif bir azalma, FAZ alanında sınırlı genişleme ve kapiller yoğunlukta düşük-orta düzeyde düşüşler tanımlanmıştır (115, 156, 157). Ancak bu fizyolojik değişikliklerin büyüklüğü çoğu çalışmada sınırlı olup, diyabetik mikrovasküler hasara kıyasla daha düşük genlikte kalmaktadır. Bu bağlamda çalışmamızda gruplar arasında belirgin yaş farkı olmaması, SCP/DCP damar yoğunluğu azalması, FAZ ölçümlerindeki bozulmalar ve peripapiller kapiller değişimlerin yalnızca yaşa bağlı dejeneratif süreçlerle açıklanmasının güç olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla bulgularımız, diyabete bağlı kronik hiperglisemi, endotel disfonksiyonu, kapiller non-perfüzyon ve mikrovasküler yeniden yapılanma süreçlerinin DR şiddeti arttıkça OCTA parametrelerinde gözlenen değişikliklerin temel belirleyicileri olduğunu desteklemektedir. Ayrıca yaşın gruplar arasında benzer olması, OCTA parametrelerindeki bozulmaların diyabetik yük ve retinopati derecesi gibi klinik değişkenlerle ilişkisini daha güvenilir şekilde değerlendirmemize olanak sağlamış, çalışmanın iç geçerliliğini artırmıştır.

Diyabet süresinin hafif-orta NPDR ve şiddetli NPDR gruplarında daha uzun seyretmesi, literatürdeki güçlü verilerle uyumludur. Uzun diyabet süresinin; perisit kaybı, kapiller bazal

membran kalınlaşması, endotel disfonksiyonu, kapiller lümen daralması ve buna eşlik eden ilerleyici non-perfüzyon alanları üzerinden retinopati riskini doz–yanıt ilişkisi içinde artırdığı geniş klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (155) (158). OCTA kullanılan güncel araştırmalarda da diyabet süresi uzadıkça hem yüzeysel hem derin vasküler pleksus damar yoğunluklarında azalma ve FAZ parametrelerinde bozulma eğilimi bildirilmektedir (68, 159). Çalışmamızda retinopati evrelerinde OCTA parametrelerindeki bozulmaların daha belirgin hale gelmesi, kronik glisemik yükün retina mikrovasküler yatağı üzerindeki kümülatif etkisini desteklemektedir.

Kan basıncı parametreleri açısından, sistolik kan basıncının şiddetli NPDR grubunda daha yüksek saptanması; hipertansiyonun mikrovasküler hasarı pekiştiren sistemik bir risk faktörü olduğunu gösteren UKPDS verileriyle uyumludur(160). UKPDS kan basıncı alt analizlerinde sistolik kan basıncındaki artışın mikrovasküler komplikasyon riskini anlamlı ölçüde yükselttiği bildirilmiştir. Artmış sistolik yük; özellikle retina ve böbrek mikrovasküler yataklarında hemodinamik stres ve shear stresini artırarak endotel bütünlüğünü bozmakta, kapiller non-perfüzyonu hızlandırmakta ve sonuçta FAZ parametrelerinde bozulma ile pleksus damar yoğunluklarında azalma gibi mikrovasküler mimari değişiklikleri kolaylaştırmaktadır (32, 161). Çalışmamızda şiddetli NPDR grubunda daha yüksek sistolik kan basıncıyla birlikte mikroalbuminüri/ACR değerlerinin artması ve UKPDS temelli risk skorlarının daha yüksek seyretmesi, retinal, renal ve kardiyovasküler mikrovasküler hasarın ortak bir patofizyolojik zemini paylaşabileceğini düşündürmektedir.

Diyastolik kan basıncı ve hipertansiyon süresinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi, literatürde bildirilen bazı sonuçlarla uyumludur. Antihipertansif tedavi kullanımı, poliklinik ölçümlerinde zamanlama değişkenliği ve kayıt heterojenliği gibi faktörler bu parametrelerdeki gerçek farkın istatistiksel olarak sönümlenmesine yol açmış olabilir. Bununla birlikte, sistolik kan basıncının diyastolik değere kıyasla DR progresyonunda daha belirleyici olabileceğine ilişkin görüşler giderek güçlenmektedir. (162)

Sigara kullanımının paket/yıl değerinin şiddetli NPDR grubunda daha yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, sigaranın DR üzerindeki rolüne ilişkin çelişkili literatürle uyumludur. Cai ve ark.'nın (2018) meta-analizinde, sigaranın özellikle Tip 1 diyabette DR riskini artırabileceği; Tip 2 diyabette ise diyabet süresi, glisemik kontrol ve hipertansiyon gibi güçlü belirleyicilerin sigaranın etkisini gölgeleyebileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde, on

yıllık takip çalışmalarında da sigara içimi veya paket/yıl değerinin DR insidansı ya da progresyonu ile her zaman tutarlı bir ilişki göstermediği rapor edilmiştir. Bu çerçevede, çalışmamızda şiddetli NPDR grubunda daha yüksek sigara tüketimi görülmesine rağmen anlamlılık elde edilememesi; örneklem büyüklüğü, kayıt heterojenliği ve ilişkinin zayıf/dolaylı olması gibi faktörlerle açıklanabilir. Bununla birlikte, şiddetli NPDR grubunda hem sigara tüketiminin hem de UKPDS kardiyovasküler risk skorlarının en yüksek düzeylerde izlenmesi, sigaranın DR progresyonunda bağımsız bir belirleyici olmaktan ziyade, sistemik vasküler stres yükünü artırarak mikrovasküler ve makrovasküler hasarı dolaylı yoldan şiddetlendirebileceği görüşüyle uyumludur (163, 164)

Genel olarak sosyodemografik ve klinik özellikler OCTA bulguları ile birlikte ele alındığında, DR'nin yalnızca oküler bir süreç olmadığı; diyabet süresi, sistolik kan basıncı ve sigara gibi sistemik yük belirteçlerinin eşlik ettiği klinik tabloda retina mikrovasküler mimarisinin daha belirgin bozulma eğilimi gösterebildiği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda izlenen FAZ parametrelerindeki bozulma, SCP/DCP damar yoğunluğu azalması eğilimi, makula kalınlık değişiklikleri ve RPC perfüzyonundaki azalma; bu sistemik risk örüntüsü ile aynı yönde bir klinik görünüm sergilemekte olup, DR'nin sistemik mikrovasküler hasarın retinal düzeydeki bir yansıması olduğu yönündeki güncel yaklaşımı güçlendirmektedir.

Çalışmamızda AL değerlerinin gruplar arasında benzer bulunması ($p=0,723$), OCTA tabanlı mikrovasküler ölçümlerin yorumlanabilirliğini artıran önemli bir metodolojik avantaj sağlamıştır. AL'nin özellikle büyütme (magnification) etkisi üzerinden FAZ metrikleri ve VD ölçümlerini anlamlı biçimde etkileyebildiği; küçük AL farklılıklarının dahi FAZ alanı/perimetresi ile VD değerlerinde ölçümsel sapmaya yol açabileceği Sampson (2017), Suda (2020) ve Dutt (2022) tarafından gösterilmiştir. Bu bağlamda, örneklemimizde AL'nin gruplar arasında homojen seyretmesi, OCTA parametrelerindeki farklılıkların ölçüm geometrisine bağlı sistematik bir yanlılıktan ziyade diyabetik süreç ve retinopati şiddeti ile ilişkili biyolojik değişimlere daha güvenilir şekilde atfedilebilmesini desteklemektedir..(80, 165, 166)

te yandan AL-FAZ/VD ilişkisine dair literatür tamamen homojen değildir.. Lin (2023) AL ile Z/VD arasında pozitif ilişki bildirirken, Pang (2023) erişkinlerde AL uzadıkça FAZ'ın küçüldüğünü göstermiş; İçel (2020) ise çocuk popülasyonunda anlamlı ilişki saptamamıştır. Bu heterojenlik; AL'nin OCTA parametreleri üzerindeki etkisinin yaş grubu, refraksiyon

spektrumu, kullanılan cihaz/yazılım algoritması ve görüntüleme/segmentasyon farklılıkları gibi değişkenlere duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda AL'nin gruplar arasında benzer olması bir güçlü yön olmakla birlikte, AL dağılımının sınırlı olması (özellikle uzun AL/yüksek miyopi olgularının sınırlı temsili) bulguların bu alt popülasyonlara genellenebilirliği açısından bir kısıtlılık olarak not edilmelidir(167-169)

Santral kornea kalınlığı (pakimetri/CCT) açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmaması ($p=0,289$) metodolojik açıdan olumlu değerlendirilmiştir. Diyabette CCT artışı bildiren çalışmalar (Mathebula 2015; Mete 2018) özellikle uzun süreli ve kötü kontrollü olgularda korneal etkilenimin belirginleşebileceğini göstermektedir. Buna karşın Uzunoğlu (2025) sistematik derlemesinde çalışmaların bir kısmında CCT artışı saptanırken bir kısmında fark izlenmediğini bildirmiş; Toygar (2015) retinopati alt grupları arasında fark bulmamış; Yüksekaya (2020) ve Demir (2023) pediatrik serilerde CCT'nin çoğunlukla normal sınırlarda seyrettiğini göstermiştir. Bu değişken sonuçlar, korneal değişikliklerin diyabet süresi, HbA1c düzeyi ve bireyler arası biyolojik varyasyon ile yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. (170-175)

Açlık kan glukoza ve HbA1c düzeylerinin hafif-orta ve şiddetli NPDR gruplarında kontrol ve prediyabet gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunması, kronik hipergliseminin diyabetik retinopati (DR) gelişimi ve progresyonundaki merkezi rolü ile uyumludur. UKPDS verileri, HbA1c düzeyindeki artışın mikrovasküler komplikasyon riskinde anlamlı yükselişle ilişkili olduğunu; glisemik kontrolün iyileştirilmesinin ise mikrovasküler sonlanımları belirgin ölçüde azaltabildiğini ortaya koymuştur. Bu çerçevede, çalışmamızda hipergliseminin daha belirgin olduğu NPDR evrelerinde OCTA ile izlenen mikrovasküler bozulma örüntüsü (FAZ genişlemesi, circularity indeksinde azalma ve SCP/DCP damar yoğunluğu kaybı gibi) glisemik yükün retinal nörovasküler ünite üzerindeki kümülatif etkisinin klinik bir yansıması olarak değerlendirilebilir (176-178)

Kronik hiperglisemi; AGE birikimi, oksidatif stres, PKC aktivasyonu, inflamatuvar mediyatörlerde artış, lökosit adezyonu/leukostasis ve endotel-perisit disfonksiyonu üzerinden kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller lümen daralması ve non-perfüzyon alanlarının genişlemesini hızlandırır. Bu patofizyolojik zemin OCTA'da özellikle foveal kapiller ağın bütünlüğünde bozulma (FAZ alan/perimetre artışı, şekil düzensizliği) ve kapiller dansitede azalma olarak görünür. Nitekim Temel ve ark. (2022) diyabetik olgularda (retinopatili ve

retinopatisiz) kontrole kıyasla FAZ alanında artış ve kapiller yoğunluk/retinal yapı ile ilişkili değişiklikler bildirmiş, OCTA'nın klinik retinopati bulguları belirginleşmeden önce subklinik vasküler değişiklikleri yakalayabildiğini vurgulamıştır. Bununla birlikte literatürde HbA1c–OCTA ilişkisini zayıf veya popülasyona/ölçüm protokolüne bağımlı bulan çalışmaların varlığı, OCTA parametrelerinin; görüntü kalitesi, segmentasyon hataları, eşlik eden maküler ödem, cihaz algoritmaları ve örnekleme HbA1c aralığının darlığı gibi değişkenlerden etkilenebildiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda hiperglisemi artışı ile OCTA bozulmasının eş zamanlı izlenmesi güçlü bir biyolojik tutarlılık sunsa da, nedenselliğin yönünü ve bağımsız etki büyüklüğünü göstermek için ileri analizlerde (çok değişkenli modeller, HbA1c aralığına göre tabakalama, tedavi değişkenlerinin eklenmesi) ek doğrulama yararlı olacaktır.(179, 180)

Bizim serimizde HbA1c'deki yükselişin UKPDS kardiyovasküler risk skorlarındaki artışla paralel seyretmesi, glisemik yükün yalnız retina ile sınırlı kalmayıp sistemik mikrovasküler yatakları da eş zamanlı etkileyebileceği görüşünü destekler. Ancak burada, daha önce birlikte değerlendirdiğimiz üzere üre–kreatinin–ürik asit gibi bazı biyokimyasal parametrelerin retinopati şiddeti boyunca lineer bir örüntü göstermemesi olasıdır; bu durum hidrasyon durumu, kas kütlesi, diüretik/RAAS blokeri kullanımı, diyet/pürin yükü ve laboratuvar içi varyasyon gibi faktörlerle açıklanabilir. Bu nedenle “sistemik mikrovasküler yük” yorumu yapılırken, renal hasarın daha doğrudan göstergeleri (ACR, mikroalbüminüri, eGFR) ile tutarlılığın ayrıca vurgulanması metodolojik açıdan daha güvenli olacaktır.(181)

Lipid profili değerlendirildiğinde, çalışmamızda bazı parametrelerde klasik beklentiden farklı örüntüler saptanmıştır. Ağır NPDR grubunda LDL kolesterol düzeylerinin daha düşük bulunması, biyolojik hastalık şiddetiyle çelişkili gibi görünse de, literatürde “ters nedensellik” (reverse causality) kavramı bu durumu açıklamaktadır. İleri evre diyabetik olgularda statin ve/veya fibrat kullanımının daha yaygın olması, kılavuzlara uyumlu olarak LDL hedeflerinin daha agresif şekilde aşağı çekilmesine neden olmakta ve bu hasta grubunda LDL düzeyleri paradoksal biçimde daha düşük ölçülebilmektedir. Büyük gözlemsel serilerde ve meta-analizlerde statin ve fenofibrat tedavisinin DR progresyonunu ve lazer/cerrahi müdahale gereksinimini azalttığı; buna karşın Zhang ve Ark. (2025) Mendelian randomizasyon çalışmalarında belirli lipid düşürücü hedeflerin DR riskine etkisinin karmaşık ve kısmen çelişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu veriler, çalışmamızda şiddetli NPDR grubunda düşük LDL düzeylerinin, hastalığın biyolojik şiddetinden çok yoğun lipid düşürücü tedaviyi

yansıtır olabileceği yorumunu desteklemektedir. Bununla birlikte, yakın tarihli Jeong ve ark. (2024) yaptıkları çalışmada dislipidemi belirteçlerinin DR tanısı ile ters yönde ilişkili bulunması (yüksek trigliserid ve total kolesterol ile daha düşük DR tanı riski), dislipideminin DR üzerindeki etkisinin oldukça nüanslı ve hasta alt gruplarına göre değişken olabileceğini düşündürmekte ve klasik “ne kadar yüksek LDL, o kadar fazla DR” yaklaşımının her popülasyon için geçerli olmayabileceğini ortaya koymaktadır.(182, 183)

Trigliserit düzeylerinin prediyabet grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması, prediyabet döneminde sık gözlenen insülin direnciyle ilişkili aterosjenik dislipidemi modeline uygun bir bulgudur. Diyabet ve prediyabet popülasyonlarında yüksek trigliserid ve düşük HDL ile karakterize bu “aterojenik dislipidemi” paterninin hem makrovasküler olaylar hem de mikrovasküler disfonksiyon ve organ hasarı (retina ve böbrek mikrosirkülasyonu dahil) ile ilişkili olduğu Banach M. ve ark.(2024) tarafından gösterilmiştir. Prediyabet ve erken T2DM olgularında retinal damar fonksiyonunda bozulma ve OCT/OCTA ile saptanan erken nörovasküler değişikliklerin glisemik yük kadar insülin direnci belirteçleriyle de ilişkili olması, çalışmamızdaki prediyabet grubunda yüksek trigliserit düzeylerini biyolojik olarak anlamlı kılmaktadır.(184, 185)

HDL kolesterol açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olması, DR ile HDL arasındaki ilişkinin zayıf ve tutarsız olduğuna işaret eden literatürle uyumludur. Bazı çalışmalarda düşük HDL, DR ve özellikle maküler ödem için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmişken, diğerlerinde HDL’nin etkisi lipoprotein alt fraksiyonları ve eşlik eden metabolik faktörler kontrol edildiğinde kaybolmakta ya da önemini yitirmektedir. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda HDL’nin DR şiddetiyle net bir ayrım göstermemesi, HDL–DR ilişkisinin görece zayıf ve çok faktörlü olduğu yönündeki güncel görüşlerle uyumludur. (186, 187)

Lipid bozukluklarının retinal mikrovasküler yapıyı etkileyebileceğine ilişkin biyolojik mekanizmalar iyi tanımlanmıştır. LDL ve trigliserid yüksekliği; kapiller duvarda lipid birikimi, endotelyal geçirgenlik artışı, sert eksüda oluşumu ve maküler ödem gelişimine katkıda bulunarak klinik olarak daha ileri evre DR ve DME ile ilişkilendirilmiştir. ETDRS grubunun yaptığı çalışmalar ve ülkemizden Doğan L. ve ark. (2024) yakın zamanda yaptıkları retrospektif çalışmada, serum lipid yüksekliği ile sert eksüda yükü ve maküler ödem arasında anlamlı ilişki bildirmiştir; daha yeni kohort ve derlemeler de LDL, non-HDL kolesterol ve

trigliserid düzeylerinin DR şiddetiyle pozitif, HDL'nin ise ters yönde ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Öte yandan Jeong H. ve ark. (2024) yaptıkları büyük veri tabanlı çalışmalar ve MR analizleri, lipid parametreleri ile DR riski arasındaki ilişkinin beklenenden daha zayıf veya yön değiştirebilen bir nitelik taşıyabileceğini, tedavi etkileri (statin/fibrat kullanımı), inflamatuvar yük ve genetik altyapı gibi faktörlerin bu ilişkiyi önemli ölçüde modüle ettiğini göstermektedir. (183, 188)

Çalışmamızda serum üre düzeylerinin diyabet spektrumu boyunca artış eğilimi gösterdiği; en belirgin farkın ise şiddetli NPDR (Grup 5) ile kontrol grubu (Grup 1) karşılaştırmasında ortaya çıktığı görülmüştür ($40,14 \pm 16,07$ mg/dL vs $27,11 \pm 6,93$ mg/dL; $p < 0,01$; post-hoc $5 > 1$). Bu örüntü, önceki versiyonda vurgulanan “prediyabette izole üre yüksekliği” yorumundan farklı olarak, çalışmamızda üre artışının retinopati şiddetiyle birlikte belirginleştiğini düşündürmektedir. Üre/BUN düzeyleri prediyabet döneminde çoğu olguda eGFR korunmuş olsa bile metabolik stres, RAAS aktivasyonu, prerenal bileşenler (hidrasyon durumu, relatif hipoperfüzyon), katabolik yük ve protein alımı gibi değişkenlerden etkilenebilmektedir. Nitekim bazı kohortlarda BUN yüksekliğinin tip 2 diyabet insidansı ve kardiyovasküler/renal olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (189-191)

Du K. ve Luo W. (2024) yaptıkları bir çalışmada da BUN düzeyinin diyabetik hastalarda DR ve böbrek bozulması riskini öngörebileceği bildirilmiştir. Buna karşın Erçin Ç. Ve ark. (2016) yaptıkları popülasyon çalışmalarında prediyabet ile normoglisemi arasında üre/BUN açısından anlamlı fark saptanmamış, bu parametrenin daha çok hidrasyon, katabolizma ve RAAS aktivitesiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır. (192, 193)

Serum kreatinin düzeylerinin de gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği; farkın özellikle şiddetli NPDR (Grup 5) grubunda kontrol (Grup 1) ve prediyabet (Grup 2) gruplarına kıyasla daha yüksek ölçülmesiyle belirlendiği saptanmıştır ($0,91 \pm 0,26$ mg/dL; kontrol $0,71 \pm 0,18$ mg/dL, prediyabet $0,71 \pm 0,15$ mg/dL; $p = 0,006$; post-hoc $5 > 1,2$). Bu bulgu, kreatinin-temelli böbrek fonksiyon göstergelerinin retinopati şiddetiyle birlikte olumsuz yönde değişebileceğini düşündürmekle birlikte; kreatininin kas kitlesi, hidrasyon, diyet ve ölçüm zamanlaması gibi faktörlerden belirgin biçimde etkilenebilen bir parametre olduğu ve tek başına “glomerüler filtrasyon kaybı”nı kusursuz yansıtmadığı mutlaka vurgulanmalıdır. Bu nedenle, serum kreatinin artışını yorumlarken eşzamanlı eGFR, albuminüri/ACR ve mümkünse tekrarlı ölçümler ile birlikte değerlendirme yaklaşımı metodolojik olarak daha güçlüdür. Ek olarak.

Cao H. Ve ark. (2025) yaptıkları çalışmada, idrar kreatinin atımındaki azalmayı erken tübüler disfonksiyon ve metabolik bozulmanın bir göstergesi olarak değerlendirmiştir. Bu nedenle diyabetik gruplarda nispeten düşük idrar kreatinin düzeyleri, glomerüler fonksiyon tam bozulmamış olsa bile tübüler düzeyde erken hasara işaret edebilir. Çalışmanızda ACR gibi oranlar kullanılıyorsa, spot idrar kreatinin konsantrasyonunun dilüsyon/hidrasyon değişkenliğinden etkilenerek oranları modüle edebileceği (dolayısıyla “düşük idrar kreatinin” bulgusunun bazen yöntemsel bileşen içerebileceği) notu da tartışmada dengeleyici bir çerçeve sağlar. Son olarak, serum ürik asit düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiş olması ($p=0,279$) nedeniyle, bu bölümde serum ürik asit üzerinden şiddet-ilişkili bir çıkarım yapılmaması daha doğru olacaktır. (194)

GFR'nin kontrol grubunda hafif-orta ve şiddetli NPDR gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olması, retina-böbrek mikrovasküler paralelliği kavramı ile uyumludur. Çeşitli çalışmalarda eGFR düşüşünün DR varlığı ve evresiyle korele olduğu, özellikle ileri evre retinopati ile belirgin eGFR azalmasının birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (195, 196). OCTA ile retinal non-perfüzyon alanlarının arttığı hastalarda eGFR düşüklüğü ve kronik böbrek hastalığı prevalansının daha yüksek olduğunu gösteren Tom E. ve ark. (2020) çalışmaları da bu paralelliği desteklemektedir. Buna karşın, Wang D. ve ark. (2023) yaptıkları prospektif çalışmada eGFR ile retinopati arasında zayıf veya anlamsız ilişki bildirilmiş; böbrek-retina ilişkisinin özellikle orta-ileri evre DR ve belirgin nefropati varlığında güçlendiği vurgulanmıştır. Bizim şiddetli NPDR grubunda düşük GFR'nin, aynı zamanda artmış mikroalbuminüri ve ACR ile birlikteliği, bu organlar arası mikrovasküler paralelliği klinik düzeyde güçlendirmektedir. (197, 198)

Mikroalbuminüri ve ACR düzeylerinin hafif-orta ve şiddetli NPDR gruplarında belirgin artış göstermesi, diyabetik nefropatinin retinal hasarla paralel ilerlediğini gösteren en önemli bulgularımızdandır. Büyük serilerde ACR'nin DR varlığı ve şiddetiyle yakından ilişkili olduğu; ACR yükseldikçe DR prevalansı ve ileri evre DR oranının arttığı gösterilmiştir (199, 200). Buna karşın Hong C. (1998) çalışmalarda albuminüri düzeyleri ile DR arasında daha zayıf veya yalnızca belirli alt gruplarda anlamlı ilişki saptanmış, özellikle tip 2 diyabette eşlik eden hipertansiyon ve obezitenin bu ilişkiyi modüle edebileceği belirtilmiştir. Bizim örneklemimizde mikroalbuminüri/ACR artışının OCTA'da FAZ genişlemesi ve damar yoğunluğu kaybı ile aynı gruplarda görülmesi, retina-böbrek eksenindeki ortak mikrovasküler bozulmanın klinik yansıması olarak yorumlanabilir. (201-203)

Mikroproteinürinin şiddetli NPDR grubunda artmış olması, hem glomerüler hem de tübüler düzeyde hasarın belirginleştiğini düşündürmektedir. Son dönem derlemelerde mikroproteinüri ve idrar transferrin gibi markerların, mikrodamar permeabilitesi ve tübüler fonksiyon bozukluğunu birlikte yansıtan duyarlı göstergeler olduğu vurgulanmıştır(204). Nauta ve ark.(2011) çalışmasında hem glomerüler hem tübüler hasar markerlarının, diyabetik nefropati şiddeti ile yakın ilişki gösterdiği bildirilmiştir(205). Öte yandan Conway ve ark (2012) çalışmalarda tübüler markerların DR ile ilişkisi albuminüri kadar güçlü bulunmamış ve bu ilişkinin daha çok ileri nefropati evrelerinde belirginleştiği gösterilmiştir(206). Bu tablo, bizim şiddetli NPDR grubunda yüksek mikroproteinüriyi “ileri ve yaygın mikrovasküler hasarın” bir göstergesi olarak yorumlamamızı desteklemektedir.

İdrar kreatinin düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek bulunması, daha iyi kas kitlesi ve daha sağlıklı tübüler fonksiyonların doğal bir yansıması olabilir. Diyabetik böbrek hastalığında idrar kreatinin atımındaki azalma ve bazı tübüler markerların artışı, erken tübüler hasarı işaret eden bulgular olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde, düşük idrar kreatinin düzeyinin şiddetli NPDR’de görülmesi, glomerüler hasara ek olarak tübüler fonksiyonların da bozulmaya başladığını düşündürebilir. (194, 207)

Şiddetli NPDR grubunda idrar ürik asit düzeylerinin daha düşük bulunması, serum düzeylerinden bağımsız olarak klinik açıdan anlamlıdır. Son yıllarda Asahina ve ark (2024) yapılan çalışmalar, ürik asit atılımının büyük ölçüde tübüler reabsorpsiyon ve sekresyonla belirlendiğini, idrar ürik asit/ürik asit klirensindeki azalma ile tübüler fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkinin önemli olduğunu göstermiştir. Ürik asidin hem glomerüler hem tübüler düzeyde hasarı artırabildiği de farklı serilerde bildirilmiştir. Buna karşın bazı veri tabanı analizlerinde serum ürik asidi ile DR arasındaki ilişki tutarsız bulunmuş, etkisinin daha çok böbrek prognozu üzerine olduğu öne sürülmüştür. Bizim ağır NPDR grubundaki düşük idrar ürik asidi, özellikle tübüler sekresyon bozukluğu ve ileri nefropati ile uyumlu görünmektedir. (196) (208) (209)

İdrar glukozunun hafif-orta ve şiddetli NPDR gruplarında belirgin artış göstermesi ise kronik hipergliseminin renal eşiği aşması sonucu yerleşik glukozürinin geliştiğini göstermektedir. Glukozürinin, glomerüler filtrasyon ile proksimal tübüler reabsorpsiyon kapasitesi arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğu, özellikle uzun süreli hiperglisemide bu mekanizmanın kalıcı hâle geldiği bilinmektedir. Diyabetik böbrek hastalığına ilişkin güncel derlemeler,

hiperglisemi ve artmış tubuler SGLT2 ekspresyonunun glukozüri dinamiklerini değiştirdiğini, glukozüri varlığının glomerüler ve tübüler yapı üzerinde oksidatif stres ve inflamasyon aracılığıyla ek yük oluşturduğunu bildirmektedir(210). Bununla birlikte, glukozüri bulgusu yorumlanırken özellikle SGLT2 inhibitörü kullanımı gibi tedavi etkilerinin de glukozürinin şiddetini belirgin biçimde artırabileceği ve klinik ayrımı etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda glukozürinin, OCTA’da FAZ genişlemesi ve SCP/DCP damar yoğunluğu kaybı gibi mikrovasküler bozulma göstergeleri ile aynı gruplarda izlenmesi ve eş zamanlı olarak yüksek UKPDS risk skorlarıyla birlikte bulunması, sistemik metabolik yükün retina ve böbrek mikrovasküler yatağında ortak ve ilerleyici bir hasar paternine eşlik ettiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda süperior ve inferior rim kalınlığının şiddetli NPDR grubunda kontrol ve prediyabet gruplarına göre anlamlı derecede azalmış olması, diyabete bağlı nörodejeneratif sürecin optik sinir başı düzeyine de yansıdığını düşündürmektedir. RNFL ve rim kalınlığı esas olarak ganglion hücre akson bütünlüğünü yansıtır; bu bölgelerdeki incelme, kronik hiperglisemi ve mikrovasküler iskemiye bağlı akson kaybı ile uyumludur.

Literatürde, henüz belirgin DR bulgusu olmayan diyabetik hastalarda dahi peripapiller RNFL’de seçici incelme gösterilmiştir. Lopes F. ve ark (2002) Tip 1 diyabette, retinopatisiz olgularda bile RNFL kaybı “diyabetik optik nöropati” spektrumu içerisinde tanımlanmıştır (211). Benzer şekilde, Bilen ve ark (2020) preklinik veya hafif DR evresindeki tip 2 diyabetik hastalarda özellikle inferior ve temporal kadrantlarda belirgin RNFL incelmesi bildirilmiş(212); bazı serilerde prediyabette bile temporal pRNFL kaybı gösterilmiştir(213). Çok sayıda kesitsel çalışmayı derleyen Gong ve ark (2022) yakın tarihli analizlerde de, diyabetik hastalarda (DR olsun olmasın) RNFL kalınlığının sağlıklı kontrollere göre sistematik olarak daha ince olduğu gösterilmiştir (214). Buna karşın Şahin ve ark (2014) RNFL değişiminin yalnızca belirli kadrantlarla sınırlı olduğu veya erken evre tip 2 diyabette anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiş, bu da nörodejenerasyonun segmental ve zaman içinde progresif olabileceğini göstermektedir. (215)

Bizim çalışmamızda süperior/inferior rim incelmesi saptanırken temporal ve nazal rim kalınlıklarında anlamlı fark bulunmaması, bu bölgesel duyarlılık farklılıklarıyla uyumludur. Hem OCT hem OCTA çalışmalarında, diyabete bağlı erken nörodejenerasyonun çoğunlukla süperior ve inferior RNFL segmentlerinde belirginleştiği, temporal/nazal segmentlerin ise

göreceli olarak daha dirençli olabildiği rapor edilmiştir. Öte yandan, nefropati varlığında RNFL kalınlığının bazı serilerde paradoksal olarak artmış olabileceği de Mohd ilham ve ark (2021) de bildirilmiş, bu da ödem, gliyotik yanıt veya farklı kohort özellikleriyle açıklanmıştır. Tüm bu veriler, ağır NPDR grubunda saptadığımız süperior/inferior rim incelmesinin lokal anatomik varyasyonla açıklanamayacağını, diyabete bağlı yaygın nörodejeneratif sürecin optik sinir başı düzeyinde de belirginleştiğini desteklemektedir. (42, 216) (217)

Peripapiller alanda hem SCP hem de RPC damar yoğunluğunun, özellikle hafif-orta ve ağır NPDR gruplarında kontrol ve prediyabet gruplarına göre belirgin azalmış olması, diyabetin yalnızca makula çevresindeki mikrosirkülasyonu değil, optik sinir başı çevresindeki kapiller ağı da anlamlı şekilde etkilediğini göstermektedir. Çalışmamızda tüm kadrarlarda (süperior, temporal, inferior, nazal) azalma paterni izlenmiş; superior ve inferior RPC yoğunluğu ağır NPDR’de en belirgin düzeye ulaşmıştır.

Bu bulgular, OCTA ile yapılan önceki çalışmalarla uyumludur. Lee ve ark (2021) ile Wang ve ark (2022) yaptıkları çalışmalarda T2DM’de, klinik DR olmasa bile peripapiller RNFL ve peripapiller damar yoğunluğunun sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede azaldığı; bu azalmanın diyabet süresi ve RNFL incilmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(218, 219). Benzer şekilde, tip 1 diyabetli çocuklarda retinopati gelişmeden önce bile peripapiller damar yoğunluğu ve pRNFL kalınlığında azalma bildirilmiş ve OCTA’nın bu erken değişiklikleri saptamada yararlı olduğu vurgulanmıştır. Peripapiller kapiller hacim ve yoğunlukta azalma, hem DR olan hem olmayan diyabetiklerde kontrol gözlerle kıyasla tekrar tekrar gösterilmiş; bazı çalışmalarda bu azalma ile RNFL kalınlığı arasında yakın korelasyon saptanmıştır(220-224).

Öte yandan, Mousavi ve ark (2025) ve Baldascino ve ark (2023) yaptıkları serilerde peripapiller damar yoğunluğu ile DR şiddeti arasındaki ilişkinin maküler metriklerle göre daha zayıf olduğu, özellikle küçük örneklemli çalışmalarda segmentler arası farkların istatistiksel olarak her zaman anlamlı düzeye ulaşmadığı bildirilmiştir. Bu heterojenlik, peripapiller metriklerin hem görüntü kalitesi hem de anatomik varyasyonlara duyarlılığını yansıtmakta; yine de büyük veri setlerinde peripapiller non-perfüzyonun progresyonla ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. (225, 226)

TIME-2b çalışmasının alt analizinde, maküler ve peripapiller OCTA metriklerinin DR progresyonunu öngörebildiği, özellikle radial peripapiller kapiller yoğunluk kaybının ≥ 2 basamak DR progresyonu veya diyabetik makula ödemi gelişimi için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Bizim serimizde şiddetli NPDR’de peripapiller SCP/RPC yoğunluğundaki belirgin azalma ile birlikte RNFL/rim incilmesi görülmüştür. (227, 228)

Bu bağlamda, RPC yoğunluğundaki azalma ve eş zamanlı RNFL/rim incilmesi, subklinik “diyabetik optik nöropati”yi yansıtan bir görüntüleme fenotipi olarak değerlendirilebilir. Literatürde OCTA’nın, diyabetik nörodejenerasyon ve mikrovasküler hasarın erken dönemini saptamada potansiyel bir biyobelirteç olarak önerildiği göz önüne alındığında, çalışmamızda peripapiller SCP/RPC ölçümlerinin ağır NPDR ile ilişkili bulunması, bu metriklerin özellikle uzun süreli diyabet ve ileri retinopati olgularında ek prognostik değer sağlayabileceğini desteklemektedir. (228)

Çalışmamızda santral makula kalınlığının şiddetli NPDR grubunda diğer tüm gruplara göre belirgin artmış olması, ileri evre diyabetik retinopatide makula düzeyinde yapısal yeniden şekillenme ve/veya retinal ödem gelişiminin ön planda olduğunu göstermektedir. Şiddetli NPDR’de yalnızca foveal merkez değil, superior, temporal ve nazal parafoveal segmentlerde de kalınlık artışı saptanması, sürecin makula çevresinde geniş bir alana yayıldığını düşündürmektedir. Bu bulgu, DR ilerledikçe parafoveal ve perifoveal dokuların daha fazla etkilendiğini bildiren çalışmalarla uyumludur(229-231). İnferior makulada anlamlılığa ulaşmayan artış eğilimi ise bölgesel duyarlılık farklılıklarıyla açıklanabilir; nitekim DMÖ’nün alt kadranda daha değişken seyredebileceği Nassar ve ark (2023) tarafından gösterilmiştir. (232)

Makula kalınlığındaki bu artış, kan–retina bariyerinin bozulması, kapiller sızıntı, VEGF artışı ve inflamatuvar yanıt gibi patofizyolojik mekanizmalarla tamamen uyumludur. İç retina katmanlarında sıvı birikimi ve hücrel şişme ile karakterize bu değişiklikler, hem klasik DMÖ literatürü hem OCT/OCTA temelli güncel veriler tarafından desteklenmektedir. Çalışmamızda ağır NPDR’de eş zamanlı olarak FAZ genişlemesi, SCP/DCP damar yoğunluğu kaybı, peripapiller RPC azalması ve UKPDS risk skorlarında yükselme görülmesi; retinal iskemi, kapiller non-perfüzyon ve vasküler kaçak süreçlerinin aynı patofizyolojik eksen üzerinde birlikte ilerlediğini düşündürmektedir. Bu entegrasyon, makula kalınlığındaki

artışın yalnızca lokal bir ödem bulgusu değil, sistemik mikrovasküler yükün retina düzeyindeki yansıması olduğunu göstermektedir. (233, 234)

Çalışmamızda santral makula kalınlığı şiddetli NPDR grubunda belirgin şekilde artmış olmasına rağmen, kontrol, prediyabet, diyabet ve hafif-orta NPDR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum, diyabetin erken ve orta evrelerinde makula kalınlığı değişikliklerinin sınırlı düzeyde seyrettiğini ve yapısal ödem gelişiminin çoğunlukla ileri mikrovasküler bozulma döneminde, yani şiddetli NPDR evresinde belirginleştiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, istatistiksel anlamlılık elde edilmemesine rağmen bazı segmentlerde hafif kalınlaşma eğilimleri gözlenmiş olması, diyabetin subklinik dönemde dahi kan-retina bariyerinde düşük düzeyde geçirgenlik artışı, minimal intraretinal sıvı birikimi veya inflamatuvar aktivasyon yaratabileceğine işaret edebilir. Bu tip hafif değişiklikler, literatürde de bildirildiği gibi, erken DR evrelerinde yüksek bireysel varyabilite ve ölçüm duyarlılığı nedeniyle istatistiksel güce yansımayaabilir. Dolayısıyla, anlamlı fark ortaya çıkmayan bu gruplarda dahi saptanan eğilimler, makula kalınlığı artışının progresif bir süreç olduğunu ve şiddetli NPDR'ye doğru gidildikçe belirginleştiğini destekleyen tamamlayıcı bulgular olarak değerlendirilebilir.

İnferior makula kalınlığında anlamlı fark saptanmamış olması literatürde tarif edilen üç mekanizma ile açıklanabilir: DMÖ'nün her zaman homojen dağılmadığını, bazı alt gruplarda superior veya nazal bölgede daha belirgin olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur(235-237), küçük örneklem veya ölçüm varyabilitesi alt segmentlerde istatistiksel gücü düşürebilir; otomatik segmentasyon sistemleri, özellikle alt kadranda hafif değişiklikleri algılamada kadranslar arası duyarlılık farkı gösterebilir(238, 239).

Buna rağmen şiddetli NPDR'de geniş çaplı makula kalınlık artışı, diyabetik retinanın hem mikrovasküler hem yapısal olarak yeniden şekillendiğini güçlü biçimde göstermektedir.

Çalışmamızda GCC'nin dört kadranda (ST-IT-SN-IN) gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olması, ilk bakışta diyabetik nörodejenerasyon literatürüyle kısmen farklı görünmektedir. Temel E. Ve ark (2022) yaptıkları çalışmada, DR olmasa bile GCC ve RNFL'de kalınlık kaybı görülmüş ve bu durum nörodejenerasyonun vasküler bulgulardan önce başlayabileceği hipoteziyle açıklanmıştır(179). Özellikle uzun süreli diyabeti olan hastalarda GCC değişikliklerinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Literatürde buna benzer birkaç sonuçla daha karşılaşılmıştır. (240-242)

Bununla birlikte literatür tamamen homojen değildir. Demir M. ve ark. (2014) yaptıkları OCT çalışmalarında GCC kalınlığı ile DR arasında anlamlı ilişki bulunmadığı, GCC'nin RNFL'ye kıyasla daha geç etkilendiği veya nörodejenerasyonun başlangıçta çok hafif olduğu bildirilmiştir(243). Ayrıca GCC ölçümlerinin cihaz segmentasyon algoritmalarından yüksek derecede etkilendiği, farklı platformlar arasında duyarlılık farklılıklarının belirgin olduğu da vurgulanmıştır(244).

Bu nedenle, bizim çalışmamızda GCC'nin anlamlı fark göstermemesinin birkaç olası nedeni bulunmaktadır:

- 1) Örneklemimizde diyabet süresi ve yaş dağılımı ileri düzey nörodejenerasyon için yeterince yoğun olmayabilir.
- 2) Çalışmamızın temel odağı mikrovasküler parametrelerdir (FAZ, VD, RPC, makula kalınlığı); nörodejeneratif bileşenlerin bazı olgularda daha geç belirginleştiği bilinmektedir.
- 3) GCC, özellikle erken evre diyabetik değişikliklerde RNFL'ye kıyasla daha stabil bir biometrik parametre olabilir.
- 4) Cihaz ve segmentasyon farklılıkları, kadranslar arası küçük farkların istatistiksel olarak belirginleşmesini engellemiş olabilir.

Daha önemlisi, GCC kalınlığının anlamlı değişim göstermemesine rağmen aynı olgularda FAZ genişlemesi, SCP/DCP damar yoğunluğunda belirgin azalma, peripapiller kapiller kayıp ve makula kalınlığında artış bulunmuştur. Bu durum, bazı hastalarda mikrovasküler bozulmanın nörodejeneratif değişikliklerden daha erken ortaya çıktığını düşündürmektedir. Literatürde de mikrovasküler bozulmanın GCC değişimlerinden önce ortaya çıkabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur(179, 245, 246).

Bu çerçevede çalışmamızdaki bulgular, GCC'nin diyabetik hasarın geç bir komponenti olabileceğini; buna karşın OCTA merkezli mikrovasküler parametrelerin erken dönemde çok daha belirgin değişiklikler sunduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda FAZ parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, özellikle ağır NPDR grubunda belirgin bir bozulma paterni ortaya çıkmıştır. FAZ alanı ve perimetresi, ağır NPDR grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmış; prediyabet, retinopatisiz diyabet ve hafif–orta NPDR gruplarında ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, DR şiddeti arttıkça kademeli bir artış eğilimi gözlenmiştir. Buna paralel olarak FAZ circularity indeksinin ağır NPDR'de belirgin şekilde düşük olması ve diğer diyabetik

gruplarda da kontrollere göre hafif azalma yönünde seyretmesi, diyabetik sürecin ilerlemesiyle FAZ'ın hem büyüdüğünü hem de geometrik olarak daha düzensiz ve asimetrik bir hâl aldığını düşündürmektedir.

Bu bulgular, DR'de foveal iskemi progresyonunu tanımlayan patofizyolojik modelle uyumludur. Kapiller non-perfüzyon alanlarının fovea çevresine doğru genişlemesi, FAZ sınırında yer alan kapiller halkada “kapiller drop-out” ve aralıklı segment kayıplarına yol açmakta; bu süreç hem FAZ alanının ve perimetresinin artmasına hem de FAZ kenarının girintili-çıkıntılı, acircular hâle gelmesine neden olmaktadır. Özellikle şiddetli NPDR'de saptadığımız FAZ alanı/perimetre artışı ve circularity'deki belirgin azalma, foveal ve parafoveal düzeyde mikrovasküler iskemi yükünün en yüksek olduğu grupta geometrik bozulmanın da zirveye çıktığını göstermektedir.

Literatür, FAZ alanı ve şekil parametrelerindeki bu değişikliklerin DR şiddeti ve maküler iskemi ile yakın ilişki içinde olduğunu güçlü şekilde desteklemektedir. Çok sayıda OCTA çalışmasında DR ilerledikçe FAZ alanının genişlediği, perimetrenin arttığı ve circularity/acircularity indekslerinin bozulduğu bildirilmiştir. Xu ve ark (2021) DR şiddet skalası ile FAZ alanı ve kapiller damar yoğunluğu arasındaki ilişkiyi göstererek, FAZ genişlemesinin DR progresyonunun duyarlı bir göstergesi olabileceğini rapor etmiştir. Temel ve ark. (2022) diyabetik gözlerde FAZ genişlemesi ve kapiller yoğunluk azalmasını birlikte göstererek, bu parametrelerin subklinik mikrovasküler hasarı ortaya çıkarabildiğini bildirmiştir. Dan ve ark. (2024) ise genç T1DM hastalarında FAZ alanı ve perimetresinin yüksek HbA1c ile korele olduğunu, kötü metabolik kontrolün doğrudan FAZ metriklerine yansıdığını göstermiştir.(179, 247, 248)

FAZ'ın şekil özelliklerini niceliksel olarak değerlendiren çalışmalar da, bizim circularity bulgularımızı destekler niteliktedir. Krawitz ve ark. acircularity indeksini kullanarak diyabetik hastalarda FAZ'ın daha büyük ve daha düzensiz bir geometriye sahip olduğunu, bu indeksin DR varlığını ve şiddetini ayırt etmede yardımcı olabileceğini bildirmiştir. Sijlmasi ve ark. ise FAZ'ın alan, perimetre, circularity, roundness ve solidity gibi çoklu parametrelerle niceliksel analizini yapmış ve diyabetik gözlerde hem büyüme hem de şekil bozukluğunun belirgin olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, şiddetli NPDR grubumuzda circularity indeksindeki anlamlı düşüşün, diyabetik maküler iskemi modelinin beklenen bir çıktısı olduğunu düşündürmektedir.(249, 250)

Bununla birlikte literatür tamamen bu yönde olmayıp farklı sonuçlar da elde edilmiştir. Somilleda-Ventura ve ark, FAZ circularity indeksinin bazı serilerde diyabetik ile nondiyabetik gözler arasında anlamlı fark göstermediğini ve parafoveal damar yoğunluğu ile korelasyonunun nispeten zayıf olabileceğini belirtmiştir. Lu ve ark. da otomatik FAZ ölçümlerinde farklı algoritmalar arasında değişkenlik olabileceğini ve tek başına FAZ alanı yerine farklı OCTA metriklerinin kombine değerlendirilmesinin daha isabetli olacağını vurgulamıştır. Bu heterojenlik, FAZ parametrelerinin ölçüm yöntemleri, cihaz yazılımları, aksiyel uzunluk, tarama alanı ve analiz protokollerine duyarlı olduğunu göstermekte ve bizim çalışmamızda aksiyel uzunluğun homojen olmasının neden önemli bir metodolojik avantaj olduğunu da dolaylı olarak teyit etmektedir.(251, 252)

Çalışmamızda FAZ metriklerinin yalnızca şiddetli NPDR ile sınırlı bir fenomen olarak değil, beşli grup yapısı boyunca kademeli bir değişim gösterdiği de dikkate değerdir. Kontrol, prediyabet ve retinopatisiz diyabet gruplarında FAZ alanı ve perimetresi kontrol grubuna oldukça yakın seyretmekle birlikte, özellikle prediyabet ve erken diyabet gruplarında hafif büyüme yönünde bir eğilim izlenmesi, preklitik mikrovasküler stresin foveal mikrosirkülasyona da yansıyabileceğini düşündürmektedir. Nitekim prediyabetik bireylerde FAZ genişlemesi ve düzensizliğini, derin kapiller pleksusta dilatasyon ve damar yoğunluğu azalması ile birlikte bildiren çalışmalar mevcuttur. Hafif–orta NPDR grubumuzda FAZ alanı ve perimetresinin retinopatisiz gruplara göre numerik olarak daha yüksek, ancak şiddetli NPDR’ye göre daha ılımlı olması; foveal iskemi yükünün DR basamakları ile kademeli olarak arttığını gösteren bu literatürle örtüşmektedir.(245, 253)

FAZ parametrelerini klinik sonuçlarla birlikte ele aldığımızda, çalışmamızda şiddetli NPDR grubunda FAZ genişlemesinin; azalmış SCP/DCP damar yoğunluğu, artmış makula kalınlığı, düşen EİDGK ve yükselen UKPDS kardiyovasküler risk skorları ile aynı doğrultuda seyrettiği görülmektedir. FAZ alanının görme keskinliği ile negatif korele olduğunu ve daha geniş FAZ’ın daha düşük BCVA ile ilişkili bulunduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Mirescu ve ark. da DR şiddetinin FAZ genişlemesi, circularity azalması, damar yoğunluğu ve damar uzunluk yoğunluğundaki düşüş ile korele olduğunu vurgulayarak FAZ morfolojisini diyabetik maküler iskemi için önemli bir biyobelirteç olarak önermiştir. Bizim şiddetli NPDR grubumuzda FAZ değişikliklerinin yalnızca lokal iskemiye değil, aynı zamanda kötü glisemik kontrol, nefropati belirteçleri (mikroalbuminüri, ACR, mikroproteinüri, GFR düşüşü) ve yüksek UKPDS skorları ile birlikte görülmesi; FAZ’ı “retina–böbrek–kalp” eksenindeki

sistemik mikrovasküler hasarın bir görüntüleme yansıması olarak yorumlamamıza olanak tanımaktadır.(254-256)

Çalışmamızda parafoveal ve perifoveal tüm segmentlerde SCP VD, genel olarak kontrol/prediyabet > diyabet (DR'siz) > hafif-orta NPDR > şiddetli NPDR şeklinde kademeli bir azalma eğilimi göstermiştir. İstatistiksel anlamlılık bazı segmentlerde yalnızca kontrol (1) ile şiddetli NPDR (5) arasında ortaya çıkmış olsa da, beş grup boyunca izlenen bu “1’den 5’e doğru basamaklı düşüş” diyabetik mikrovaskülopatinin sürekli bir spektrum içinde ilerlediğini düşündürmektedir. Prediyabet ve retinopatisiz diyabet gruplarında SCP VD değerlerinin kontrol grubuna yakın, ancak çoğu zaman daha düşük seyretmesi, henüz klinik DR oluşmadan dahi yüzeyel pleksusta subklinik perfüzyon kaybının başlayabileceğine işaret etmektedir. Benzer şekilde hafif-orta NPDR grubunda VD’nin retinopatisiz diyabet grubuna kıyasla numerik olarak azalmış, şiddetli NPDR’de ise en düşük düzeye inmiş olması; hastalık ilerledikçe yüzeyel ağda da anlamlı non-perfüzyon alanları oluştuğunu göstermektedir.

Patofizyolojik açıdan SCP, ganglion hücre tabakası ve RNFL’yi besleyen yüzeyel mikrovasküler ağ olup, diyabete bağlı kapiller drop-out, mikroanevrizma çevresinde akım bozulması ve non-perfüzyon alanları zaman içinde bu pleksusta damar yoğunluğu kaybına yol açar. OCTA çalışmalarında DR şiddeti arttıkça hem SCP hem DCP’de VD’nin azaldığı, ancak bazı serilerde SCP’deki kaybın özellikle parafoveal bölgede DR evrelemesiyle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Lavia ve ark. DR varlığında hem SCP hem DCP’de VD azalmasının, ilgili retinal tabakalardaki yapısal incelme ile korele olduğunu göstermiştir. Waheed ve ark.’nın kapsamlı derlemesinde de, NPDR şiddeti arttıkça özellikle makula çevresi SCP VD değerlerinin anlamlı şekilde azaldığı ve bunun klinik evrelemeyi destekleyici bir biometrik gösterge olduğu vurgulanmıştır. (257, 258)

Bizim çalışmamızda, bazı segmentlerde anlamlı fark yalnızca kontrol–şiddetli NPDR arasında saptanmış olmakla birlikte, kontrol → prediyabet → diyabet → hafif-orta NPDR → şiddetli NPDR doğrultusunda SCP VD’de izlenen kademeli düşüş, OCTA’nın preklinik ve erken DR döneminde de duyarlı bir mikrovasküler marker olabileceğini göstermektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda, DR ortaya çıkmadan önce dahi parafoveal SCP VD’de düşüş bildiren çalışmalar bu bulguyu destekler niteliktedir. Dan ve ark. T1DM’de klinik DR bulgusu olmadan önce parafoveal VD’de azalma ve FAZ parametrelerinde bozulma saptayarak, bu değişikliklerin diyabetik mikrovasküler disfonksiyonun erken göstergesi olabileceğini rapor etmiştir. Benzer

biçimde Lin ve ark., tip 2 diyabetiklerde parafoveal VD'nin DR varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğunu, özellikle belirli kadrantların (örneğin inferior veya nazal) "vulnerable quadrant" olarak daha erken etkilendiğini göstermiştir.(259, 260)

Fonksiyonel açıdan SCP VD kaybının görme alanı ve görsel fonksiyonla ilişkisi de önemlidir. Mokrane ve ark. mikroperimetri ile ölçülen parafoveal retinal duyarlılığın SCP VD ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini; DCP'ye kıyasla SCP'deki VD azalmasının fonksiyonel kayıpla daha güçlü ilişki taşıyabileceğini bildirmiştir. István ve ark. da, özellikle yüzeyel parafoveal kapiller yoğunluğun DR için en duyarlı OCTA parametrelerinden biri olabileceğini ileri sürmüştür. Çalışmamızda ağır NPDR grubunda hem SCP VD'deki belirgin düşüşün hem de en düşük EİDGK ve en yüksek UKPDS risk skorlarının birlikte görülmesi, görsel fonksiyon ve sistemik vasküler riskin yüzeyel mikrovasküler kayıpla paralel ilerlediğini düşündürmektedir.(261, 262)

Öte yandan, literatürde her zaman tüm segmentlerde güçlü ve homojen farklar bildirildiği söylenemez. Bazı çalışmalarda SCP VD'deki azalma yalnızca belirli kadrantlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, diğer kadrantlarda ise yalnızca eğilim düzeyinde kalmıştır. Özellikle görüntü kalitesi, sinyal gücü ve segmentasyon farklılıkları SCP VD ölçümlerine DCP'ye göre daha fazla etki edebilmektedir. Nam ve ark., SVD/DVD oranının OCTA görüntü kalitesi ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu, SCP'nin görüntü artefaktlarına daha duyarlı olabileceğini belirtmiştir; bu durum, sınırda p-değerlerinin ve segmentler arası heterojenliğin metodolojik kısmını açıklayabilir. Arya ve ark. da, cihazlar ve tarama tekrarları arasında parafoveal VD ölçümlerinde belirli bir varyans olduğunu, bu nedenle özellikle küçük farkların değerlendirilmesinde ölçüm tekrarı ve standardizasyonun kritik önem taşıdığını vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda da, bazı segmentlerde yalnızca 1–5 arası anlamlılık saptanması; hem biyolojik olarak kademeli VD kaybı hem de ölçüm varyabilitesiyle uyumlu, beklenebilir bir tablo olarak değerlendirilebilir.(263, 264)

DCP VD değerleri incelendiğinde, parafoveal ve perifoveal tüm segmentlerde kontrol ve prediyabet gruplarının en yüksek, retinopatisiz diyabet grubunun orta düzeyde, hafif-orta ve ağır NPDR gruplarının ise belirgin azalmış olduğu görülmüştür (1,2 > 4,5). Şiddetli NPDR grubunda DCP VD'nin birçok segmentte en düşük düzeye inmesi, makula çevresindeki iskemik yükün özellikle derin pleksusta yoğunlaştığını düşündürmektedir. Hafif-orta NPDR grubunda da kontrol/prediyabet gruplarına göre belirgin VD kaybı bulunması, DCP'nin

diyabetik mikrovaskülopatiye karşı daha erken ve daha duyarlı bir yapı olduğunu destekler niteliktedir.

Anatomik olarak DCP, fovea çevresinde oksijen talebinin en yüksek olduğu iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabaka düzeyine karşılık gelir. Bu katmanlar fotoreseptör–bipolar–inter nöron etkileşiminin yoğun olduğu metabolik açıdan “kritik” bölgeler olduğundan, hiperglisemi, oksidatif stres ve endotelial disfonksiyon gibi faktörlere karşı daha hassastır. Nesper ve ark.’nın derlemesinde, DCP’nin özellikle fovea çevresinde non-perfüzyon ve kapiller nadirleşmenin erken göstergesi olduğu vurgulanmış; DCP’deki VD kaybının DR şiddetiyle yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir. Lavia ve ark. da, DR’de hem SCP hem DCP VD azalması bildirmiş, ancak DCP’deki değişikliklerin daha belirgin ve yapısal tabaka incelemeleriyle daha güçlü korele olabileceğini göstermiştir.(257, 265)

Bizim bulgularımız, “DCP daha erken ve daha belirgin etkilenir” görüşünü destekleyen çok sayıda çalışma ile uyumludur. Ashraf ve ark., farklı DR şiddet düzeylerinde SCP, intermediate (ICP) ve DCP’yi ayırarak inceledikleri çalışmada, DR ilerledikçe en belirgin VD kaybının DCP’de ortaya çıktığını ve bu tabakanın iskemik hasara en duyarlı pleksus olabileceğini öne sürmüşlerdir. Sorour ve ark.’nın OCTA ile DR’de yeni bulgular ve zorlukları değerlendiren derlemesinde de, skeletonize damar yoğunluğu analizlerinde DR progresyonuyla hem SCP hem DCP’de belirgin düşüş saptandığı, ancak DCP’deki kaybın non-perfüzyonu daha hassas yansıttığı belirtilmiştir. Lajmi ve ark. ise, klinik DR olmasa dahi diyabetik hastalarda hem SCP hem DCP VD’nin sağlıklı kontrollere göre azaldığını göstererek, DCP düzeyindeki erken mikrovasküler bozulmayı ön plana çıkarmıştır.(266-268)

Çalışmamızda DCP VD kaybının FAZ genişlemesi, makula kalınlığında artış ve EİDGK düşüşü ile aynı gruplarda belirginleşmesi, DCP’yi diyabetik maküler iskemi ve fonksiyonel kaybın merkezi bir bileşeni olarak konumlandırmaktadır. DCP VD ile görme keskinliği arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bu yorumu desteklemektedir. Abdelshafy ve ark., BCVA (logMAR) ile hem SCP hem DCP VD arasında anlamlı negatif korelasyon bildirmiş; en düşük VD değerlerinin en kötü görme keskinlikleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Salehi ve ark., refrakter DMÖ hastalarında özellikle foveal DCP VD ile BCVA arasındaki korelasyonun belirgin olduğunu bildirmiş ve DCP’yi görme prognozunu belirlemede kilit parametrelerden biri olarak önermiştir. Dewi ve ark. da makular VD ile görme keskinliği ve

kontrast duyarlılığı arasında anlamlı ilişkiler tanımlamış, mikrovasküler hasarın fonksiyonel sonuçlarını vurgulamıştır.(269-271)

Retinal kalınlık ile VD arasındaki ilişkiye odaklanan çalışmalar, bizim sonuçlarımızla uyumlu bir başka boyut sunmaktadır. He ve ark., ağır NPDR grubunda hem iç retinal kalınlık hem de SCP/DCP VD değerlerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin şekilde düşük olduğunu ve FAZ alanının genişlediğini rapor ederek, “kalınlık–VD–FAZ” üçgeni içinde ilerleyen kompleks bir mikrovasküler–yapısal etkileşimi tanımlamıştır. Bizim serimizde ağır NPDR’de artmış makula kalınlığı (ödemsal bileşen) ile eş zamanlı DCP VD kaybının görülmesi, bir yanda non-perfüzyon ve iskemi (FAZ/DCP), diğer yanda vasküler kaçak ve ödem (makula kalınlığı) süreçlerinin aynı klinik spektrum içinde, ancak farklı zamanlamalarla devreye girdiğini düşündürmektedir.(272)

Sistemik açıdan bakıldığında, OCTA ile ölçülen VD değerlerinin böbrek fonksiyonları, diyabet süresi ve HbA1c ile ilişkili olduğuna dair veriler de mevcuttur. İntraoküler ve interoküler VD farklarının diyabetik hastalarda böbrek fonksiyonu ve HbA1c düzeyleriyle korele olduğunu bildiren çalışmalar, retina VD’sini sistemik mikrovasküler hasarın bir göstergesi olarak öne çıkarmaktadır. Bizim çalışmamızda hafif-orta ve ağır NPDR gruplarında hem DCP VD kaybı hem de mikroalbuminüri/ACR artışı, GFR düşüşü ve yüksek UKPDS risk skorlarının birlikte izlenmesi; DCP’deki non-perfüzyonu, “retina–böbrek–kalp ekseninde ilerleyen sistemik mikrovasküler yükün” bir görüntüleme yansıması olarak yorumlamamızı güçlendirmektedir.(273)

Bununla birlikte, bazı çalışmalarda DCP VD ile görme keskinliği veya DR evresi arasındaki ilişkinin SCP’ye göre daha zayıf bulunduğu, hatta bazı kohortlarda anlamlı korelasyon gösterilemediği de rapor edilmiştir. Bu çelişkili bulgular; OCTA protokollerindeki farklılıklar (tarama alanı, segmentasyon sınırları, sinyal gücü eşikleri), örneklem büyüklüğü ve DCP’nin artefaktlara duyarlılığı ile ilişkili olabilir. Yine de geniş seriler ve meta-analiz benzeri derlemelerde, genel eğilimin DR ilerledikçe özellikle DCP parafoveal/perifoveal VD’de belirgin düşüş yönünde olduğu görülmektedir. (228, 274)

Çalışmamızda UKPDS kardiyovasküler risk skorları (CHD, fatal CHD, inme, fatal inme) Tablo 23’te sunulmuş; kontrol ve prediyabet grupları yalnızca tanımlayıcı bağlam sağlamak üzere tabloya dahil edilmiş ve istatistiksel karşılaştırmalar diyabet spektrumundaki gruplar arasında (Diyabet [3], hafif-orta NPDR [4], şiddetli NPDR [5]) yürütülmüştür. Deskriptif

olarak, kontrol/prediyaetten diyabet ve retinopati evrelerine doğru risk skorlarında artış eğilimi izlenmekle birlikte, bu iki grubun diyabet spektrumu ile karşılaştırılmasının istatistiksel olarak test edilmemiş olması nedeniyle, bu artış yorum düzeyinde “eğilim” olarak değerlendirilmelidir. Diyabet spektrumu içindeki analizlerde CHD riski açısından sınırda bir farklılık görülmüş olsa da ($p=0,049$), çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrası ikili karşılaştırmalarda anlamlılık saptanmadığından CHD için aşırı yorumdan kaçınmak gerekir. Buna karşılık fatal CHD ($p=0,005$) ve inme riski ($p=0,005$) için hem hafif-orta NPDR hem de şiddetli NPDR gruplarında riskin diyabet grubuna göre daha yüksek bulunması ($4>3$; $5>3$ ve $4,5>3$), ayrıca fatal inme riskinin şiddetli NPDR grubunda diyabet grubuna göre daha yüksek olması ($p=0,005$; $5>3$), diyabet spektrumu içinde retinopati şiddeti arttıkça kardiyovasküler risk yükünün belirginleştiğini düşündürmektedir.(275)

UKPDS risk motorunun; yaş, diyabet süresi, HbA1c, sistolik kan basıncı, total/HDL kolesterol, sigara ve etnik köken gibi majör belirleyicileri aynı model içinde birleştirmesi, skorların “global kardiyometabolik yükün kompakt bir özeti” olarak yorumlanmasını destekler. Bununla birlikte, bu değişkenlerin önemli bir kısmının aynı zamanda diyabetik mikrovasküler komplikasyonların (DR ve nefropati) bilinen belirleyicileri olması nedeniyle, NPDR gruplarında gözlenen daha yüksek UKPDS skorları nedensellikten ziyade ortak risk profili/ortak patofizyoloji ile de açıklanabilir. Bu metodolojik çerçeve içinde sonuçlarımız, diyabet spektrumu içindeki klinik şiddetlenmenin (diyabet → NPDR evreleri) sistemik kardiyovasküler risk yükü ile birlikte seyrettiğini; özellikle fatal CHD, inme ve fatal inme çıktıları açısından bu birlikteliğin daha belirgin olduğunu göstermektedir. Bu yaklaşım, diyabetik retinopatinin kardiyovasküler olaylar ve mortalite için bir belirteç olabileceğini bildiren geniş literatürle uyumludur.(276-278)

Çalışmamızın önemli katkılarından biri, kardiyovasküler risk yükünü yalnızca DR’nin varlığı/yokluğu üzerinden değil, diyabet spektrumu içinde retinopati şiddetlenmesiyle paralel değişen nicel oküler ve renal göstergeler eşliğinde tartışmaya imkân vermesidir. Bizim serimizde NPDR evrelerinde UKPDS skorlarının (özellikle fatal CHD, inme ve fatal inme) daha yüksek bulunması; aynı hasta spektrumunda OCTA ile izlenen mikrovasküler bozulmaların (VD kaybı, FAZ geometrisinde düzensizleşme) ve nefropati belirteçlerindeki kötüleşmenin birlikte ortaya çıkabildiği yönündeki bulgularımızla birlikte düşünüldüğünde, retina mikrovasküler yatağının “sistemik vasküler yükün duyarlı bir penceresi” olabileceği hipotezini destekler niteliktedir. Bu çerçeve, OCTA metriklerinin sistemik vasküler

göstergelerle ilişkilenebileceğini ileri süren güncel yayınlarla da kavramsal düzeyde uyumludur.(279-281)

Retinal bulgularla birlikte mikroalbuminüri ve ACR artışı da dikkate alındığında, tablo daha bütüncül hâle gelmektedir. Albuminüri ve özellikle ACR yüksekliği, diyabetik bireylerde koroner arter hastalığı, inme ve kalp yetersizliği riskinde artışla yakından ilişkilendirilmiş; “gizli kardiyorenal risk” göstergesi olarak tanımlanmıştır. Yip ve ark, retinopati ve mikroalbuminürinin birlikte var olduğu olgularda kardiyovasküler olay riskinin, bu bulgulardan yalnızca birini taşıyanlara göre belirgin derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Diğer kohortlarda da mikroalbuminüri ve DR birlikteliği, hem böbrek sonlanımları hem de kardiyovasküler olaylar için yüksek riskli bir fenotip olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda ağır NPDR grubunun aynı zamanda en yüksek UKPDS skorlarına, en belirgin mikroalbuminüri/ACR artışına ve en düşük GFR değerlerine sahip olması, “retina–böbrek–kalp” ekseninde ilerleyen ortak mikrovasküler hasar modelini güçlendirmektedir.(282, 283)

Elbette UKPDS risk skorları ile retinal mikrovasküler parametreler arasındaki korelasyonun bir kısmı, ortak determinantlara (HbA1c, kan basıncı, lipidler, sigara, DM süresi vb.) dayalı “matematiksel yaklaşma” ile açıklanabilir. Ancak literatürde DR’nin ve retinal mikrovasküler değişikliklerin, bu faktörler düzeltildikten sonra dahi kardiyovasküler olaylar için bağımsız öngörü gücü taşıdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bizim çalışmamızda UKPDS skorlarındaki artış ile birlikte FAZ genişlemesi, SCP/DCP VD kaybı ve nefropati belirteçlerindeki bozulmanın aynı yönde ilerlemesi; retinal OCTA parametrelerinin klasik risk skorlarını tamamlayan ek bir risk katmanı sunabileceğini düşündürmektedir.(284)

Sonuç olarak, bulgularımız “retinal mikrovasküler hasarın derecesinin yalnızca oküler değil, sistemik kardiyovasküler yükün de bir yansıması olduğu” fikrini desteklemektedir. UKPDS risk skorları ile birlikte kantitatif OCTA metriklerinin kullanılması, ileri DR ve nefropati riski taşıyan diyabetik hastalarda kişiselleştirilmiş kardiyovasküler risk sınıflandırması için umut vadeden bir yaklaşım olarak görünmektedir.

Metabolomik Profillerin Değerlendirmesi

PCA, 1s1 haritası ve VIP analizlerinin birlikte değerlendirilmesi; kontrol, prediyabet, diyabet, hafif-orta NPDR ve şiddetli NPDR gruplarının birbirinden ayrılan bir plazma metabolomik imzaya sahip olduğunu göstermektedir. PCA’da özellikle şiddetli NPDR grubunun diğer tüm

gruplardan ayrılarak daha kompakt/homojen bir küme oluşturmaları, metabolik yeniden programlamanın en ileri düzeyde bu evrede belirginleştiğine işaret etmektedir. Isı haritasında metabolitlerin büyük bir bölümünde kontrol → prediyabet → diyabet → hafif-orta NPDR → şiddetli NPDR doğrultusunda kademeli renk geçişleri (maviden kırmızıya) izlenmesi de, metabolik bozulmanın DR basamaklarıyla paralel ve progresif şekilde arttığını desteklemektedir. (Benzer biçimde DR’de metabolomik imza ayrışması ve biyobelirteç adayları sistematik derlemelerde de vurgulanmaktadır.)

Bu metabolik gradyan, aynı hasta gruplarında saptanan OCTA bulguları (FAZ genişlemesi, FAZ circularity indeksinde azalma, SCP/DCP damar yoğunluğu kaybı, peripapiller RPC azalması ve makula kalınlık değişiklikleri), nefropati göstergeleri (mikroalbuminüri/ACR artışı, mikroproteinüri, eGFR düşüşü) ve UKPDS kardiyovasküler risk skorlarındaki artış ile aynı yönde seyretmektedir. Özellikle şiddetli NPDR grubunda metabolik bozulmanın, retinal iskemi göstergelerinin ve böbrek/kardiyovasküler risk parametrelerinin “en kötü” pencerede buluşması; retina–böbrek–kalp ekseninde ortak bir mikrovasküler bariyer disfonksiyonu + metabolik stres modelini güçlendirmektedir. Bu çerçevede plazma metabolomik imza; yalnız retinaya özgül lokal olayları değil, aynı zamanda albuminüri/eGFR bozulması ve kardiyovasküler risk yükü ile uyumlu biçimde sistemik endotelial stres ve kronik inflamasyon zeminini de yansıtan bütüncül bir “komplikasyon biyolojisi” paternine işaret etmektedir.

Çalışmamızda pirüvik asit, süksinik asit, fumarik asit, sitrik asit, D-malik asit ve 2-ketobütirik asit gibi metabolitlerde saptanan değişiklikler; glikoliz ve sitrik asit döngüsünün (TCA) çoklu düzeylerde etkilendiğini göstermektedir. Bu metabolitler glikozun pirüvata dönüşümü, pirüvatın asetil-KoA üzerinden TCA’ya girişi ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonla ATP üretimi açısından kritik ara ürünlerdir.

Şiddetli NPDR grubunda:

- Pirüvik asit düzeylerinin kontrol ve daha hafif gruplara göre belirgin azalmış olması,
- Süksinik asit, sitrik asit, D-malik asit ve 2-ketobütirik asit gibi TCA ara ürünlerinde dalgalanmalar ve genel olarak azalma yönünde bir eğilim,
- Glikoliz/TCA ile ilişkili diğer karbonhidrat türevlerinde (glukonik asit, 6-fosfo-2-dehidro-D-glukonat, D-riboz 5-fosfat gibi pentoz fosfat yolu ve üst glikoliz ara ürünleri) düzensiz değişiklikler bir arada değerlendirildiğinde; mitokondriyal oksidatif

fosforilasyon kapasitesinin azaldığı, hücrel enerji üretiminin giderek aerobik glikoliz lehine kaydığı ve Warburg etkisine benzer bir metabolik yeniden programlama geliştiği izlenimi ortaya çıkmaktadır.

Burada kritik nokta şudur: Warburg benzeri fenotip yalnız “tümör biyolojisi” ile sınırlı olmayıp; hipoksi/pseudo-hipoksi, kronik inflamasyon ve mitokondriyal stresin eşlik ettiği dokularda immünometabolik bir adaptasyon olarak da karşımıza çıkabilir. Diyabetik retinada uzun süreli hiperglisemi, AGE birikimi, ROS artışı ve kronik inflamasyon; mitokondriyal DNA hasarı ve elektron transport zincirinde disfonksiyon üzerinden oksidatif fosforilasyonu baskılayabilir. Bu süreç DR patogeneğinde mitokondriyal bozukluğun merkezi rolünü vurgulayan derleme çerçeveleriyle uyumludur.

Bu baskılanma sonucunda:(285, 286)

- Pirüvat mitokondriye yeterince giremez, sitoplazmik birikim veya alternatif yollara (laktat, alanin, 2-ketobütirat vb.) kayış olur.
- TCA ara ürünleri (sitrik, süksinik, fumarik, D-malik asit) ya tüketim artışı ya da üretim azalması nedeniyle düşebilir; bazı halkalarda “tıkanma” olduğunda ise yukarı akımda birikim, aşağı akımda azalma şeklinde düzensiz paternler ortaya çıkabilir.
- Fumarik asit, son yıllarda epigenetik düzenleyiciler arasında yer alan düşük moleköl ağırlıklı bir metabolit olarak tanımlanmaktadır. Diyabetik retinopatideki özgün etkileri henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, çeşitli tümör dokularında ve ilişkili biyolojik sıvılarda fumarat düzeylerinin belirgin şekilde arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.(286)
- Pentoz fosfat yolu ara ürünlerindeki (D-riboz 5-fosfat, glukonik asit, 6-fosfo-2-dehidro-D-glukonat) değışiklikler, hücrenin NADPH üretimini artırarak oksidatif stresle baş etme çabasını yansıtabilir.
- Süksinat/fumarat gibi TCA ara ürünleri, prolyl-hidroksilaz enzimlerini inhibe ederek HIF stabilizasyonunu etkileyebilen “sinyal metabolitleridir”; bu mekanizma pseudo-hipoksi–HIF ekseninin biyokimyasal zemini olarak iyi tanımlanmıştır. (287)

Bizim verilerimizde TCA döngüsü için yolak analizinde özellikle kontrol–şiddetli NPDR ve hafif-orta NPDR–şiddetli NPDR karşılaştırmalarında anlamlı/sınırdan anlamlı p değeri saptanmış olup (≈ 0.02 – 0.03 bandı), TCA bozulmasının hastalık evresi ile derinleşen bir süreç

olduğunu düşündürmektedir. Yani TCA disfonksiyonu, yalnızca “diyabet varlığı”na değil, retinopatinin ilerlemesine paralel bir şekilde ağırlaşan bir fenomen gibi görünmektedir.

Bu metabolik yeniden programlama, OCTA ile gösterdiğimiz FAZ alan ve perimetre artışı, FAZ circularity indeksinde azalma, SCP/DCP damar yoğunluğu kaybı ve peripapiller RPC azalması ile fizyopatolojik olarak son derece uyumludur. Kapiller non-perfüzyon alanlarının artması ve peripapiller kapiller ağdaki seyrelme; retina oksijen sunumunu azaltarak kronik hipoksi/pseudo-hipoksi tablosu yaratır. Bu durumda:

- HIF-1 α aktivasyonu artmakta, glikoliz enzimleri ve glukoz taşıyıcıları (GLUT’lar) upregüle olmakta,
- Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon baskılanırken, glikoliz hızlanmakta,
- Buna karşılık TCA döngüsünün bazı halkalarında “metabolik tıkanma” gelişmekte, bazı ara ürünler azalırken bazıları kompensatuvar olarak artmaktadır. (288, 289)

OCTA bulgularıyla entegrasyon, Şiddetli NPDR grubunda:

- FAZ alan/perimetresinin en geniş, FAZ circularity indeksinin en düşük,
- SCP/DCP parafoveal ve perifoveal damar yoğunluğunun en fazla azalmış,
- Peripapiller RPC yoğunluğunun en düşük,
- Makula kalınlığının en fazla artmış olduğu,
- Aynı zamanda EİDGK’nin en düşük,
- UKPDS kardiyovasküler risk skorlarının en yüksek,
- Mikroalbuminüri, ACR, mikroproteinüri artışı ve eGFR düşüşü ile nefropatinin en belirgin olduğu gösterilmiştir.

Bu tablo, metabolomik düzeyde saptadığımız TCA/glikoliz dengesizliğinin ve pirüvat–TCA ara ürünlerindeki bozulmaların, yalnızca retinanın lokal enerji metabolizmasına ait izole bir fenomen değil; retina–böbrek–kalp ekseninde ilerleyen sistemik mikrovasküler yükün biyokimyasal yansıması olduğunu düşündürmektedir. Başka bir deyişle, mitokondriyal disfonksiyon ve Warburg benzeri glikoliz dominansı arttıkça, hem OCTA ile görüntülediğimiz retinal non-perfüzyon artmakta, hem nefropati belirteçleri kötüleşmekte, hem de UKPDS ile nicelenen kardiyovasküler risk hızla yükselmektedir.

- DR’de mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu, TCA döngüsü enzim ve ara ürünlerinde değişimi, ROS artışı ve oksidatif fosforilasyonun baskılanmasını detaylı olarak gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Wu ve ark.’nın derlemesinde mitokondriyal DNA hasarı, elektron transport zinciri komplekslerindeki disfonksiyon ve TCA anormallikleri DR patogenezinin merkezi basamakları arasında tanımlanmıştır.(290)
- Metabolomik çalışmalarda, diyabetik retinopati ve nefropati hastalarında sitrik asit, süksinik asit, fumarat, malat gibi TCA ara ürünlerinde bozulmalar ve glikoliz ara ürünlerinde (pirüvat, laktat, gliserol türevleri) değişiklikler tekrar tekrar rapor edilmiştir. Bazı serilerde belirli TCA ara ürünleri artmış, bazılarında azalmıştır; bu heterojenlik çoğunlukla hastalık evresi, glisemik kontrol, kullanılan ilaçlar ve örnekleme zamanlaması ile ilişkilendirilmiştir.(291)
- Özellikle ileri evre DR ve nefropatide, TCA döngüsünün global olarak baskılandığı ve Warburg benzeri glikoliz dominansının belirginleştiği; bu durumun hem retinal hipoksi hem de sistemik kardiyometabolik stres ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(288)

Bizim çalışmamızın literatüre katkısı, bu enerji metabolizması bozukluğunu aynı hastalarda:

- Kantitatif OCTA parametreleri (FAZ, SCP/DCP VD, RPC yoğunluğu, makula kalınlığı),
- Nefropati göstergeleri (mikroalbüminüri, ACR, mikroproteinüri, eGFR, idrar kreatinin/ürik asit/glukoz),
- UKPDS tabanlı kardiyovasküler risk skorları ile eş zamanlı ve bütüncül olarak ilişkilendirmiş olmasıdır. Sitrik asit döngüsünün özellikle kontrol–şiddetli NPDR ve hafif-orta–şiddetli NPDR karşılaştırmalarında etkilenmiş görünmesi, enerji metabolizması bozukluğunun DR progresyonuyla kademeli olarak derinleşen bir süreç olduğunu desteklemektedir.

Öte yandan, bazı TCA ara ürünlerinde literatür ile bire bir örtüşmeyen (örneğin bazı serilerde artış, bizde azalma ya da tersi) yönsel farklılıklar da vardır. Bu uyumsuzluklar, muhtemelen:

- Çalışma popülasyonunun (prediyabet + DR basamakları) geniş spektrumlu olması,
- Tedavi farklılıkları (ACE inhibitörü, ARB, statin, SGLT2i vb.),
- Örneklem zamanı (açlık, gün içi saat, akut dekompanseasyon varlığı) ve
- Biyomatris olarak plazmanın kullanılması (vitreus/hümör aköz yerine sistemik dolaşım) gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır. Buna rağmen, global patern literatürle

uyumludur: enerji metabolizması bozulmakta, mitokondriyal kapasite azalmaktadır ve Warburg benzeri glikoliz dominansı DR'nin ileri evrelerinde belirginleşmektedir.

Metabolomik panelimizde dehidroaskorbik asit, alfa-tokoferol, glutatyon konjugatları (S-(2-hidroksietil)glutatyon, nitro-glutatyonil türevleri), dihidrolipoamid, 13-OksoODE, 13(S)-hidroperoksilinolenik asit, 5,6-DHET, lökotrien A4 ve D4 gibi metabolitlerde saptadığımız anlamlı değişiklikler, diyabetik retinopatide (DR) oksidatif stres ve inflamasyon ekseninin belirgin biçimde aktive olduğunu göstermektedir. Bu profil, son yıllarda DR'de oksidatif stresin ve redoks dengesizliğinin merkezi rolünü vurgulayan metabolomik ve derleme çalışmalarının genel çerçevesiyle örtüşmektedir.(292)

Antioksidan savunma sisteminin temel bileşenlerinden olan dehidroaskorbik asit ve alfa-tokoferoldeki düşüş, antioksidan rezervlerin tüketildiğine; glutatyon konjugatları ve dihidrolipoamid düzeylerindeki değişiklikler ise reaktif oksijen türlerini (ROS) tamponlamaya çalışan glutatyon/dihidrolipoamid merkezli redoks sisteminin aşırı yük altında olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgular, hiperglisemiye bağlı artmış NADPH tüketimi, poliyol yolunun aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) birikimi ve mitokondriyal elektron kaçakları ile ilişkili oksidatif stres modelleriyle uyumludur; bu mekanizmaların DR patogenezinde temel rol oynadığı son derlemelerde ayrıntılı olarak gösterilmiştir. (105, 293, 294)

Lipit peroksidasyonunu yansıtan 13-OksoODE ve 13(S)-hidroperoksilinolenik asit artışı ile inflamatuvar lipid mediyatörleri olan lökotrien A4, lökotrien D4 ve 5,6-DHET'deki değişiklikler, inflamasyonun lipoksijenaz ve epoksijenaz/EET–DHET eksenleri üzerinden sürdürüldüğünü düşündürmektedir. Okside çoklu doymamış yağ asidi türevlerinin (özellikle linoleik/asit türevleri ve okside araşidonik asit metabolitleri) endotel aktivasyonu, kapiller geçirgenlik artışı, lökosit adezyonu ve tromboinflamasyon üzerinden retina mikrovasküler hasarına katkıda bulunduğu; proliferatif DR olgularında vitreus eikosanoid profilinin belirgin şekilde bozulduğu, son yıllarda vitreus “lipid otakoid” profilleri incelenen çalışmalarda da gösterilmiştir. (295)

VIP skor analizimizde 13-OksoODE, sfingozin-1-fosfat, lökotrienler, biyotin ve glutatyon türevlerinin ilk sıralarda yer alması, gruplar arasındaki ayrımın esas olarak oksidatif stres–inflamasyon eksenini tarafından yönlendirildiğini ortaya koymaktadır. Özellikle 13-OksoODE, preskualen difosfat, sfingozin-1-fosfat ve 6-metiltiyopurin 5'-monofosfat ribonükleotid, yüksek VIP skorları nedeniyle DR progresyonu açısından biyobelirteç adayı olarak

değerlendirilebilir. Bu durum, DR’de metabolomik yaklaşımların oksidatif stres, nükleotid metabolizması ve lipid metabolizması bozukluklarını eş zamanlı olarak yakaladığını gösteren güncel çalışmalardaki bulgularla benzerdir. DR ile ilişkili kan/serum metabolitlerini ve yollarını özetleyen Jian ve ark. ve farklı biyosıvılarda (plazma, serum, vitreus) DR metabolomik profilini sistematik olarak inceleyen Du ve ark. gibi. (296, 297)

Çalışmamızdaki bu oksidatif/inflamatuvar metabolik imza, klinik bulgularımızla da güçlü biçimde örtüşmektedir. Şiddetli NPDR grubunda: en düşük SCP/DCP ve RPC damar yoğunluğu, en geniş FAZ alanı ve FAZ perimetresi, en belirgin maküla kalınlığı artışı, en yüksek ACR/mikroalbüminüri düzeyleri ve en yüksek UKPDS kardiyovasküler risk skorları bir arada gözlenmiştir. Bu bütüncül patern, oksidatif stres – inflamasyon – mikrovasküler disfonksiyon üçgeninin hem retinal iskemiye, hem glomerüler permeabilite artışına, hem de artmış sistemik kardiyovasküler riske eş zamanlı katkı sunduğunu desteklemektedir. Son yıllarda hem DR hem de diyabetik nefropati için plazma metabolomik imzaları birlikte değerlendiren çalışmalar, retinal ve renal komplikasyonların ortak metabolik/oksidatif stres zeminini vurgulamaktadır.(298-300)

Literatürde lökotrien ve diğer eikosanoid düzeylerinin bazı çalışmalarda artmış, bazılarında ise azalmış bildirilmiş olması, bizim kohortumuzda da gözlediğimiz dalgalı paterni açıklamaktadır. Bu heterojenliğin; hastalarımızın ileri evre DR spektrumunda yer alması,yaygın statin, ACEi/ARB ve diğer antiinflamatuvar etkili tedaviler, plazma/serum düzeylerinin lokal retinal (vitreus/aköz) üretimi her zaman tam yansıtmaması, eikosanoidlerin kısa yarı ömrü ve hızlı dönüşümü gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Vitreus ve plazma metabolomik profillerinin özellikle lipid mediyatörleri açısından farklılık gösterebildiği, PDR hastalarında vitreus lipid otakoid dengesinin belirgin olarak bozulduğunu gösteren çalışmalar da bu yorumu desteklemektedir. (301-304)

Metabolomik analizimizde glisin–serin metabolizmasının diyabet ile hafif/orta NPDR grupları arasında anlamlı düzeyde farklılaşması ($p \approx 0.036$) ve Tablo 1’de çok sayıda amino asit ve türevinin geniş bir spektrumda dalgalanması, diyabetik retinopatinin (DR), protein ve amino asit metabolizmasını da içeren çok katmanlı bir metabolik yeniden programlama süreci olduğunu göstermektedir. L-treonin, L-aspartat, L-valin, fenilalanin, tirozin, triptofan, metiyonin, metiyonin sülfoksimin, taurin ve kadaverin gibi metabolitlerde gözlenen yaygın değişiklikler, hastalık şiddeti arttıkça amino asit temelli biyokimyasal ağların giderek daha

karmaşık biçimde bozulduğunu ve bu moleküllerin DR progresyonunda evreye duyarlı biyobelirteç adayları olabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlemler, DR’de amino asit metabolizmasının bozulduğunu gösteren çoklu platform metabolomik çalışmalarla da uyumludur. (305)

Dallı zincirli amino asitler (BCAA’lar) bağlamında ileri NPDR ve şiddetli NPDR gruplarımızda L-valin düzeylerinin kontrol ve erken dönem diyabet gruplarına kıyasla daha düşük seyretmesi, literatürde giderek daha fazla destek bulan “erken artış – ilerleyen evrede tükenme” modelini destekler niteliktedir. Tip 2 diyabetin erken döneminde insülin direnci ile ilişkili BCAA birikimi iyi tanımlanmışken, daha ileri evrelerde kronik inflamasyon, nefropati, proteoliz ve mitokondriyal disfonksiyonla birlikte BCAA düzeylerinde görece azalma bildiren çalışmalar mevcuttur.(306)

Aromatik amino asitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) gözlenen değişiklikler, fenilalanin/tirozin yolu ve triptofan–kinürenin ekseninin DR’de hem nöromodülasyon hem de endotel fonksiyonu üzerinde kritik roller üstlendiğini düşündürmektedir. Hem hedefli hem de untargeted metabolomik çalışmalar; triptofan, kinürenin ve türevlerinin DR varlığı ve progresyonu ile ilişkili olduğunu ve bu yolak aktivasyonunun inflamasyon, nitrik oksit biyoyararlanımı, oksidatif stres ve mikrovasküler instabilite ile yakından bağlantılı olduğunu göstermiştir. (307)

Taurin düzeylerindeki azalma, retina açısından özgün bir önem taşımaktadır; çünkü taurin fotoreseptörler için majör bir osmoregülatör ve antioksidan olup, deneysel diyabet modellerinde taurin eksikliğinin retinal dejenerasyonu hızlandığı, ganglion hücre kaybını ve vasküler disfonksiyonu artırdığı gösterilmiştir. (308)

Metiyonin ve metiyonin sülfoksimin gibi metilasyon döngüsü ve homosistein metabolizması ile ilişkili metabolitlerdeki belirgin dalgalanmalar ise DR’nin epigenetik bileşeni hakkında önemli ipuçları sunmaktadır. Son yıllarda yapılan derlemeler ve deneysel çalışmalar, diyabetik retinada DNA metilasyon paternlerinde bozulma, homosistein düzeylerinde artış ve metiyonin döngüsündeki aksamaların mitokondriyal fonksiyon, glutatyon biyosentezi ve oksidatif stres dengesini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda metiyonin döngüsüne ait metabolitlerdeki değişimlerin glutatyon konjugatlarında gözlenen artışla birlikte saptanması, retinanın redoks homeostazının ileri evrelerde belirgin biçimde zorlandığı yorumunu desteklemektedir.(309)

Çalışmamızda özellikle nişasta/sükroz ve galaktoz metabolizması yollarının diyabet–hafif/orta NPDR, prediyabet–hafif/orta NPDR ve kontrol–hafif/orta NPDR karşılaştırmalarında anlamlı derecede bozulmuş olması; D-riboz, riboz-5-fosfat, glukonik asit ve 6-fosfo-2-dehidro-D-glukonat gibi pentoz fosfat yolu ve glukoz oksidasyonu ara ürünlerindeki değişikliklerle birlikte değerlendirildiğinde, glukozun klasik glikoliz dışında poliyol yolu, pentoz fosfat yolu ve ileri oksidatif yollara kaydığını göstermektedir. Poliyol havuzundaki galaktitol artışı, literatürde retinada sorbitol/galaktitol birikimi, osmotik stres, NADPH tüketimi ve buna eşlik eden ROS üretimi üzerinden anlatılan mekanizmalarla uyumludur; bu yolun hem DR hem de nöropati için klasik bir patojenik eksen olduğu uzun süredir bilinmektedir.(310)

Bizim serimizde galaktitol ve galaktoz metabolizmasındaki bozulmanın, OCTA’da saptanan mikrovasküler iskemi ve maküla kalınlık artışı ile aynı evrelerde ortaya çıkması, poliyol yolu kaynaklı osmotik stres ve hücre şişmesinin endotel ve nöral retina hücrelerinde yapısal bozulmaya katkıda bulunduğu yönündeki deneysel verilerle biyolojik olarak tutarlıdır. Retina düzeyinde Warburg benzeri enerji yeniden programlaması ve mitokondriyal disfonksiyonun, hem hayvan modellerinde hem de insan retinası/vitreusunda glikoliz ara ürünleri, pentoz fosfat yolu metabolitleri ve TCA döngüsü bileşenlerindeki kaymalarla birlikte gösterilmiş olması, metabolomik analizimizde gözlenen karbonhidrat yolağı bozukluklarının DR’yi küresel bir karbonhidrat metabolizması hastalığı olarak konumlandıran güncel çerçeveye uyumlu olduğunu desteklemektedir. (311)

Lipit profili açısından sfingozin-1-fosfat (S1P), lizofosfolipidler, kolesterol biyosentez ara ürünleri (örneğin preskualen difosfat), safra asidi biyosentezi ara metabolitleri ve östrojen metabolitleri gibi çok sayıda molekülün anlamlı ya da sınırdaki değişiklik göstermesi, sfingolipid ve sterol metabolizmasının DR boyunca yeniden programlandığını göstermektedir. S1P’nin özellikle ağır NPDR lehine yükselmesi ve VIP analizinde üst sıralarda yer alması, endotel bariyer bütünlüğü, anjiyogenez ve inflamatuvar hücre migrasyonu üzerinde güçlü etkileri olan bu mediyatörün DR progresyonundaki olası merkezî rolüyle uyumludur; deneysel modellerde S1P–S1PR2 ekseninin neovaskülarizasyonu, vasküler permeabiliteyi ve inflamasyonu artırdığı, S1P sinyallesinin farmakolojik modülasyonunun retinal neovaskülarizasyonu ve makrofaj infiltrasyonunu azalttığı gösterilmiştir.(312)

Bizim serimizde S1P artışının FAZ genişlemesi, damar yoğunluğu kaybı ve maküla kalınlık artışı ile aynı fenotipik pencerede izlenmesi, S1P'yi hem retinal hem de sistemik mikrovasküler hasarın aday biyobelirteci olarak destekler niteliktedir. Preskualen difosfat ve diğer kolesterol öncüllerindeki değişikliklerin ağır NPDR'de UKPDS skorları, dislipidemi ve olası aterosklerotik yük ile paralel seyretmesi, son yıllarda DR'de bozulmuş kolesterol homeostazı ve ters kolesterol transportu (RCT) yolunun önemine dikkat çeken çalışmaları tamamlar niteliktedir. Estron ve estradiol glukuronidleri gibi steroid hormon metabolitlerindeki oynaklık ise, östrojen türevlerinin endotelial fonksiyon ve inflamasyon üzerinde yaş, cinsiyet, metabolik durum ve eşlik eden ilaç tedavilerine bağlı olarak çift yönlü etkiler gösterebildiğini bildiren literatürle uyumlu, ancak ileri evre hastalarda yoğun lipid düşürücü ve hormon modüle edici tedaviler ile katabolik durumun karıştığı nispeten heterojen bir tabloya işaret etmektedir.(313)

Safra asidi biyosentezi yollarındaki sınırda/orta düzey değişiklikler, FXR ve TGR5 gibi safra asidi reseptörlerinin glukoz ve lipid metabolizması, inflamasyon ve mikrobiyotaya üzerinden diyabetik mikrovasküler komplikasyonları modüle ettiğini ortaya koyan son deneysel veriler ışığında anlam kazanmaktadır. Retinal endotel hücrelerinde TGR5 aktivasyonunun mitokondriyal homeostazı düzelttiği, inflamasyonu azalttığı ve deneysel DR modellerinde mikrovasküler hasarı hafiflettiği gösterilmiş; buna paralel olarak, diyabetik retina ve nefropati modellerinde safra asit düzeylerindeki değişikliklerin hem metabolik hem inflamatuvar aksın bir parçası olduğu bildirilmiştir. Bizim panelimiz safra asitlerini sınırlı sayıda yakaladığı için bu bulgular hipotez oluşturucu nitelikte olmakla birlikte, DR'de safra asidi–reseptör aksının daha geniş panellerle sistematik olarak incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.(314)

Nükleotid ve pirimidin metabolizmasında dUMP, UMP, uridin, uridin ve deoksiüridin fosfat türevleri, orotidilat, inosinat, dADP, GDP/GTP gibi çok sayıda nükleotid ve nükleozitte gözlenen belirgin değişiklikler, nükleotid havuzu, DNA/RNA sentezi ve tamiri ile hücrel proliferasyon–apoptoz dengesinin DR boyunca ciddi biçimde yeniden düzenlendiğine işaret etmektedir. Pürin–pirimidin metabolizmasının diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisini gösteren çalışmalar hem plazma hem de vitreus/retina düzeyinde özellikle PDR ve ileri evre DR'de pirimidin döngüsü bozulmasını ve bazı sitidin/üridin türevlerinin güçlü ayırıcı biyobelirteçler olabileceğini ortaya koymuştur. Retinal endotel hücrelerinde hiperglisemi ve hipokside Warburg etkisi eşliğinde nükleotid homeostazının bozulduğunu

gösteren yeni çalışmalar, nükleotid metabolizmasının sadece proliferasyon değil, aynı zamanda DNA hasarı yanıtı ve endotel bariyer stabilitesi üzerinde de belirleyici olabileceğine işaret etmektedir. Bizim bulgularımızda pirimidin metabolizmasının birden fazla grup karşılaştırmasında tekrarlayan biçimde anlamlı çıkması, OCTA’da gösterdiğimiz kapiller drop-out, FAZ genişlemesi, damar yoğunluğu kaybı ve RNFL/rim incilmesi ile birlikte değerlendirildiğinde, DR’nin nörovasküler ünite düzeyinde DNA hasarı, hücre kaybı ve yeniden yapılanma süreçleriyle giden kronik bir hastalık modeli olduğunu desteklemektedir.(315, 316)

VIP skor analizinde 13-OksoODE, preskualen difosfat, S1P, çeşitli nükleotidler, pirüvat/sitrat, galaktitol, dehidroaskorbik asit, alfa-tokoferol, dihidrolipoamid ve lökotrienler gibi metabolitlerin öne çıkması; enerji metabolizması, oksidatif stres, inflamasyon, lipid sinyalleme ve nükleotid döngüsünün aynı anda “sıcak noktalar” olarak karşımıza çıktığını ve DR progresyonunun tek bir biyokimyasal eksen üzerinden değil, birbiriyle sıkı bağlantılı çoklu metabolik düğümler üzerinden ilerlediğini düşündürmektedir. Mevcut literatürde bazı metabolitler (örneğin BCAA ve belirli eikosanoidler) için yönsel farklılıklar ve örneklem heterojenitesi görülse de, genel resim enerji metabolizması bozukluğu, oksidatif stres, kronik inflamasyon, amino asit ve lipid metabolizması değişiklikleri ile nükleotid/pirimidin döngüsündeki yeniden yapılanmanın DR’nin biyokimyasal altyapısını oluşturduğunu ve bu imzanın retinada olduğu kadar böbrek ve kardiyovasküler sistemdeki mikrovasküler yükü de yansıttığını ortaya koymaktadır.

Şiddetli NPDR grubunda birlikte gözlenen (i) en düşük SCP/DCP ve RPC yoğunluğu + en geniş FAZ ve en düşük circularity, (ii) en belirgin nefropati göstergeleri (mikroalbuminüri/ACR artışı, eGFR düşüşü) ve (iii) en yüksek UKPDS kardiyovasküler risk skorları; metabolomik düzeyde saptadığımız enerji metabolizması bozukluğu (glikoliz/TCA dengesizliği), redoks rezerv tüketimi ve inflamatuvar lipid mediyatör kaymaları ile tek bir patofizyolojik çatı altında birleşmektedir:

- Mitokondriyal disfonksiyon arttıkça enerji üretimi verimsizleşir, ROS yükü büyür, redoks tampon sistemleri tüketilir.
- Mikrovasküler perfüzyon kaybı (OCTA) hipoksi/pseudo-hipoksi penceresini genişletir; HIF-ilişkili yanıtlar ve metabolik yeniden programlama derinleşir;

süksinat/fumarat gibi ara ürünlerin HIF hidroksilazları üzerinden sinyal rolü bu çerçeveyi biyokimyasal olarak destekler. (287)

- Bariyer disfonksiyonu retina ve glomerülde paralel seyredebilir: retinal kapiller ağın seyrelmesi/ischemi ile glomerüler geçirgenlik artışı (albuminüri/ACR) aynı endotelial stres ailesinin iki fenotipidir. (317)

Bu nedenle, plazma metabolomik imzanın yalnızca “retinaya ait izole bir enerji metabolizması” bozukluğu değil; aynı anda böbrek ve kardiyovasküler sistemi de etkileyen sistemik mikrovasküler yükün biyokimyasal yansıması olduğu yorumu çalışmanızın en güçlü bütüncül katkılarından biridir.

Bazı TCA ara ürünlerinde literatürle bire bir örtüşmeyen yönsel farklılıklar (bazı serilerde artış–bazılarında azalma) beklenen bir durumdur. Bu heterojenlik; hastalık evresi, glisemik kontrol, ilaçlar (ACEi/ARB, statin, SGLT2i vb.), örnekleme zamanı (açlık/saat), eşlik eden böbrek fonksiyon değişikliği (klirens etkisi) ve biyomatrisin plazma olması gibi faktörlerle yakından ilişkilidir. Bu nedenle sizde gözlenen “global patern” (enerji metabolizması bozulması + oksidatif stres/inflamasyon aktivasyonu + progresyonla derinleşme) daha yüksek güvenle taşınabilir; tek tek metabolit yönleri ise bu bağlamla birlikte, kontrollü bir dille sunulmalıdır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, DR'nin patofizyolojisini yalnızca retinal bulgular üzerinden değil, plazma metabolomik profili, OCTA ile değerlendirilen retinal mikrovasküler yapı, böbrek fonksiyon göstergeleri ve UKPDS kardiyovasküler risk skorları ile birlikte, çok katmanlı ve bütüncül bir bakış açısıyla incelemeyi amaçlamıştır. Kontrol, prediyabet, diyabet (retinopatisiz), hafif–orta NPDR ve şiddetli NPDR olmak üzere beş gruptan oluşan çalışma tasarımı, glisemik spektrum boyunca hem erken dönemde ortaya çıkan metabolik izleri hem de ileri evredeki yapısal mikrovasküler hasarı aynı ekseninde değerlendirme imkânı sağlamıştır.

Çalışmamızın en çarpıcı bulgularından biri, prediyabet ve retinopatisiz diyabet gruplarında, OCTA parametreleri henüz belirgin olarak bozulmamışken bile, enerji metabolizması (glikoliz ve TCA döngüsü), amino asit döngüleri, lipid türevleri, oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili metabolitlerde anlamlı farklılıklar saptanmış olmasıdır. Bu durum, diyabetik retinopatinin klinik olarak görünür hale gelmesinden önce, biyokimyasal düzeyde bir “metabolik yeniden programlama” sürecinin başladığını ve retinanın, sistemik metabolik stresin erken yansımalarına duyarlı bir organ olduğunu düşündürmektedir. Başka bir ifadeyle, metabolomik profil değişiklikleri, klasik fundus veya OCTA bulgularından önce bir “erken uyarı sistemi” gibi davranma potansiyeline sahiptir.

Hafif–orta NPDR grubunda, özellikle FAZ alan/perimetre artışı ve SCP/DCP damar yoğunluğunda azalma ile beraber, TCA döngüsü ara ürünleri, amino asit metabolizması, oksidatif stres ve inflamatuvar lipid mediyatörlerinde ortaya çıkan değişiklikler, mikrovasküler kayıp ile metabolik bozulmanın ilk kez belirgin şekilde kesiştiği bir ara evreyi işaret etmektedir. Bu grup, hem metabolik hem yapısal açıdan “dönüm noktası” olarak değerlendirilebilir; çünkü bu evrede henüz geri dönüşümsüz doku kaybı tam yerleşmemişken, sistemik ve lokal müdahalelerle progresyonun yavaşlatılabileceği bir pencere mevcut olabilir.

Şiddetli NPDR grubunda ise tablo belirgin olarak derinleşmektedir. Pirüvik asit, süksinik asit, fumarik asit ve sitrik asit gibi enerji metabolizmasının temel metabolitlerinde saptanan düzensizlikler; dehidroaskorbik asit, alfa-tokoferol, glutatyon konjugatları, 13-OksoODE, 13(S)-hidroperoksilinolenik asit, lökotrienler ve 5,6-DHET gibi oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerindeki değişiklikler; taurin, dallı zincirli ve aromatik amino asitlerdeki dalgalanmalar; sfingozin-1-fosfat ve steroid türevleri gibi lipid ve hücre sinyalizasyonu ile ilişkili metabolitlerdeki bozulmalar, diyabetik retinopatinin ileri evresinde mitokondriyal

disfonksiyon, Warburg benzeri enerji kayması, oksidatif hasar, inflamatuvar aktivasyon ve nörometabolik dengenin birlikte bozulduğunu göstermektedir. OCTA’da bu metabolik imzaya eşlik eden en geniş FAZ, en düşük damar yoğunluğu ve belirgin maküla kalınlık artışı; böbrek fonksiyon parametrelerinde ve UKPDS kardiyovasküler risk skorlarında en kötü değerlerin bu grupta görülmesi, retina–böbrek–kardiyovasküler sistem arasındaki ortak mikrovasküler ve metabolik zemini güçle desteklemektedir.

VIP skor analizinde 13-OksoODE, preskualen difosfat, sfingozin-1-fosfat, bazı nükleotid fosfat türevleri, oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili metabolitlerin gruplar arasındaki ayrımı belirlemede öne çıkması, bu moleküllerin DR şiddetini ve progresyonunu ayırt etmede potansiyel biyobelirteç adayları olabileceğine işaret etmektedir. Prediyabet ve retinopatisiz diyabet gruplarındaki “sessiz” metabolomik farklılıklar ile şiddetli NPDR grubundaki belirgin metabolik yükün, OCTA, nefropati göstergeleri ve UKPDS skorlarıyla birlikte değerlendirilmesi, diyabetik retinopatinin basit bir fundus lezyon skalasından çok daha fazlası olduğunu; sistemik metabolik yükün ve mikrovasküler stresin gözdeki yansıması olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, diyabetik retinopatide metabolomik profil, retinal mikrovasküler yapı, böbrek fonksiyonları ve kardiyovasküler riskin birbirini tamamlayan bileşenler olduğunu; bu unsurların birlikte değerlendirilmesinin hastalığın patofizyolojisini anlamada, erken risk sınıflandırması yapmada ve gelecekte bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmede önemli bir potansiyel sunduğunu göstermektedir. Elde edilen veriler, metabolomik parametrelerin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda patofizyolojik, prognostik ve koruyucu hekimlik açısından da değer taşıyabileceğini; ancak bu bulguların klinik rutine taşınabilmesi için daha geniş ve uzunlamasına çalışmalarla doğrulanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın bulguları diyabetik spektrumda retina–sistemik ekseninde önemli patofizyolojik ipuçları sunmakla birlikte, sonuçların yorumlanmasında bazı kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle çalışma tek merkezli olup örneklem Erzincan ve çevre illerden başvuran hastalardan oluşmaktadır. Bölgeye özgü beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik durum, fiziksel aktivite düzeyi ve kültürel özellikler metabolomik profili ve vasküler risk yükünü etkileyebilecek potansiyel belirleyicilerdir. Bu durum, literatürde bildirilen bazı sonuçlarla farklılıklar izlenmesini açıklayabilir ve bulguların tüm diyabetik popülasyona genellenebilirliğini sınırlayabilir. Bu nedenle farklı coğrafi bölgeler ve etnik grupları içeren çok merkezli çalışmalarla doğrulama gereklidir.

İkinci olarak, hastaların kullandığı eşlik eden medikal tedaviler (özellikle statinler, ACE inhibitörleri/ARB’ler, SGLT2 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri ve diğer kardiyometabolik ilaçlar) ayrıntılı anamnez ve dosya incelemesiyle kayıt altına alınmış olsa da, bu tedavilerin metabolomik profil üzerindeki etkilerini tam olarak kontrol etmek/ayırıştırmak mümkün değildir. Bu nedenle oksidatif stres, lipid ve amino asit metabolitlerindeki bazı değişikliklerin kısmen tedavi etkileriyle ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmanın kesitsel tasarımı, metabolit düzeylerindeki değişikliklerin hastalık sürecindeki zamansal sıralamasını ve nedensellik ilişkilerini doğrudan göstermeye izin vermemektedir. Elde edilen ilişkiler korelasyonel düzeyde güçlü ipuçları sunsa da, nedensel yorumlar için prospektif longitudinal ve/veya müdahale çalışmalarıyla desteklenmesi gereklidir. Ayrıca metabolomik analizlerin yalnızca plazma örneklerinden yapılmış olması, vitreus veya aköz gibi oküler mikroçevredeki lokal biyokimyasal dinamikler hakkında doğrudan bilgi vermemektedir. Özellikle eikosanoidler, okside lipidler ve kısa ömürlü mediyatörlerde sistemik dolaşımdaki ölçümler ile retinal dokudaki düzeyler arasında farklılıklar bulunabilir.

UKPDS Risk Engine’in kontrol ve prediyabet popülasyonunda validasyonu bulunmadığından, bu gruplara ilişkin UKPDS çıktıları yorumlanırken temkinli yaklaşılmış; çıkarımsal istatistiksel değerlendirmeler diyabet spektrumundaki gruplarla sınırlandırılmıştır.

Teknik açıdan, kullanılan metabolomik platformun duyarlılık sınırları bazı düşük konsantrasyonlu metabolitlerin tespitini kısıtlamış olabilir. OCTA ölçümleri standart

protokollerle ve aynı cihazda yapılmış olsa da segmentasyon hataları, sinyal kalitesi dalgalanmaları ve artefaktlar ölçümlerde kısmi sınırlılık oluşturabilir; bu durum özellikle şiddetli NPDR/ileri evre retinopati olgularında ve görüntü kalitesinin azaldığı (örn. optik medya opasitesi bulunan) durumlarda daha belirgin hale gelebilir. Tüm bu kısıtlılıklar, bulguların yorumlanmasında dikkate alınmalı ve sonuçların ağırlıklı olarak hipotez üreten nitelikte olduğu akılda tutulmalıdır.



8. ÖNERİLER

Bu çalışmanın ortaya koyduğu metabolomik–OCTA–nefropati–kardiyovasküler risk entegrasyonu, diyabetik retinopatiji anlamada yeni bir çerçeve sunmakta ve gelecekteki araştırmalar için çok sayıda açılım önermektedir. Öncelikle, buradan elde edilen bulguların doğrulanması ve genellenebilirliğinin güçlendirilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve longitudinal tasarımlı çalışmalar gereklidir. Farklı bölgelerden, farklı beslenme ve yaşam tarzı profillerine sahip popülasyonların dahil edilmesi, hem metabolomik imzanın evrensel bileşenlerini hem de bölgeye özgü farklılıklarını ortaya koyacaktır.

Metabolomik belirteçlerin, özellikle prediyabet ve retinopatisiz diyabet döneminde, klasik fundus muayenesi ve OCT/OCTA bulgularından önce bozuluyor gibi görünmesi, bu metabolitlerin erken tanı, risk sınıflandırması ve tarama stratejilerinde kullanılabilirliğini araştırmayı değerli kılmaktadır. Bu amaçla metabolomik profillemenin, HbA1c, glisemik değişkenlik, mikroalbüminüri ve UKPDS/ASCVD gibi klasik risk skorlarıyla birlikte kullanıldığı, entegre prediktif modeller kurulması gerekmektedir. Bu modellerin makine öğrenmesi ve yapay zekâ algoritmalarıyla desteklenmesi, diyabetik retinopati progresyonunu öngören klinik karar destek sistemlerinin geliştirilmesine zemin hazırlayabilir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, yalnızca plazma değil, uygun endikasyonlu olgularda vitreus ve aköz hüümör örneklerinin de metabolomik analizlere dahil edilmesi, retinal mikroçevreye özgü biyobelirteçlerin tanımlanmasını sağlayabilir. Ayrıca yaşam tarzı müdahaleleri (diyet düzenlemeleri, fiziksel aktivite programları), antioksidan ve antiinflamatuvar tedaviler ile yeni nesil antidiyabetik ajanların, metabolomik profil ve OCTA parametrelerini nasıl modüle ettiğini değerlendiren müdahale çalışmaları, metabolitlerin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda tedaviye yanıtı izleyen biyobelirteçler olarak kullanım potansiyelini aydınlatacaktır.

Son olarak, bu çalışmanın bulguları, koruyucu hekimlik ve halk sağlığı perspektifinden de önem taşımaktadır. Prediyabet döneminde dahi saptanan metabolik bozulmanın, klinik retinopatiden önce yakalanabilmesi, erken dönemde hedefe yönelik yaşam tarzı ve farmakolojik müdahalelerin planlanmasına imkân verebilir. Böylece metabolomik profil, yalnızca “hastalığın biyokimyasal yansıması” değil, aynı zamanda erken uyarı sinyali ve müdahale rehberi olarak da değerlendirilebilir.

9. KAYNAKLAR

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;94(3):311-21.
2. Peer N, Balakrishna Y, Durao S. Screening for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(5).
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28:169-80.
4. Eroğlu N. DIABETES MELLITUS'UN KOMPLİKASYONLARI. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*. 2018;1(2):6-12.
5. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*. 2008;26(2):77-82.
6. Mokwa NF, Ristau T, Keane PA, Kirchhof B, Sadda SR, Liakopoulos S. Grading of age-related macular degeneration: comparison between color fundus photography, fluorescein angiography, and spectral domain optical coherence tomography. *Journal of ophthalmology*. 2013;2013(1):385915.
7. ŞERMET F, TEMEL E. Diyabetik Retinopati ve Makulopati Tanı Yöntemleri: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi. *Türkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics*. 2021;14(2):45-55.
8. Lehmann R, Schleicher ED. Molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Clinica chimica acta*. 2000;297(1-2):135-44.
9. Roessner U, Bowne J. What is metabolomics all about? *Biotechniques*. 2009;46(5):363-5.
10. Kolb H. Simple anatomy of the retina. 2012.
11. Snell RS, Lemp MA. *Clinical anatomy of the eye*: John Wiley & Sons; 2013.
12. Barishak YR. *Embryology of the eye and its adnexa*. 2001.
13. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan C-C. *Retinal anatomy and pathology*. *Retinal Pharmacotherapeutics*. 2016;55:7-17.
14. AND PAOO. *Temel Göz Hastalıkları Güneş Tıp Kitapevi*; 2015.
15. Mannu GS. Retinal phototransduction. *Neurosciences Journal*. 2014;19(4):275-80.
16. Yang S, Zhou J, Li D. Functions and diseases of the retinal pigment epithelium. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12:727870.
17. Fu D, Tong H, Zheng S, Luo L, Gao F, Minar J. Retinal status analysis method based on feature extraction and quantitative grading in OCT images. *Biomedical engineering online*. 2016;15:1-18.
18. Mortazavi MM, Griessenauer CJ, Adeeb N, Deep A, Shahripour RB, Loukas M, et al. The choroid plexus: a comprehensive review of its history, anatomy, function, histology, embryology, and surgical considerations. *Child's nervous system*. 2014;30:205-14.
19. Spaide RF. The choroid. *Pathologic myopia*. 2021:139-59.
20. Network CV. Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature. *The Retin Its Disord*. 2011;179.
21. O'Leary F, Campbell M. The blood–retina barrier in health and disease. *The FEBS journal*. 2023;290(4):878-91.
22. Schneider M, Molnar A, Angeli O, Szabo D, Bernath F, Hajdu D, et al. Prevalence of Cilioretinal Arteries: A systematic review and a prospective cross-sectional observational study. *Acta Ophthalmologica*. 2021;99(3):e310-e8.
23. Kanai M, Sakimoto S, Hara C, Fukushima Y, Sayanagi K, Nishida K, et al. The caliber of optociliary shunt vessels is associated with macular blood flow and visual acuity in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology Science*. 2022;2(1):100083.
24. Schubert HD. Structure and function of the neural retina. *Ophthalmology*. 2009;2:771-4.
25. Uygun MM, Yavuz DG. Diyabet tanısı ve sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*. 2017;3(3):120-9.
26. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes care*. 2020;43(Supplement_1):S14-S31.

27. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, Ying G-s. Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P66-P145.
28. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010;107(5):75.
29. Zou H-L, Wang Y, Gang Q, Zhang Y, Sun Y. Plasma level of miR-93 is associated with higher risk to develop type 2 diabetic retinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255:1159-66.
30. Zhao Y, Singh RP. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs in context*. 2018;7.
31. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, Dizdar OS, Gurkan E, et al. Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMED study). *Diabetes research and clinical practice*. 2018;146:138-47.
32. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16012.
33. Control D, Group CTR. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(7):874-86.
34. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2012;35(3):556-64.
35. Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East African journal of ophthalmology*. 2013;20(4):293-300.
36. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes care*. 2003;26(4):1224-9.
37. Wong CW, Wong TY, Cheng C-Y, Sabanayagam C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney international*. 2014;85(6):1290-302.
38. Cheung N, Wong TY. Obesity and eye diseases. *Survey of ophthalmology*. 2007;52(2):180-95.
39. Li H, Liu X, Zhong H, Fang J, Li X, Shi R, Yu Q. Research progress on the pathogenesis of diabetic retinopathy. *BMC ophthalmology*. 2023;23(1):372.
40. Domingueti CP, Dusse LMSA, das Graças Carvalho M, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016;30(4):738-45.
41. Li C, Miao X, Li F, Wang S, Liu Q, Wang Y, Sun J. Oxidative stress-related mechanisms and antioxidant therapy in diabetic retinopathy. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017(1):9702820.
42. Chen B-h, Jiang D-y, Tang L-s. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes. *Life Sciences*. 2006;79(11):1040-8.
43. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail ISB. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *BioMed research international*. 2014;2014(1):801269.
44. Kang Q, Dai H, Jiang S, Yu L. Advanced glycation end products in diabetic retinopathy and phytochemical therapy. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:1037186.
45. Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:973058.
46. Aldosari DI, Malik A, Alhomida AS, Ola MS. Implications of diabetes-induced altered metabolites on retinal neurodegeneration. *Frontiers in neuroscience*. 2022;16:938029.
47. Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Frontiers in immunology*. 2020;11:583687.
48. Crawford TN, Alfaro III DV, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Current diabetes reviews*. 2009;5(1):8-13.
49. Stitt A, Gardiner T, Archer D. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *British Journal of Ophthalmology*. 1995;79(4):362-7.

50. Bek T. Mitochondrial dysfunction and diabetic retinopathy. *Mitochondrion*. 2017;36:4-6.
51. Akram MU, Khalid S, Khan SA. Identification and classification of microaneurysms for early detection of diabetic retinopathy. *Pattern recognition*. 2013;46(1):107-16.
52. Murugesan N, Üstünkaya T, Feener EP, editors. Thrombosis and hemorrhage in diabetic retinopathy: a perspective from an inflammatory standpoint. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2015: Thieme Medical Publishers.
53. Elbalaoui A, Boutaounte M, Faouzi H, Fakir M, Merbouha A, editors. Segmentation and detection of diabetic retinopathy exudates. 2014 International Conference on Multimedia Computing and Systems (ICMCS); 2014: IEEE.
54. Pan J, Chen D, Yang X, Zou R, Zhao K, Cheng D, et al. Characteristics of neovascularization in early stages of proliferative diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *American journal of ophthalmology*. 2018;192:146-56.
55. Yang Z, Tan T-E, Shao Y, Wong TY, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1079217.
56. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.
57. G. A-U AA, A. DJ, and B. L,. *Textbook of Ophthalmology New Delhi: Miscellaneous* 2002.
58. Ivanisević M. [Diabetic maculopathy]. *Lijec Vjesn*. 1992;114(9-12):300-3.
59. Smith RT, Lee CM, Charles HC, Farber M, Cunha-Vaz JG. Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(2):218-22.
60. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *Journal of diabetes research*. 2015;2015(1):794036.
61. Pandit R, Taylor R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. A systematic review. *Diabetic medicine*. 2000;17(10):693-9.
62. Lira RPC, Oliveira CLdA, Marques MVRB, Silva AR, Pessoa CdC. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2007;70:615-8.
63. Dithmar S, Holz FG. *Fluorescence angiography in ophthalmology: Springer Science & Business Media*; 2008.
64. Mr H. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998;105:360-70.
65. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Optics express*. 2010;18(19):20029-48.
66. Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Horii T, Ueda-Arakawa N, et al. Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(3):1506-11.
67. EKİNCİ C. Diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödeminde optik koherens tomografi. 2018.
68. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2364-70.
69. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. *Optics express*. 2006;14(17):7821-40.
70. Rahimy E, Sarraf D, Dollin ML, Pitcher JD, Ho AC. Paracentral acute middle maculopathy in nonischemic central retinal vein occlusion. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;158(2):372-80. e1.
71. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International journal of retina and vitreous*. 2015;1:1-15.
72. Turgut B. Optical coherence tomography angiography—a general view. *Journal-Optical Coherence Tomography Angiography—A General View*. 2016.
73. Wylegala A, Teper S, Dobrowolski D, Wylegala E. Optical coherence angiography: a review. *Medicine*. 2016;95(41):e4907.

74. Turgut B. Retinal Hastalıklarda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi. *Güncel Retina*. 2017;1(1):69-74.
75. Hashmani N, Hashmani S, Murad A, Baig N. Macular vascular density at the superficial capillary plexus using the optical coherence tomography angiography. *Clinical Ophthalmology* (Auckland, NZ). 2019;13:295.
76. Kimura M, Nozaki M, Yoshida M, Ogura Y. Wide-field optical coherence tomography angiography using extended field imaging technique to evaluate the nonperfusion area in retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology*. 2016;1291-5.
77. Soares M, Neves C, Marques IP, Pires I, Schwartz C, Costa MÂ, et al. Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;101(1):62-8.
78. Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, Moulton E, Choi W, Bauman CR, et al. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(6):644-50.
79. Tokayer J, Jia Y, Dhalla A-H, Huang D. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomedical optics express*. 2013;4(10):1909-24.
80. Sampson DM, Gong P, An D, Menghini M, Hansen A, Mackey DA, et al. Axial length variation impacts on superficial retinal vessel density and foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(7):3065-72.
81. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2163-80.
82. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, et al. Update on diagnosis and treatment of diabetic retinopathy: a consensus guideline of the working group of ocular health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *Journal of ophthalmology*. 2017;2017(1):8234186.
83. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2017;40(3):412.
84. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography: results of a prospective study. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1139-42.
85. Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Current opinion in ophthalmology*. 2010;21(3):172-7.
86. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(1):45-50.
87. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, Ying GS. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P66-p145.
88. Mukkamala L, Bhagat N, Zarbin MA. Practical lessons from protocol I for the management of diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol*. 2017;60:91-108.
89. Mukkamala L, Bhagat N, Zarbin M. Practical Lessons from Protocol T for the Management of Diabetic Macular Edema. *Management of Diabetic Retinopathy*. 2017;60:8.
90. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
91. Jung C-Y, Yoo T-H. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease. *Diabetes & metabolism journal*. 2022;46(2):181-97.
92. 2022 D. Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease kidney 2023 Aug 14 [Available from: www.kidney-international.org].
93. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. *Acta Medica*. 2004;35(1):12-7.
94. Güçlü M, Ünal OK, Şişman P, Peynirci H, Kocaeli AA, Çalapkulu M. Diabetes mellitusun tanı, tedavi ve izlemi. 2022.

95. Mogensen C, Christensen C, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Supplement_2):64-78.
96. Mogensen CE. Introduction: Diabetes mellitus and the kidney. *Kidney international*. 1982;21(5):673-5.
97. Lingli X, Qing Z, Wenfang X. Diagnostic value of the modification of diet in renal disease and chronic kidney disease epidemiology collaboration equations in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(6):0300060520925950.
98. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AA, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *North American journal of medical sciences*. 2010;2(4):170.
99. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus—mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459-502.
100. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *European heart journal*. 2013;34(31):2444-52.
101. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
102. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes care*. 2004;27(8):1954-61.
103. Creager MA, Lüscher TF, of pwta, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527-32.
104. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Atherothrombosis LTNo. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American college of cardiology*. 2009;54(23):2129-38.
105. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*. 2010;107(9):1058-70.
106. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(4):453-8.
107. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605.
108. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54(8):2430-5.
109. Valensi P, Pariès J, Brulport-Cerisier Vr, Torremocha F, Sachs Rg-N, Vanzetto Gr, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes care*. 2005;28(11):2722-7.
110. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *Jama*. 2007;298(7):765-75.
111. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Berghe Gvd, Betteridge J, De Boer M-J, et al. † Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text‡: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal supplements*. 2007;9(suppl_C):C3-C74.
112. Bax JJ, Inzucchi SE, Bonow RO, Schuijf JD, Freeman MR, Barrett EJ. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5).
113. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *New England journal of medicine*. 2012;367(25):2375-84.
114. Members NWG, Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics

- and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clinical chemistry*. 2007;53(4):552-74.
115. Group UPDS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj*. 1998;317(7160):703-13.
 116. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(6):1039-49.
 117. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American college of cardiology*. 2004;43(10):1731-7.
 118. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological medicine*. 2009;39(1):3-11.
 119. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *bmj*. 2000;321(7258):405-12.
 120. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
 121. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama*. 2001;286(4):421-6.
 122. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England journal of medicine*. 1998;339(4):229-34.
 123. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(10):843-51.
 124. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102(9):1014-9.
 125. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324.
 126. Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *International journal of cardiology*. 2005;105(3):315-8.
 127. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation*. 1997;96(8):2551-6.
 128. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296-305.
 129. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR, Group UKPDS. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical science*. 2001;101(6):671-9.
 130. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, Holman RR. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*. 2002;33(7):1776-81.
 131. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
 132. Tang WW, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(10):4204-11.
 133. Sas KM, Kayampilly P, Byun J, Nair V, Hinder LM, Hur J, et al. Tissue-specific metabolic reprogramming drives nutrient flux in diabetic complications. *JCI insight*. 2016;1(15):e86976.

134. Amiri-Dashatan N, Etemadi SM, Besharati S, Farahani M, Moghaddam AK. Dysregulation of amino acids balance as potential serum-metabolite biomarkers for diagnosis and prognosis of diabetic retinopathy: a metabolomics study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2024;23(2):2031-42.
135. Neiryneck N, Vanholder R, Schepers E, Elout S, Pletinck A, Glorieux G. An update on uremic toxins. *International urology and nephrology*. 2013;45:139-50.
136. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Archives of ophthalmology*. 1996;114(9):1079-84.
137. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Progress in retinal and eye research*. 2011;30(5):343-58.
138. Wishart DS, Feunang YD, Marcu A, Guo AC, Liang K, Vázquez-Fresno R, et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic acids research*. 2018;46(D1):D608-D17.
139. Dunn WB, Broadhurst D, Begley P, Zelena E, Francis-McIntyre S, Anderson N, et al. Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Nature protocols*. 2011;6(7):1060-83.
140. Want EJ, Wilson ID, Gika H, Theodoridis G, Plumb RS, Shockcor J, et al. Global metabolic profiling procedures for urine using UPLC–MS. *Nature protocols*. 2010;5(6):1005-18.
141. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2012;13(4):263-9.
142. Fiehn O. Metabolomics—the link between genotypes and phenotypes. *Functional genomics*. 2002;155-71.
143. Beckonert O, Keun HC, Ebbels TM, Bundy J, Holmes E, Lindon JC, Nicholson JK. Metabolic profiling, metabolomic and metabonomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts. *Nature protocols*. 2007;2(11):2692.
144. Xia J, Sinelnikov IV, Han B, Wishart DS. MetaboAnalyst 3.0—making metabolomics more meaningful. *Nucleic acids research*. 2015;43(W1):W251-W7.
145. Trygg J, Holmes E, Lundstedt T. Chemometrics in metabonomics. *Journal of proteome research*. 2007;6(2):469-79.
146. Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic acids research*. 2000;28(1):27-30.
147. YILDIRIM Y. ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNE KAYITLI DİYABETİK HASTALARIN DİYABETİK RETİNOPATİ FARKINDALIĞI ve SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ: Atatürk Üniversitesi; 2021.
148. Campbell J, Zhang M, Hwang T, Bailey S, Wilson D, Jia Y, Huang D. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 7: 42201. 2017.
149. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, Group U. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*. 2003;63(1):225-32.
150. AS L. Chronic kidney disease epidemiology collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145:247-54.
151. Mitamura M, Endo H, Kase S, Dong Z, Takahashi M, Katsuta S, et al. Peripapillary circulatory dysfunction precedes structural loss in treatment-naïve diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(1):85-95.
152. Ugurlu A, Icel E. Retinal Microvascular Vessel Density Differences between Adult Athletes and Nonathletes. *Optom Vis Sci*. 2021;98(7):839-45.
153. Newman DJ, Mattock MB, Dawmay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess*. 2005;9(30):iii-vi, xiii-163.
154. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal Capillary Density and Foveal Avascular Zone Area Are Age-Dependent: Quantitative Analysis Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5780-7.

155. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-68.
156. Ai A. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J*. 2000;321:412-9.
157. Borrelli E, Shi Y, Uji A, Balasubramanian S, Nassisi M, Sarraf D, Sadda SR. Topographic analysis of the choriocapillaris in intermediate age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2018;196:34-43.
158. Li P, Wong T, Tang W, Lai J. Diabetic retinopathy. *Hong Kong Practitioner*. 2004.
159. Lupidi M, Cerquaglia A, Chhablani J, Fiore T, Singh SR, Cardillo Piccolino F, et al. Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: The game changer. *European journal of ophthalmology*. 2018;28(4):349-57.
160. Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The lancet*. 1998;352(9131):837-53.
161. Cheung CY-I, Zheng Y, Hsu W, Lee ML, Lau QP, Mitchell P, et al. Retinal vascular tortuosity, blood pressure, and cardiovascular risk factors. *Ophthalmology*. 2011;118(5):812-8.
162. Li Y-T, Wang Y, Hu X-J, Chen J-H, Li Y-Y, Zhong Q-Y, et al., editors. Association between systolic blood pressure and diabetic retinopathy in both hypertensive and normotensive patients with type 2 diabetes: risk factors and healthcare implications. *Healthcare*; 2021: MDPI.
163. Cai X, Chen Y, Yang W, Gao X, Han X, Ji L. The association of smoking and risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(2):299-306.
164. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1996;103(9):1438-42.
165. Suda M, Yoshikawa Y, Terauchi G, Matsumoto S, Shoji T, Shinoda K, et al. Magnification effect of foveal avascular zone measurement using optical coherence tomography angiography. *Biomedicine hub*. 2020;5(2):1-8.
166. Dutt DD, Yazar S, Charng J, Mackey DA, Chen FK, Sampson DM. Correcting magnification error in foveal avascular zone area measurements of optical coherence tomography angiography images with estimated axial length. *Eye and Vision*. 2022;9(1):29.
167. Lin L, Zhang X, Huang C, Zhang Z. Evaluation of retinal vascular density and related factors using OCTA in children and adolescents with myopia without maculopathy. *Journal of International Medical Research*. 2023;51(1):03000605221150136.
168. İçel E, Yılmaz H, Uçak T, Taşlı NG, Uğurlu A, Karakurt Y. Evaluation of the optic disc and macula in healthy children using optical coherence tomography angiography. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2020;50(4):228.
169. Pang Y, Zhang G, Zhang H, She J, Zhang X, Li H, Zhang G. Foveal avascular zone in normal human eyes by optical coherence tomography angiography. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2023;42:103303.
170. Uzunoglu A, Valenzuela-Fuenzalida JJ, Morales-Calderón K, Aguilar-Aguirre I, Bruna-Mejias A, Nova-Baeza P, et al. The Effect of Diabetes Mellitus on Central Corneal Thickness Values: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(17):8695.
171. Toygar O, Sizmaz S, Pelit A, Toygar B, Kiziloğlu ÖY, Akova Y. Central corneal thickness in type II diabetes mellitus: is it related to the severity of diabetic retinopathy? *Turkish journal of medical sciences*. 2015;45(3):651-4.
172. Mathebula SD, Segoati TM. Is the central corneal thickness of diabetic patients thicker than that of non-diabetics' eyes? *African Vision and Eye Health*. 2015;74(1):5.
173. METE A, KİMYON S, ÇERİ S, KOYUNCU Ö. Corneal endothelial and central corneal thickness changes in patients with uncontrolled type II diabetes mellitus. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2018;27(2):135-9.

174. Yuksekkaya P, Sen E, Agladioglu-Yilmaz S, Aycan Z, Öztürk F. The influence of type-1 diabetes mellitus on central corneal thickness in children. *TURK OFTALMOLOJİ DERGİSİ-TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY*. 2014;44(6).
175. Demir ST, Uçar A, Elitok GK, Yeşiltaş SK, Özyürek EBA, Uzun SÜ. Evaluation of Corneal Endothelium and Central Corneal Thickness in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Hamidiye Medical Journal*. 2023;4(1).
176. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;48(5):643.
177. Rao S, Rao S. A One-Year Cross-Sectional Study on the Relationship Between HbA1c Levels and the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type II Diabetes Mellitus. *European Journal of Cardiovascular Medicine*. 2025;15(2).
178. Damsgaard L, Pedersen ML. Use of glycosylated haemoglobin as diagnostic tool in Greenland: prevalence of diagnosed diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):59.
179. Temel E, Demirel S, Batioğlu F, Özmert E. Diyabetik Olgularda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulguları ile İç Retina Kalınlığı Arasındaki İlişki. *Turk J Ophthalmol*. 2022;52(5):331-7.
180. Xie N, Tan Y, Liu S, Xie Y, Shuai S, Wang W, Huang W. Macular vessel density in diabetes and diabetic retinopathy with swept-source optical coherence tomography angiography. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020;258(12):2671-9.
181. Sörensen BM, Houben AJ, Berendschot TT, Schouten JS, Kroon AA, van der Kallen CJ, et al. Prediabetes and type 2 diabetes are associated with generalized microvascular dysfunction: the Maastricht Study. *Circulation*. 2016;134(18):1339-52.
182. Zhang X, Fan K, Li J. Impact of lipid-lowering drug targets on genetic associations with diabetic retinopathy. *Archives of Medical Science: AMS*. 2025;21(4):1152.
183. Jeong H, Maatouk CM, Russell MW, Singh RP. Associations between lipid abnormalities and diabetic retinopathy across a large United States national database. *Eye*. 2024;38(10):1870-5.
184. Banach M, Surma S, Dzida G, Józwiak J, Okopień B, Rysz J, et al. The prevention opportunities of retinopathy in diabetic patients—position paper endorsed by the Polish Lipid Association. *Archives of Medical Science: AMS*. 2024;20(6):1754.
185. Peng RP, Zhu ZQ, Shen HY, Lin HM, Zhong L, Song SQ, et al. Retinal nerve and vascular changes in prediabetes. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:777646.
186. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The effect of hyperlipidemia on the course of diabetic retinopathy—literature review. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(10):2761.
187. Dodson P. Management of diabetic retinopathy: could lipid-lowering be a worthwhile treatment modality? *Eye*. 2009;23(5):997-1003.
188. DOĞAN L, ÖZER Ö, GÜÇLÜ E. The Effect of Systemic Inflammatory Biomarkers and Dyslipidemia on the Prognosis of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Retrospective Research. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2024;33(4).
189. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Higher blood urea nitrogen is associated with increased risk of incident diabetes mellitus. *Kidney international*. 2018;93(3):741-52.
190. Wang R, Xu Y-X, Xu F, Wang C-H, Zhao L-H, Wang L-H, et al. Increased blood urea nitrogen levels and compromised peripheral nerve function in patients with type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*. 2025;16(4):101966.
191. Du J, Zhang W, Niu J, Wang S. Association between blood urea nitrogen levels and the risk of diabetes mellitus in Chinese adults: secondary analysis based on a multicenter, retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1282015.
192. Du K, Luo W. Association between blood urea nitrogen levels and diabetic retinopathy in diabetic adults in the United States (NHANES 2005-2018). *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:1403456.
193. Ercin CN, Doğru T, Çelebi G, Gürel H, Genc H, Sertoğlu E, Bağcı S. The relationship between blood urea nitrogen levels and metabolic, biochemical, and histopathologic findings of nondiabetic, nonhypertensive patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46(4):985-91.
194. Cao H, Song L, Wang X, Guan H. Non-linear relationship between urinary creatinine and diabetic kidney disease: implications for clinical practice. *BMC nephrology*. 2025;26(1):40.

195. Neelamegam V, Surya RJ, Venkatakrishnan P, Sharma T, Raman R. Association of eGFR with stages of diabetic retinopathy and age-related macular degeneration in Indian population. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2024;72(7):968-75.
196. Cai Y, Qiu W, Ma X, Yang Y, Tang T, Dong Y, et al. Association between renal function and diabetic retinopathy: a mediation analysis of geriatric nutritional risk index. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2025;17(1):95.
197. Tom ES, Saraf SS, Wang F, Zhang Q, Vangipuram G, Limonte CP, et al. Retinal Capillary Nonperfusion on OCT-Angiography and Its Relationship to Kidney Function in Patients with Diabetes. *Journal of Ophthalmology*. 2020;2020(1):2473949.
198. Wang D, Fan K, He Z, Guo X, Gong X, Xiong K, et al. The relationship between renal function and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: a three-year prospective study. *Heliyon*. 2023;9(4).
199. Dai H, Liu L, Xu W. Association of Albumin-To-Creatinine Ratio With Diabetic Retinopathy Among US Adults (NHANES 2009-2016). *Endocrinol Diabetes Metab*. 2025;8(1):e70029.
200. Astuti R, Ansyori A, Amin R. Urine albumin creatinine ratio among diabetic retinopathy patient with and without diabetic macular Edema In Moh. Hoesin Hospital Palembang. *International Journal of Retina*. 2018;1(1):6-11.
201. Hong CY, Chia KS. Markers of Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1998;12(1):43-60.
202. Lutfiana NC, Purnomo AS, Purnomo AF, Purnomo ASN, Ginannafsi ART. Association of Retinal Microangiopathy with Albuminuria in Patient with Chronic Kidney Disease: a Meta-analysis Study. *Med Arch*. 2023;77(1):34-9.
203. Erdenen F, Güngel H, Altunoğlu E, Şak D, Müderrisoğlu C, Koro A, et al. Association of Plasma Pentraxin-3 Levels with Retinopathy and Systemic Factors in Diabetic Patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(7):358-65.
204. Wani ZA, Ahmed S, Saleh A, Anna VR, Faelelbom KM, Raju SK, et al. Biomarkers in diabetic nephropathy: A comprehensive review of their role in early detection and disease progression monitoring. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2025;112292.
205. Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, Van Goor H, Van Oeveren W, De Jong PE, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(4):975-81.
206. Conway BR, Manoharan D, Manoharan D, Jenks S, Dear JW, McLachlan S, et al. Measuring urinary tubular biomarkers in type 2 diabetes does not add prognostic value beyond established risk factors. *Kidney International*. 2012;82(7):812-8.
207. Korbut AI, Romanov VV, Klimontov VV. Urinary markers of tubular injury and renal fibrosis in patients with type 2 diabetes and different phenotypes of chronic kidney disease. *Life*. 2023;13(2):343.
208. Asahina Y, Sakaguchi Y, Oka T, Hattori K, Kawaoka T, Doi Y, et al. Association between urinary uric acid excretion and kidney outcome in patients with CKD. *Scientific Reports*. 2024;14(1):5119.
209. Bjornstad P, Lanaspa MA, Ishimoto T, Kosugi T, Kume S, Jalal D, et al. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2015;58(9):1993-2002.
210. Doumani G, Theofilis P, Vordoni A, Thymis V, Liapis G, Smirloglou D, Kalaitzidis RG. Diabetic Kidney Disease: From Pathophysiology to Regression of Albuminuria and Kidney Damage: Is It Possible? *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(17):8224.
211. De Faria JL, Russ H, Costa V. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(7):725-8.
212. Bilen A, Ates O, Ondas O, Bilen H, Capoglu I. Retinal nerve fiber layer thickness in prediabetic patients. *The Eurasian Journal of Medicine*. 2022;54(1):8.
213. Jia X, Zhong Z, Bao T, Wang S, Jiang T, Zhang Y, et al. Evaluation of early retinal nerve injury in type 2 diabetes patients without diabetic retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:475672.

214. Gong X, Wang W, Xiong K, Wang L, Li W, Li Y, et al. Associations between peripapillary retinal nerve fiber layer and choroidal thickness with the development and progression of diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2022;63(2):7-.
215. Sahin SB, Sahin OZ, Ayaz T, Karadag Z, Türkyılmaz K, Aktas E, Bostan M. The relationship between retinal nerve fiber layer thickness and carotid intima media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;106(3):583-9.
216. Lim HB, Shin YI, Lee MW, Park GS, Kim JY. Longitudinal Changes in the Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness of Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(10):1125-32.
217. Mohd-Ilham I, Tai ELM, Suhaimi H, Shatriah I. Evaluation of Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children with Type 1 Diabetes Mellitus without Retinopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2021;35(4):287-94.
218. Lee MW, Lee WH, Ryu CK, Lee YM, Lee YH, Kim JY. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer and Microvasculature in Prolonged Type 2 Diabetes Patients Without Clinical Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(2):9.
219. Wang XN, Cai X, Li TT, Long D, Wu Q. Peripapillary vessel density and retinal nerve fiber layer thickness changes in early diabetes retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(9):1488-95.
220. Chen L, Feng Y, Zhang SS, Liu YF, Lin P. Quantifying peripapillary vessel density and retinal nerve fibre layer in type 1 diabetic children without clinically detectable retinopathy using OCTA. *Int J Ophthalmol*. 2024;17(2):278-81.
221. Cao Z, Tian T, Liu R, Peng J, Kuang G. Quantitative analysis of peripapillary RNFL capillary density and thickness in patients with mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;15:1404157.
222. Shin Y-I, Nam KY, Lee SE, Lee M-W, Lim H-B, Jo Y-J, Kim J-Y. Peripapillary microvasculature in patients with diabetes mellitus: An optical coherence tomography angiography study. *Scientific Reports*. 2019;9(1):15814.
223. Zeng L, Liu X, Chen S, Ma J. Quantitative analysis of peripapillary capillary volume using dense B-scan OCT angiography in normal and diabetic retina. *Eye and Vision*. 2024;11(1):34.
224. Li D, Wang Q. Correlation analysis between nerve fiber layer thickness and peripapillary vessel density and influencing factors of peripapillary vessel density in preclinical diabetic retinopathy. *Journal of Ophthalmology*. 2020;2020(1):2758547.
225. Mousavi F, Nikmanesh S, Arasteh A, Tarkavani A, Milani AE, Ghodratty P. Peripapillary OCTA metrics in diabetic retinopathy patients with varying bevacizumab exposure: A cross-sectional study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2025;56:105217.
226. Baldascino A, Carlà MM, Caporossi T, Gambini G, Ripa M, Grieco G, et al., editors. Early OCT Angiography Variations in Macular and Peripapillary Area after Uncomplicated Cataract Surgery and Correlation with Intraoperative Parameters. *Photonics*; 2023: MDPI.
227. Custo Greig E, Brigell M, Cao F, Levine ES, Peters K, Moulton EM, et al. Macular and Peripapillary Optical Coherence Tomography Angiography Metrics Predict Progression in Diabetic Retinopathy: A Sub-analysis of TIME-2b Study Data. *Am J Ophthalmol*. 2020;219:66-76.
228. Waheed NK, Rosen RB, Jia Y, Munk MR, Huang D, Fawzi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2023;97:101206.
229. Shah J, Tan B, Wong D, Abdul Gani NFB, Hu Q, Liu X, Chua J. Evaluation of thickness of individual macular retinal layers in diabetic eyes from optical coherence tomography. *Scientific Reports*. 2024;14(1):17909.
230. Ghassemi F, Salari F, Hatami V, Bazvand F, Shamouli H, Mohebbi M, Sabour S. Quantitative Analysis of Inner, Middle, and Outer Retinal Thickness by Optical Coherence Tomography in Children and Adolescents. *J Curr Ophthalmol*. 2023;35(2):182-9.
231. Wong H-y, Ahmat R, Zee BC-y, Luk SC-w, Cheing GL-y, Lam AK-c. Comparison of macular thickness in diabetic patients acquired from optical coherence tomography mode and optical coherence tomography angiography mode in Cirrus HD-OCT 5000. *Journal of Optometry*. 2024;17(4).
232. Nassar GA, Maqboul IM, El-Nahry AG, Hassan LM, Shalash AB. Macular vascular features of different types of diabetic macular edema using ocular coherence tomography angiography- a comparative study. *Int J Retina Vitreous*. 2023;9(1):32.

233. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(1):23-33.
234. Carpi-Santos R, de Melo Reis RA, Gomes FCA, Calaza KC. Contribution of Müller Cells in the Diabetic Retinopathy Development: Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(4).
235. Afarid M, Mohsenipour N, Parsaei H, Amirmoezzi Y, Ghofrani-Jahromi M, Jafari P, et al. Assessment of macular findings by OCT angiography in patients without clinical signs of diabetic retinopathy: radiomics features for early screening of diabetic retinopathy. *BMC ophthalmology.* 2022;22(1):281.
236. Najeeb BH, Simader C, Deak G, Vass C, Gamper J, Montuoro A, et al. The distribution of leakage on fluorescein angiography in diabetic macular edema: a new approach to its etiology. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2017;58(10):3986-90.
237. Gu Q, Pan T, Cheng R, Huang J, Zhang K, Zhang J, et al. Macular vascular and photoreceptor changes for diabetic macular edema at early stage. *Scientific Reports.* 2024;14(1):20544.
238. Kim M, Lee SJ, Han J, Yu SY, Kwak HW. Segmentation error and macular thickness measurements obtained with spectral-domain optical coherence tomography devices in neovascular age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(5):213-7.
239. Patel PJ, Chen FK, da Cruz L, Tufail A. Segmentation error in Stratus optical coherence tomography for neovascular age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2009;50(1):399-404.
240. Ng DS, Chiang PP, Tan G, Cheung CG, Cheng CY, Cheung CY, et al. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clinical & experimental ophthalmology.* 2016;44(4):243-50.
241. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye.* 2016;30(5):673-9.
242. Parveen S, Bhatnagar K, Singh P, Meena S, Suman S, Shiromani S. Ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer thickness in gestational diabetes mellitus. *Taiwan J Ophthalmol.* 2022;12(4):444-51.
243. Demir M, Oba EM, Sensoz H, Ozdal E. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2014;62:719 - 20.
244. Carpineto P, Aharrh-Gnama A, Ciciarelli V, Mastropasqua A, Di Antonio L, Toto L. Reproducibility and repeatability of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measurements in healthy subjects. *Ophthalmologica.* 2014;232(3):163-9.
245. Ratra D, Dalan D, Prakash N, Kaviarasan K, Thanikachalam S, Das UN, Angayarkanni N. Quantitative analysis of retinal microvascular changes in prediabetic and diabetic patients. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(11):3226-34.
246. Qiu B, Zhao L, Zhang X, Wang Y, Wang Q, Nie Y, et al. Associations Between Diabetic Retinal Microvasculopathy and Neuronal Degeneration Assessed by Swept-Source OCT and OCT Angiography. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:778283.
247. Xu B, Chen J, Zhang S, Shen S, Lan X, Chen Z, et al. Association between the severity of diabetic retinopathy and optical coherence tomography angiography metrics. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:777552.
248. Dan AO, Mocanu CL, Bălăsoiu AT, Tănăsie CA, Puiu I, Târtea AE, Sfredel V. Correlations between retinal microvascular parameters and clinical parameters in young patients with type 1 diabetes mellitus: an optical coherence tomography angiography study. *Diagnostics.* 2024;14(3):317.
249. Krawitz BD, Mo S, Geyman LS, Agemy SA, Scripsema NK, Garcia PM, et al. Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography angiography. *Vision Research.* 2017;139:177-86.
250. Sijlmasi O. Quantitative Analysis of Different Foveal Avascular Zone Metrics in Healthy and Diabetic Subjects. *Diabetology.* 2024;5(3):246-54.

251. Somilleda-Ventura SA, Razo-Blanco-Hernández DM, Reyes-Calderón JA, Ceballos-Reyes GM, Lima-Gómez V. Circularity of the foveal avascular zone and its correlation with parafoveal vessel density, in subjects with and without diabetes. *Cirugía y cirujanos*. 2019;87(4):390-5.
252. Lu Y, Simonett JM, Wang J, Zhang M, Hwang T, Hagag AM, et al. Evaluation of automatically quantified foveal avascular zone metrics for diagnosis of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(6):2212-21.
253. Xu Y, Zhu X, Wang Y, Chu Z, Wang RK, Lu L, Zou H. Early retinal microvasculopathy in prediabetic patients and correlated factors. *Ophthalmic Research*. 2023;66(1):367-76.
254. Duffy BV, Castellanos-Canales D, Decker NL, Lee HJ-a, Yamaguchi TC, Pearce E, Fawzi AA. Foveal avascular zone enlargement correlates with visual acuity decline in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology Retina*. 2024.
255. Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, McCann J, Dhrami-Gavazi E, Yannuzzi LA, Freund KB. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2352-67.
256. Mirescu A-E, Deleanu DG, Jurja S, Popa-Cherecheanu A, Balta F, Garhofer G, et al. Multimodal imaging of diabetic retinopathy: Insights from optical coherence tomography angiography and adaptive optics. *Diagnostics*. 2025;15(14):1732.
257. Lavia C, Couturier A, Erginay A, Dupas B, Tadayoni R, Gaudric A. Reduced vessel density in the superficial and deep plexuses in diabetic retinopathy is associated with structural changes in corresponding retinal layers. *PloS one*. 2019;14(7):e0219164.
258. Waheed NK, Rosen RB, Jia Y, Munk MR, Huang D, Fawzi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2023;97:101206.
259. Dan AO, Mocanu CL, Ștefănescu-Dima AȘ, Tănăsie AC, Maria VE, Târtea AE, Bălășoiu AT. OCT Angiography Assessment of Type 1 Diabetes Mellitus Patients Without Diabetic Retinopathy: A 3-Year Follow-Up Study. *Diagnostics*. 2025;15(13):1703.
260. Lin C-Y, Sheen Y-J, Chen H-M, Lu Y-A, Chen J-P, Huang H-E, et al. Vulnerable parafoveal microcirculation quadrant in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scientific Reports*. 2025;15(1):1237.
261. Mokrane A, Zureik A, Bonnin S, Erginay A, Lavia C, Gaudric A, et al. Retinal sensitivity correlates with the superficial vessel density and inner layer thickness in diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021;62(14):28-.
262. István L, Nagy Z, Kovács I. Parafoveal capillary density as a potential biomarker in the assessment of diabetic retinopathy progression. *Developments in Health Sciences*. 2024;6(1):17-21.
263. Nam K-Y, Lee M-W, Lee K-H, Kim J-Y. Superficial capillary plexus vessel density/deep capillary plexus vessel density ratio in healthy eyes. *BMC Ophthalmology*. 2022;22(1):482.
264. Arya M, Varikuti V, Alibhai AY, Or C, Baumas CR, Witkin AJ, et al. Parafoveal Vessel Density Assessment by Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in Diabetic Eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018;59(9):2798-.
265. Nesper PL, Soetikno BT, Zhang HF, Fawzi AA. OCT angiography and visible-light OCT in diabetic retinopathy. *Vision research*. 2017;139:191-203.
266. Ashraf M, Sampani K, Clermont A, Abu-Qamar O, Rhee J, Silva PS, et al. Vascular density of deep, intermediate and superficial vascular plexuses are differentially affected by diabetic retinopathy severity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2020;61(10):53-.
267. Sorour O, Arya M, Waheed N. New findings and challenges in OCT angiography for diabetic retinopathy. *Annals of Eye Science*. 2018;3(8):44-.
268. Lajmi H, Choura R, Zahaf A, Othmen AB, Hmaied W. OCT-Angiography of deep and superficial retinal vascular density changes in diabetes without diabetic retinopathy. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2024;47(1):103966.
269. Abdelshafy M, Abdelshafy A. Correlations between optical coherence tomography angiography parameters and the visual acuity in patients with diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology*. 2020:1107-15.

270. Salehi A, Malekahmadi M, Ghanbari H, Ghazi M. Macular vessel density in patients with refractory diabetic macular edema in different stages of nonproliferative diabetic retinopathy. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2025;30(1):13.
271. Dewi NA, Arfan M, Rahmasari H, Putri MK, Rosandi R. The Correlation Between Macular Vessel Density and Its Clinical Parameters in Diabetes Mellitus Type 2. *Clinical Ophthalmology*. 2025;3113-20.
272. He K, Wei-Zhang S, Li Z, Kaysar P, Yang T, Sun Z, et al. Correlation between vessel density and thickness in the retina and choroid of severe non-proliferative diabetic retinopathy patients. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:1373363.
273. Kim Y-K, An Y, Park SP. Intraocular and interocular differences in parafoveal vascular density in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Retina*. 2021;41(1):170-80.
274. AbdelHaleem SS, Omar IAN, Hammouda LM, Mohamed EE-DG. Correlation of Best Corrected Visual Acuity and Vessel density quantified with optical coherence tomography angiography in diabetic macular edema. *Minia Journal of Medical Research*. 2024.
275. Bansal D, Nayakallu RS, Gudala K, Vyamasuni R, Bhansali A. Agreement between Framingham risk score and United Kingdom Prospective Diabetes Study risk engine in identifying high coronary heart disease risk in North Indian population. *Diabetes & metabolism journal*. 2015;39(4):321.
276. Xu XH, Sun B, Zhong S, Wei DD, Hong Z, Dong AQ. Diabetic retinopathy predicts cardiovascular mortality in diabetes: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):478.
277. Modjtahedi BS, Wu J, Luong TQ, Gandhi NK, Fong DS, Chen W. Severity of Diabetic Retinopathy and the Risk of Future Cerebrovascular Disease, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. *Ophthalmology*. 2021;128(8):1169-79.
278. Simó R, Bañeras J, Hernández C, Rodríguez-Palomares J, Valente F, Gutierrez L, et al. Diabetic retinopathy as an independent predictor of subclinical cardiovascular disease: baseline results of the PRECISED study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2019;7(1).
279. Xu Q, Sun H, Yi Q. Association Between Retinal Microvascular Metrics Using Optical Coherence Tomography Angiography and Carotid Artery Stenosis in a Chinese Cohort. *Front Physiol*. 2022;13:824646.
280. Germanèse C, Meriaudeau F, Eid P, Tadayoni R, Gin hac D, Anwer A, et al. A retinal Oct-Angiography and Cardiovascular STATus (RASTA) dataset of swept-source microvascular imaging for cardiovascular risk assessment. *Data*. 2023;8(10):147.
281. Rusu AC, Brînzaniuc K, Tinica G, Germanese C, Damian SI, David SM, Chistol RO. Retinal Microvascular Characteristics-Novel Risk Stratification in Cardiovascular Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(9).
282. Bailón-Guadamud JE, Abad-Zambrano KJ, Fuentes-Sánchez E. Microalbuminuria como indicador de daño renal en pacientes atendidos en el laboratorio de análisis clínico Clinilab del año 2023: Microalbuminuria as an indicator of kidney damage in patients treated at the Clinilab clinical analysis laboratory in 2023. *Multidisciplinary Latin American Journal (MLAJ)*. 2025;3(2):476-90.
283. Yip W, Sabanayagam C, Ong PG, Patel UD, Chow KY, Tai ES, et al. Joint Effect of Early Microvascular Damage in the Eye & Kidney on Risk of Cardiovascular Events. *Scientific Reports*. 2016;6(1):27442.
284. Barrot J, Real J, Vlacho B, Romero-Aroca P, Simó R, Mauricio D, et al. Diabetic retinopathy as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes. *Frontiers in Medicine*. 2022;Volume 9 - 2022.
285. Wu M-Y, Yiang G-T, Lai T-T, Li C-J. The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018;2018(1):3420187.
286. Chen X, Wu J, Song W, Zhang L, Wang H, Liu L. Fumaric acid production by *Torulopsis glabrata*: engineering the urea cycle and the purine nucleotide cycle. *Biotechnology and bioengineering*. 2015;112(1):156-67.
287. Mimura T, Noma H. Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy: A Comprehensive Review of Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Perspectives. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(10).

288. Zhu X-R, Yang F-y, Lu J, Zhang H-r, Sun R, Zhou J-B, Yang J-K. Plasma metabolomic profiling of proliferative diabetic retinopathy. *Nutrition & Metabolism*. 2019;16(1):37.
289. Chen L, Cheng C-Y, Choi H, Ikram MK, Sabanayagam C, Tan GS, et al. Plasma metabonomic profiling of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2016;65(4):1099-108.
290. Wu Y, Zou H. Research Progress on Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants*. 2022;11.
291. Min J, Zeng T, Roux M, Lazar D, Chen L, Tudzarova S. The Role of HIF1 α -PFKFB3 Pathway in Diabetic Retinopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(9):2505-19.
292. Ma L, Dong Y, Li Z, Meng J, Zhao B, Wang Q. Relationship between circulating metabolites and diabetic retinopathy: a two-sample Mendelian randomization analysis. *Scientific Reports*. 2024;14(1):4964.
293. Garcia-Medina JJ, Rubio-Velazquez E, Foulquie-Moreno E, Casaroli-Marano RP, Pinazo-Duran MD, Zanon-Moreno V, del-Rio-Vellosillo M. Update on the Effects of Antioxidants on Diabetic Retinopathy: In Vitro Experiments, Animal Studies and Clinical Trials. *Antioxidants*. 2020;9(6):561.
294. Bolajoko EB, Akinosun OM, Anetor J, Mossanda KS. Relationship between selected micronutrient deficiencies and oxidative stress biomarkers in diabetes mellitus patients with foot ulcers in Ibadan, Nigeria. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017;47(4):1117-23.
295. Iyer SS, Lagrew MK, Tillit SM, Roohipourmoallai R, Korntner S. The vitreous ecosystem in diabetic retinopathy: insight into the patho-mechanisms of disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):7142.
296. Jian Q, Wu Y, Zhang F. Metabolomics in diabetic retinopathy: from potential biomarkers to molecular basis of oxidative stress. *Cells*. 2022;11(19):3005.
297. Du X, Yang L, Kong L, Sun Y, Shen K, Cai Y, et al. Metabolomics of various samples advancing biomarker discovery and pathogenesis elucidation for diabetic retinopathy. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:1037164.
298. Sun Y, Zou H, Li X, Xu S, Liu C. Plasma Metabolomics Reveals Metabolic Profiling For Diabetic Retinopathy and Disease Progression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:757088.
299. Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega Á L. Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4940825.
300. Petkova-Parlapanska K, Draganova V, Georgieva E, Goycheva P, Nikolova G, Karamalakova Y. Systematic Inflammation and Oxidative Stress Elevation in Diabetic Retinopathy and Diabetic Patients with Macular Edema. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(8):3810.
301. Behl T, Kaur I, Kotwani A. Role of leukotrienes in diabetic retinopathy. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2016;122:1-9.
302. Tessaro FH, Ayala TS, Martins JO. Lipid mediators are critical in resolving inflammation: a review of the emerging roles of eicosanoids in diabetes mellitus. *BioMed research international*. 2015;2015(1):568408.
303. Schwartzman ML, Iserovich P, Gotlinger K, Bellner L, Dunn MW, Sartore M, et al. Profile of lipid and protein autacoids in diabetic vitreous correlates with the progression of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2010;59(7):1780-8.
304. Bartoli M, Al-Shabrawey M, Labazi M, Behzadian MA, Istanbuli M, El-Remessy AB, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statin) prevents retinal neovascularization in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(10):4934-40.
305. Hou XW, Wang Y, Pan CW. Metabolomics in Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(10):4.
306. Tanase DM, Gosav EM, Botoc T, Floria M, Tarniceriu CC, Maranduca MA, et al. Depiction of Branched-Chain Amino Acids (BCAAs) in Diabetes with a Focus on Diabetic Microvascular Complications. *J Clin Med*. 2023;12(18).
307. Yun JH, Kim JM, Jeon HJ, Oh T, Choi HJ, Kim BJ. Metabolomics profiles associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241365.

308. Yu X, Xu Z, Mi M, Xu H, Zhu J, Wei N, et al. Dietary taurine supplementation ameliorates diabetic retinopathy via anti-excitotoxicity of glutamate in streptozotocin-induced Sprague-Dawley rats. *Neurochem Res.* 2008;33(3):500-7.
309. Cai C, Meng C, He S, Gu C, Lhamo T, Draga D, et al. DNA methylation in diabetic retinopathy: pathogenetic role and potential therapeutic targets. *Cell Biosci.* 2022;12(1):186.
310. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Exp Diabetes Res.* 2007;2007:61038.
311. Gregory A, Yumnamcha T, Shawky M, Eltanani S, Naghdi A, Ross BX, et al. The Warburg effect alters amino acid homeostasis in human retinal endothelial cells: implication for proliferative diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2023;13(1):15973.
312. Alshaikh RA, Ryan KB, Waeber C. Sphingosine 1-phosphate, a potential target in neovascular retinal disease. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(9):1187-95.
313. Xie P, Xie W, Wang Z, Guo Z, Tang R, Yang H, et al. Association of diabetic nephropathy with lipid metabolism: a Mendelian randomization study. *Diabetol Metab Syndr.* 2025;17(1):102.
314. Zhu L, Wang W, Xie TH, Zou J, Nie X, Wang X, et al. TGR5 receptor activation attenuates diabetic retinopathy through suppression of RhoA/ROCK signaling. *The FASEB Journal.* 2020;34(3):4189-203.
315. Xia J-F, Wang Z-h, Liang Q-L, Wang Y-M, Li P, Luo G-A. Correlations of six related pyrimidine metabolites and diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Clinica Chimica Acta.* 2011;412(11):940-5.
316. Gregory A, Awad AM, Eltanani S, Yumnamcha T, Hart J, Me R, et al. Impact of the Warburg effect on nucleotide homeostasis in human retinal endothelial cells and its relevance to proliferative diabetic retinopathy. *Frontiers in Pharmacology.* 2025;16:1660067.
317. Sheemar A, Soni D, Takkar B, Basu S, Venkatesh P. Inflammatory mediators in diabetic retinopathy: Deriving clinicopathological correlations for potential targeted therapy. *Indian journal of ophthalmology.* 2021;69(11):3035-49.

10. EKLER

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ÇALIŞMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi Anjiografi Bulgularının Metabolomik Profiller, Nefropati ve Kardiyovasküler Hastalık Riski ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi
---------------------	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	EBYU Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	EBYU Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Etik Kurul Sekreteryası Merkez/ ERZİNCAN
	TELEFON	(0446) 226 18 18
	FAKS	-
	E-POSTA	ketik@erzincan.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Yücel KARAKURT
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	-Prof. Dr. Mustafa CELEBİER -Arş. Gör. Samet ALDAĞ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	-EBYU Mengücek Gazi EAH Göz Hastalıkları Kliniği -Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ÇALIŞMANIN TÜRÜ	Uzmanlık Tezi
	ÇALIŞMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	17/01/2025	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Araştırmada kullanılacak olan Sarf Malzemesi için 20.000 TL ve Hizmet Alımı için 30.000 TL kullanılacak olup bütçe Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa CELEBİER tarafından Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi İlaç ve Kozmetik AR-GE ve Kalite Kontrol Laboratuvarı (HÜNİKAL) imkanları kullanılarak gerçekleştirilecektir.			

1

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ertuğrul ERHAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK- 1: Etik kurul karar formu EBYU Tarih ve Sayısı: 25.07.2025-468640

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ÇALIŞMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulgularının Metabolomik Profiller, Nefropati ve Kardiyovasküler Hastalık Riski ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi		
☐ SİGORTA ☐ İLAN ☐ YILLIK BİLDİRİM ☐ SONUÇ RAPORU ☐ GÜVENİLİLİK BİLDİRİMLERİ ☐ DİĞER:	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐		
KARAR BİLGİLERİ	Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Toplantı No:02 Karar No: 2025-02/06 Tarih: 23/01/2025 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerin oy birliğiyle karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

EBYU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Ertuğrul ERHAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Ertuğrul ERHAN	Kulak Burun Boğaz	EBYU Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sonay AYDIN	Radyoloji	EBYU Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ayhan KARS	Kulak Burun Boğaz	EBYU Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ferdane DANIŞMAN KALINDEMİR TAŞ	Fizyoloji	EBYU Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÇELİK AYDIN	Tıbbi Farmakoloji	EBYU Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Bülent DABANLIOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	EBYU Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Betül KALKAN YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	EBYU Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba ERKMEN DOĞRU	Tıbbi Biyokimya	EBYU Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ersan GÜRSOY	Aile Hekimliği	EBYU Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

2

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ertuğrul ERHAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1: Etik kurul karar formu EBYU Tarih ve Sayısı: 25.07.2025-468640



ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulgularının Metabolomik Profiller, Nefropati ve Kardiyovasküler Hastalık Riski ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Yücel KARAKURT

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Samet ALDAĞ

Destekleyici (varsa): -

“Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulgularının Metabolomik Profiller, Nefropati ve Kardiyovasküler Hastalık Riski ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde diyabet hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Göz Hastalıkları Anabilim Dalında, Doç. Dr. Yücel KARAKURT sorumluluğu altındadır.

1. Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Bu çalışmada diyabetin (şeker hastalığı) yaygın görülen komplikasyonlarından olan diyabetik retinopati (diyabetin göz tutulumu), nefropati (şekerin böbrek tutulumu) ve kardiyovasküler (kalp tutulumu) komplikasyonlarının oct-anjiyografi cihazı ölçümler yapılarak ve geçmiş kan değerleriniz incelenerek aralarındaki ilişki incelenecektir. Çalışma yaklaşık 500 kadar hasta ile yapılması planlanmaktadır

2. Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

3. Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu çalışmada, hasta ve kontrol grublarında yer alan kişilerin boy, kilo, arteriel tansiyon ölçümleri yapılacak. Göz hastalıkları polikliniğinde rutin olarak uygulanan genel göz muayenesi, speküler, kornea topografisi, optik koherans tomografive optik koherens tomografi anjiyografi tetkikleri yapılacaktır. Geçmiş kan ve idrar tetkiklerinizde mevcut olan LDL, HDL, TG, HA1C, CRP, TOTAL KOLESTEROL, KAN ÜRE AZOTU, GFR, ELEKTROLİTLER, ALBÜMİN, İDRAR KREATİN, İDRAR MİKROALBÜMÜN, T1T değerlerinin kontrol grubundaki hastalarla kıyasla ne kadarlık değişim



ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

gösterdiği değerlendirilecektir, daha sonra bu tetkikler kullanılarak daha önce geçerliliği kanıtlanmış bazı skorlar hesaplanacaktır. Bu çalışma süresince size rutin de uyguladığımız tetkik harici size ek bir tetkik yapılmayacaktır. Bu tetkikler size kalıcı veya geçici bir rahatsızlık ve risk oluşturması beklenmemektedir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

1. Çalışmadan beklenen risk ve rahatsızlık yoktur
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Bu çalışma ile diyabeti olan hastaların kardiyovasküler, retinal ve böbrek morbidite ve mortalite açısından takibinde kullanımının yararlı olabileceğini düşündüğümüz parametrelerin bu hastalık ile ilişkisi incelenmesi planlandı. Çalışma sonucunda elde edilen veriler ışığında, diyabetik retinopati tanısı ile takip edilen hastaların optik koherens tomografi anjiyografi ile takiplerinde retinal, renal ve kardiyovasküler hastalıkların öngörülmesi, bu komplikasyonlara yönelik önlemlerin alınması, bu sayede hastaların diyabetin morbidite ve mortalite riskinin azaltılması amaçlandı.

5. Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

6. Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

7. Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Samet ALDAĞ
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

EBYU Göz Hastalıkları Anabilim dalında, Doçent Doktor Yücel KARAKURT tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan



ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Samet ALDAĞ, 0534 719 2664 ve Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres: Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres: Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Arş. Gör. Dr. Samet ALDAĞ

Adres: Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tel:

İmza:

Tarih: