



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**HİPERREFLEKTİF NOKTALAR TESPİT EDİLEN
DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA OKSİDATİF,
ANTIOKSİDATİF BELİRTEÇLERİN VE İNFLAMATUAR
SİTOKİNLERİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Mehmet Cem SABANER

DANIŞMAN: Doç.Dr. Müberra AKDOĞAN

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2019

**T. C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPERREFLEKTİF NOKTALAR TESPİT EDİLEN
DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA
OKSİDATİF, ANTİOKSİDATİF BELİRTEÇLERİN VE
İNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Mehmet Cem SABANER**

DANIŞMAN: Doç.Dr. Müberra AKDOĞAN

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: HİPERREFLEKTİF NOKTALAR TESPİT EDİLEN
DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA OKSİDATİF,
ANTİOKSİDATİF BELİRTEÇLERİN VE İNFLAMATUAR
SİTOKİNLERİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi Hazırlayan : Dr. Mehmet Cem SABANER
Tez Savunma Tarihi : 09.12.2019
Tez Kabul Tarihi : 09.12.2019
Tez Danışmanı : Doç.Dr. Müberra AKDOĞAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Prof.Dr. Ayşe Yeşim ORAL
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Prof.Dr. Senihe Rengin YILDIRIM
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Doç.Dr. Müberra AKDOĞAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY
DEKAN
Prof.Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimim sürecinde, iyi bir göz hekimi olmam için her türlü emeği ve özveriyi gösteren; en başta tez danışmanlığımı üstlenen kıymetli hocam Doç.Dr. Müberra AKDOĞAN'a, bilgi ve tecrübe birikimlerini bizimle paylaşıp ufkumuzu genişleten anabilim dalı başkanı hocamız Prof.Dr. Ayşe Yeşim Oral'a, Doç.Dr. Mustafa DOĞAN'a ve Dr.Öğr.Üyesi Sibel İNAN'a, araştırmanın laboratuvar ve analiz sürecinde desteğini esirgemeyen Doç.Dr. Halit Buğra Koca'ya ve tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan tüm mesai arkadaşlarıma destekleri ve anlayışları için teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince beraber acı tatlı pek çok şey paylaştığımız, beraberce çalışmaktan mutluluk ve esenlik duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bütün eğitim ve öğrenim hayatım dahil yaşamımın her aşamasında yanımda olan, tezimin hazırlanması sırasında bana her tür maddi ve manevi desteği veren değerli anneme, babama ve kardeşime; sevgisini ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen eşime ve özlemle beklediğimiz tatlı kızıma sevgilerimi sunarım.

Dr. Mehmet Cem SABANER

İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
TABLolar ÇİZELGESİ.....	V
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	VI
I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER.....	2
1. DİYABETİK RETİNOPATİ	2
1.1. DİYABETİK RETİNOPATİNİN PATOGENEZİ.....	2
1.2. DİYABETİK RETİNOPATİ SINIFLANDIRILMASI	6
2. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ.....	10
2.1. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
2.2. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ ETYOPATOGENEZİ.....	12
2.3. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TANISI	26
2.4. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ SINIFLANDIRILMASI	33
2.5. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİ.....	38
III-GEREÇ ve YÖNTEM	47
IV-BULGULAR	51
V-TARTIŞMA	67
VI-SONUÇ	76
VII-ÖZET	78
VIII - SUMMARY	80
IX-KAYNAKLAR	82

KISALTMALAR:

DM: Diabetes Mellitus

DRP: Diyabetik Retinopati

DMÖ: Diyabetik Makula Ödemi

KRB: Kan Retina Bariyeri

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

AGE: İleri Glikozilasyon Son Ürünleri

İRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler

PKC: Protein Kinaz C

IGF: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

KAMÖ: Klinik Anlamlı Makula Ödemi

OKT: Optik Koherens Tomografi

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

RPE: Retina Pigment Epiteli

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

PRP: Panretinal Fotokoagülasyon

SMK: Santral Makula Kalınlığı

HİF: Hipoksi İndüklenebilir Faktör

CRP: C-Reaktif Protein

ICAM-1: İnterselüler Adezyon Molekül-1

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekül-1

IL-1: Interlökin-1

IL-1b: Interlökin-1beta

IL-6: Interlökin-6

IL-8: Interlökin-8

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-A

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1

TGF- β : Tümör Büyüme Faktörü- β

PlGF-1: Plasental Büyüme Faktörü-1

VEGFR: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü

PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

EPO: Eritropoetin

PEDF: Pigment Epitelyum Kaynaklı Faktör

FAZ: Foveal Avasküler Zon

DRCR.net: Diyabetik Retinopati Clinical Research Network

AVD: Arka Vitre Dekolmanı

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

SAYFA

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik verileri	53
Tablo 2. Santral makula kalınlığı değerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	54
Tablo 3. Santral maküler volüm değerinin gruplar arası karşılaştırılması	55
Tablo 4. Total maküler volüm değerinin gruplar arası karşılaştırılması	56
Tablo 5. Subfoveal koroid kalınlığı değerinin gruplar arası karşılaştırılması	57
Tablo 6. Total antioksidan seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması	58
Tablo 7. Total oksidan seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması	59
Tablo 8. Vasküler endotelial büyüme faktörü seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması.....	60
Tablo 9. Fibroblast büyüme faktörü seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması...	61
Tablo 10. İnterlökin -1beta seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması.....	62

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

SAYFA

Şekil 1. Kronik hiperglisemi sonucu oluşan biyokimyasal olayların eşlik ettiği DRP patofizyolojisinin görünümü	3
Şekil 2. Sorbitol yolunda görülen biyokimyasal tepkimeler	4
Şekil 3. VEGF'nin reseptör ile ilişkisi ve mekanizmaları	19
Şekil 4. Diyabetik retinopati patogenezinde etkili olan büyüme faktörleri ve sitokinler arasındaki etkileşimler.....	20
Şekil 5. Diyabetik retinopati saptanan bir hastanın fundus fotoğrafı görüntüsü...	26
Şekil 6. Diyabetik maküler ödem saptanan bir olgunun optik koherens tomografi görüntüsü	28
Şekil 7. ETDRS ile belirlenen 1, 3 ve 6 mm'lik retinal halkaların optik koherens tomografi görüntüsü	31
Şekil 8. Spektral domain optik koherens tomografi segmentasyon analizinde elde edilen retinal katmanların görünümü	31
Şekil 9. Optik koherens tomografi anjiyografi görüntülemesinde tespit edilen diyabetik retinopatiye bağlı foveal avasküler zon genişlemesi ve irregüleritesi....	32
Şekil 10. Optik koherens tomografi anjiyografi görüntülemesinde tespit edilen diyabetik retinopatiye bağlı yüzeyel ve derin vasküler pleksusta mikroanevrizmalar ve artmış iskemi.....	32
Şekil 11. Fokal (üst) ve diffüz (alt) ödem tespit edilen hastaların fundus floresein anjiyografi ve optik koherens tomografi görüntülemeleri.....	34
Şekil 12. Diyabetik maküler ödem ile birlikte seröz makula dekolmanı tespit edilen bir olgunun optik koherens tomografi görüntüsü	36
Şekil 13. Rutin olarak kullanılan siyah üstüne beyaz optik koherens tomografi görüntülemesi ile hiperreflektif noktaların tespiti	37
Şekil 14. Önerilen yöntem olan beyaz üstüne siyah optik koherens tomografi görüntülemesi ile hiperreflektif noktaların tespiti	37
Şekil 15. Optik koherens tomografide tam otomatik olarak santral maküler volüm ve total maküler volüm değerlerinin belirlenmesi.....	49
Şekil 16. Hiperreflektif noktalar ve diyabetik maküler ödem tespit edilen gruptaki (Grup-1) bir hastanın optik koherens tomografi görüntüsü.....	52

Şekil 17. Hiperreflektif noktalar görülmeyen, izole diyabetik maküler ödem tespit edilen gruptaki (Grup-2) bir hastanın optik koherens tomografi görüntüsü.....	52
Şekil 18. Santral makula kalınlığının gruplar arası dağılımı	54
Şekil 19. Santral maküler volümün gruplar arası dağılımı	55
Şekil 20. Total maküler volümün gruplar arası dağılımı	56
Şekil 21. Subfoveal koroid kalınlığının gruplar arası dağılımı	57
Şekil 22. Total antioksidan seviyesinin gruplar arası dağılımı	58
Şekil 23. Total oksidan seviyesinin gruplar arası dağılımı	59
Şekil 24. Vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyesinin gruplar arası dağılımı.....	60
Şekil 25. Fibroblast büyüme faktörü seviyesinin gruplar arası dağılımı	61
Şekil 26. İnterlökin 1-beta seviyesinin gruplar arası dağılımı	62
Şekil 27. Parametreler arası korelasyon grafikleri-1.....	64
Şekil 28. Parametreler arası korelasyon grafikleri-2.....	65
Şekil 29. Parametreler arası korelasyon grafikleri-3.....	66

I- GİRİŞ

Günümüzde diyabetik retinopati (DRP), diyabetes mellitusun (DM) ve diyabetes insipitusun sık görülen komplikasyonlarından biridir. DRP'ye bağlı oluşan diyabetik makula ödemi (DMÖ), çalışma çağındaki insanlardaki görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir ve yaklaşık olarak 21 milyon Amerika Birleşik Devletleri (ABD) vatandaşı veya ABD'deki DM'li hastaların %9,3'ünde görülmektedir (1–4). Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2013 yılında 382 milyon kişinin diyabet hastası olduğunu ve yaklaşık 25-30 yıla kadar bu sayının 592 milyona çıkacağı tahmininde bulunmuştur (5,6). Tüm dünyada diyabet prevelansının artmasıyla birlikte, en sık mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik retinopatinin de sıklığının artması beklenmektedir (7). DMÖ, diyabetik retinopatinin görme keskinliğini en sık etkileyen şekli olup, DRP hastalarının yaklaşık %26'sı kliniğe ilk olarak DMÖ ile başvurmuştur (1–3). DMÖ etyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve birçok sistemik ve lokal faktörle ilişkilidir. DMÖ, özellikle iç ve dış kan-retina bariyerinin (KRB) hasarına bağlı olarak retinanın intraretinal katlarında ekstraselüler sıvı kaçıışı ve birikmesi sonucu oluşmaktadır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), vücuttaki kan damarlarının geçirgenliğinden sorumlu vasküler geçirgenlik faktörü olarak bilinir (3,8–10). VEGF'nin, KRB yıkımı, inflamatuvar sitokin birikimi ve vasküler geçirgenlik artışı gibi yollar aracılığı ile intraretinal diyabetik ödeme sebep olduğu gösterilmiştir (8–10). Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve DMÖ'lü hastaların gözlerinde başta VEGF olmak üzere birçok büyüme faktörü ve sitokinin seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (11–13). Optik koherans tomografi (OKT) cihazı ile non invaziv olarak saptanabilen retina kalınlıkları ve retinanın üç boyutlu görüntüleri ile DRP ve DMÖ tanısı rahatlıkla konulabilmektedir (9,14,15). OKT'de saptanan DMÖ'ye eşlik eden bazı belirteçlerin inflamatuvar olup olmadığı günümüzde hala tartışma konusudur. DMÖ'de tedavi stratejilerini belirlemede bu konu önem arz etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, OKT ile hiperreflektif noktalar tespit edilen DRP ve DMÖ tanılı hastalarda serumda oksidatif, antioksidatif belirteçlerin ve inflamatuvar sitokinlerin düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

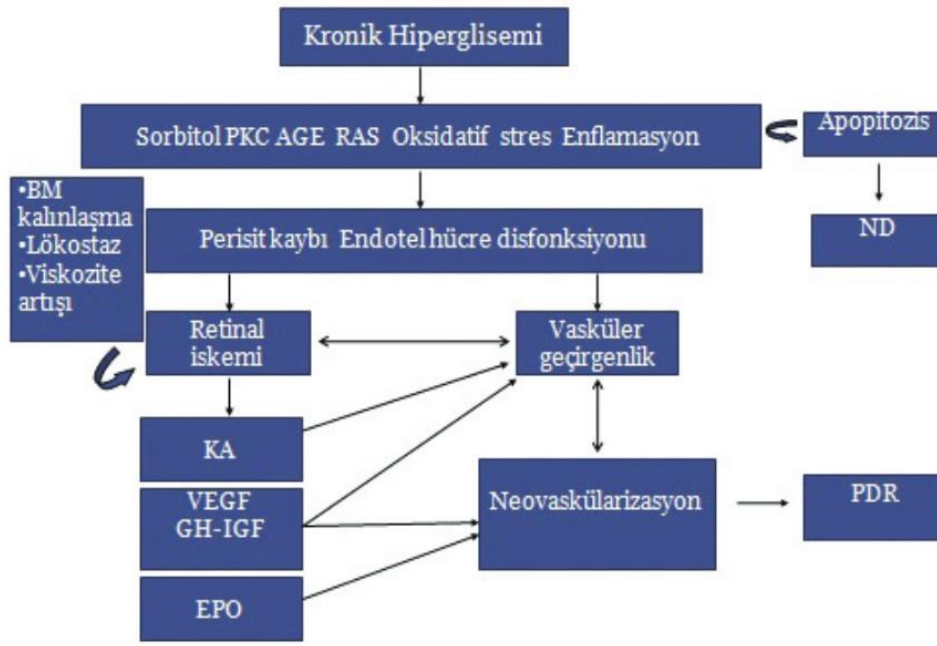
II-GENEL BİLGİLER

1. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati (DRP), görme bozukluğunun ve önlenabilir körlüğün önde gelen nedenidir ve dünya çapında sağlık bakım sistemleri için önemli bir sosyoekonomik maliyeti temsil etmektedir (1,16,17). DRP; hiperglisemi, insülin direnci veya yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada arteriyollerin, venüllerin ve kapillerlerin tutulduğu spesifik bir mikroanjiopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak açıklanabilmektedir. Bu yüzden DRP sadece bir mikroanjiopati değildir. Retinada perisitler, retina pigment epitel (RPE) hücreleri, Müller hücreleri, astrositler, mikroglial hücreler ve ganglion hücreleri gibi neredyse tüm nöroglial hücreler etkilebilmektedir (18). DRP, diyabetes mellitus ve diabetes insipidusun yaygın mikrovasküler bir komplikasyonudur. Oral antidiyabetiklerin, insülinin ve diğer antidiyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının yaşam süresi ve kalitesinde belirgin bir artışa neden olmuştur (19). Yaşam süresinin uzaması sonucu, diğer komplikasyonlarla birlikte DRP'nin ortaya çıkma sıklığında da artış meydana gelmiştir. Global olarak DM'nin insidans ve prevalansının artması sebebiyle de; DRP dünya çapında ortalama 4.2 milyon kişiyi etkileyen önemli bir görme engeli nedeni haline gelmiştir (1,16,20).

1.1. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi

DRP etyopatogenezinde, hiperglisemi ile ilişkili birçok biyokimyasal mekanizma rol oynamaktadır. DRP, diyabetin neden olduğu retinal mikrosirkülasyonun, arteriollerin ve venüllerin patolojisini, bu damaların sızıntısının veya oklüzyonunun etkilerini ifade etmektedir. DRP'ye ilişkin patolojinin oluşmasında rol oynayan başlıca biyokimyasal mekanizmalar; oksidatif stres, sorbitol yolu ve non-enzimatik glukozilasyon başlıkları altında toplanmaktadır (Şekil 1). Kronik hiperglisemi patofizyolojide en çok suçlanan ajandır.



Şekil 1. Kronik hiperglisemi sonucu oluşan biyokimyasal olayların eşlik ettiği DRP patofizyolojisinin görünümü

(DRP: Diyabetik retinopati; PKC; Protein Kinaz C, AGE; İleri Glikasyon Son Ürünleri, RAS; Renin-Anjiotensin Sistemi, BM; Bazal membran, ND; Nörodejenerasyon, KA; Karbonik Anhidraz, VEGF; Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, GH; Büyüme Hormonu, IGF; İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, EPO; Eritropoietin, PDR; Proliferatif Diyabetik Retinopati. (Gönül Ş. Proliferatif Diyabetik Retinopati: Patofizyoloji. Ret-Vit Özel Sayı 2014;22:31-37)

1.1.1. Oksidatif Stres

DRP patogeneğinde ileri sürülen önemli bir teori oksidatif strestir. DRP’de oksidatif stres pek çok mekanizmaya bağlı olarak yükselebilmektedir. Ancak bunların diyabetik komplikasyonlara etkisi tam olarak ispatlanmamıştır. Artmış olan reaktif oksijen türlerinin oluşumunun ve azalan antioksidan savunma düzeyinin bu mekanizmaların temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Reaktif oksijen türleri, proteinlerin aminoasit dizilimlerinde modifikasyonlara yol açarak protein karbonil formlarının oluşumuna sebep olurlar. Proteinlerin çapraz bağlantılarını olumsuz olarak etkiler ve aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına sebep olurlar. Proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince proteinlerde irreversible değişimler meydana gelir. Sonuç

olarak, kandaki şekilli elemanların (eritrosit, lökosit ve trombosit) aglütinasyon ve agregasyonlarında artış görülmektedir. Tüm bunlar mikrotrombozların, trombüslerin ve daha sonraki evrelerde tromboembolilerin gelişimine sebep olur. Kapiller oklüzyon ve iskemi sonucunda dolaşımı tekrar sağlamak amacıyla arterio-venöz şantlar ya da intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) gelişmektedir (21). Eğer oklüzyon veya iskemi devam ederse retinada herhangi bir alanda yeni damar oluşumları görülebilmektedir (22,23). Son yıllarda lokalize dokudaki oksidatif stresin DRP gelişiminde önemli bir bileşen olduğu düşünülmektedir. Artan kanıtlar DM'nin sebep olduğu metabolik anormalliklerin neden olduğu oksidatif stresin, tip 1 ve tip 2 diyabet için DRP etyopatogeneziyle ilişkili en kabul görmüş mekanizma olduğunu göstermektedir (24,25). Oksidatif stresin sebep olduğu hasar veya işlev bozukluğu, kan şekeri normale döndükten sonra da devam etmekte ve etkisini sürdürmektedir (26). Bu sebeple iç ve dış kan retina bariyeri bozulması sonucu irreversible hasar oluştuğu düşünülmektedir. Günümüzde oksidatif stresi ve antioksidan savunma mekanizması gücünü tespit etmek için ülkemizden Erel'in bulunduğu güncel total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS) biyokimyasal ölçüm testleri tüm dünyada güvenilir bir biçimde uygulanmaktadır (27,28).

1.1.2. Sorbitol Yolu

Sorbitol yolu, sorbitol dehidrogenaz ve aldoz redüktaz enzimlerinin rol oynadığı biyokimyasal bir yolaktır (29). Vücudumuzda glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüştürülmektedir. Sonrasında sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza okside olur (Şekil 2).



Şekil 2. Sorbitol yolunda görülen biyokimyasal tepkimeler

(NADPH: Nikotin adenin dinükleotid fosfat, NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid)

Ancak bu tepkime yavaş gelişmektedir. İşlemin ilk basamağında glukoz sorbitole dönüştürülürken, NADPH (Nikotin adenin dinükleotid fosfat) tüketilmekte ve myoinositol ortaya çıkmaktadır. Myoinositol vasküler fonksiyonda bozulmaya sebep olmaktadır. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH aşırı miktarda tüketilmektedir. Hücre içinde de fazla miktarda sorbitol açığa çıkmaktadır. NADPH'nin fazla tüketimi ve hücre içi sorbitol birikimi sonucunda sorbitol dehidrogenaz enzimi etkisizleşerek, işlemin ikinci basamağı negatif inhibisyon ile bloke olmakta ve fruktoza dönüşüm engellenmektedir. Sorbitol yolunun aktivasyonu, hiperglisemik psödohipoksi olarak adlandırılan ve iskeminin hücrelerde yol açtığı fonksiyonel ve yapısal bozukluklara benzer değişikliklere sebep olmaktadır. Sonuç olarak sorbitol birikimi giderek artar ve kısır döngü sonucunda aşırı sorbitol, myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyon meydana gelir (29,30). Yaygın iskemi ve hücre hasarı ortaya çıkmaktadır.

DRP'nin proliferatif evreye dönüşmesinde, vasküler duvarlarda bulunan yapıların ve biyokimyasal değişimlerin yanı sıra, endotel hücrelerinin çoğalmasını uyaran bazı sitokin ve kemokin maddeler de rol oynamaktadır. Endotelde bulunan bu maddelerin bir kısmı proliferasyonu uyarırken, bir kısmı da inhibe etmektedir. Bu maddelere matriks proteinleri adı verilmektedir. Vasküler endotelin proliferasyonunu inhibe ve aktive edici maddeler fizyolojik bir denge halinde bulunmaktadır. Bu denge, diyabette aktive edici olanlar yönünde bozulmaktadır. Bu duruma ulaşmada, vasküler duvardaki matriks proteinlerinin yapısındaki değişimlerin yanı sıra, VEGF ve FGF (fibroblast büyüme faktörü) gibi birçok vasküler ve endotel büyüme faktörü de görev almaktadır. VEGF, NPDR (proliferatif olmayan diyabetik retinopati)'nin PDR'ye dönüşümünde ve progresyonunda önemli görevi olan bir büyüme faktörüdür. Bu faktörler diyabette retina perfüzyon bozukluğuna da katkıda bulunur. Pro-anjiyojenik sitokin olan VEGF, PDR'de neovaskülarizasyonda rol oynayan birincil faktör olarak bilinmektedir (31,32). VEGF'nin retinada perisitlere ve endotel hücrelerine spesifik bağlanmak için özel reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin

inhibisyonu sağlandığında neovaskülarizasyonu baskıladığı gösterilmiş ve buna yönelik tedavi stratejileri geliştirilmiştir (33). VEGF düzeylerinin PDR'li gözlerden alınan fibrovasküler dokularda ve vitreusta arttığı bildirilmiştir (11–13). VEGF, endotel hücrelerindeki vasküler geçirgenliği ve hücrel çoğalmayı arttırmaktadır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok glial retina hücresinde de VEGF sentezi yapılmaktadır. Hipoksi ve iskemi varlığında VEGF sentezi yaklaşık 30 katına kadar çıkabilmektedir. Bu da istenmeyen neovaskülarizasyonlara sebep olabilmektedir.

1.1.3. Non-enzimatik glukozilasyon

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının oluşmasında en önemli risk faktörünün hiperglisemi olduğunu Diyabetik Kontrol ve Komplikasyon Çalışma Grubu öne sürmüştür. Uzun süreli olan hiperglisemi durumunda glukoz, proteinlerin serbest aminoasit gruplarına ve nükleik asitlere non-enzimatik olarak yapışmaktadır. Sonucunda proteolize dayanıklı, irreversible, anormal yapı ve fonksiyona sahip maddelerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Non-enzimatik glukozilasyon, hipergliseminin süresine ve miktarına bağlı olarak oluşan yavaş bir reaksiyondur. Glukoz molekülleri yüksek konsantrasyonda lizin moleküllerinin epsilon amino grubuna bağlanarak glikolize proteinler birbirleriyle çapraz bağlar yaparak ilerlemiş glukozilasyon son ürünü (AGE) adı verilen yapıları meydana getirmektedir. Sonuç olarak AGE'lerin birikmesi diyabet hastalarında bazal membranda kalınlaşmaya, perisit sayısında azalmaya, KRB'nin yapısında bozulmaya sebep olmaktadır. Ancak sonuçta bazal membranda kalınlaşma olmasına rağmen KRB bozulması ve perisit kaybı daha ağır basmaktadır. Damar geçirgenliğinde artış meydana gelmekte ve DMÖ gelişmektedir.

1.2. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması

DRP sınıflandırılması, hasta takibinin ve uygun tedavi yönteminin belirlenmesi, zamanlaması, Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) ve

Diabetic Rethinopathy Study (DRS), Early Treatment Diabetic Rethinopathy Study (ETDRS) alışmaları ile ortaya konmuştur (34–36). DRP progresyon açısından iki ana grup altında sınıflandırılmaktadır:

- 1-Proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR)
- 2-Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

DMÖ bu sınıflamadan farklı bir klinik durumdur ve NPDR ya da PDR ile beraber bulunabilmektedir. NPDR evresinde lezyonlar sadece retina içinde iken, PDR devresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru da ilerleme söz konusu olabilmektedir.

1.2.1. Proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR)

Proliferatif olmayan veya nonproliferatif DRP'nin, PDR'den en önemli farkı neovaskülarizasyonların olmamasıdır. Lezyonların ağırlığına göre çok hafif, hafif, orta, ciddi ve çok ciddi olmak üzere klinik olarak beş alt grup içinde değerlendirilmektedir.

- 1) ok Hafif NPDR
- 2) Hafif NPDR
- 3) Orta NPDR
- 4) Ciddi NPDR
- 5) ok Ciddi NPDR

1.2.1.1. Çok Hafif NPDR: DRP'nin başlangıç dönemi kabul edilmektedir. Arka kutupta en az bir adet mikroanevrizma bulunması tanı koydurur. Mikroanevrizmalar, az sayıda küçük retinal hemorajiler şeklinde görölmektedir. Başka herhangi bir lezyon gözlenmemektedir. Glisemik kontrol ve 12 ayda bir takip önerilir.

1.2.1.2. Hafif NPDR: İRMA veya damarlarda boncuklanma görülmeden; mikroanevrizma, retinal hemorajiler, sert eksudalar, yumuşak eksudalar (cotton wool spot) görülmesi hafif NPDR olarak ifade edilmektedir. Bir yılda PDR gelişme riski %5'tir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %15'tir (21,37,38). Sistemik faktörler de göz önüne alınıp 6-12 ayda bir takip önerilmektedir.

1.2.1.3. Orta NPDR: Mikroanevrizmalar ve/veya retinal hemoraji sayısı artmıştır, dört retinal kadranın en az birinde yaygın şekilde bulunur. Yumuşak eksudalar, bir kadrandan fazla olmayacak şekilde venöz boncuklanmalar ve İRMA görülmeye başlamıştır. Bir yıl içinde PDR gelişme riski ortalama %26, yüksek riskli PDR gelişme riski %8 olup 5 yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski ise %33'tür (21,37,38). Altı ay aralıklarla takip önerilmektedir. DMÖ varlığında hafif veya orta şiddetteki NPDR'lerde daha sık aralıklarla takip gereklidir.

1.2.1.4. Ciddi NPDR: 4-2-1 kuralına göre tanı koyulabilmektedir: Dört kadranda ciddi retinal hemoraji varlığı, iki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma ve bir veya daha fazla kadranda İRMA görülmektedir. Bu bulgulardan bir veya birden fazlası mevcut ise ciddi NPDR'den söz edilebilmektedir. Yumuşak ve sert eksudalar da eşlik eder. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %50, yüksek riskli PDR gelişme riski %15 ve 5 yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski %60'tır (21,37,38). Dört ay aralıklarla takip önerilmektedir.

1.2.1.5 Çok Ciddi NPDR: Ciddi NPDR'nin daha yaygın ve daha yoğun şeklidir. 4-2-1 kuralı kriterlerinden iki veya daha fazlası varlığında çok ciddi NPDR'den söz edilebilmektedir. Yaygın arterioller tıkanıklıklar, yumuşak eksudalar, venöz değişiklikler ve özellikle İRMA yoğunluğu ve genişliğinde artış vardır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %45'tir. İki veya üç ay aralıklarla takip önerilmektedir.

1.2.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

NPDR'den farklı olarak, yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) ve fibröz doku proliferasyonu olan diyabetik retinopati, PDR olarak tanımlanır. Retina yüzeyinde (NVE) ve/veya optik disk (NVD) üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu görülebilmektedir. PDR'nin esas tanı bulgusu olan neovaskülarizasyonlar retinada özellikle periferik temporal kadranda ve optik disk üzerinde görülmektedir. PDR diyabetik popülasyonunun yaklaşık %10'unda görülmektedir. Otuz yıllık DM tanılı hastaların yaklaşık %60'ında PDR mevcuttur. Ciddi ve çok ciddi NPDR'si olan olgular PDR gelişme riski en yüksek olgulardır. Preretinal veya vitreus hemorajisi görülmesi de PDR tanısı koydurmaktadır. PDR ayrıca ön segmentte görülen; rubeosis iridis, iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar (21,37,38). Klinik olarak iki dönemde incelenmektedir.

- 1) Hafif-orta riskli PDR
- 2) Yüksek riskli PDR

1.2.2.1. Hafif-orta riskli PDR: Disk üzerinde yeni damarlar (NVD) veya herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE) ile karakterizedir. Yüksek riskli PDR bulguları henüz gelişmemiştir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %75'tir. Maksimum iki ayda bir sıkı takip önerilmektedir.

1.2.2.2. Yüksek Riskli PDR: Mümkün olan en kısa zamanda eğer mümkünse aynı gün tedaviye başlanmalıdır. Aşağıdaki bulgulardan en az birinin bulunmasıyla karakterizedir:

- 1) 1/3 disk alanından daha büyük optik disk neovaskülarizasyonu (NVE)
- 2) Vitreus hemorajisi veya preretinal hemoraji ile beraber NVD
- 3) Vitreus hemorajisi veya preretinal hemoraji ile beraber ½ disk çapından büyük NVE.

2. DİYABETİK MAKULA ÖDEMI

Diyabetik makular ödem (DMÖ), diyabetik hastalarda özellikle tip 2 DM’de görme azlığının en önemli sebebidir. Diffüz ödem; yoğun kapiller sızıntıya, fokal ödem ise mikroanevrizmalardan ve dilate kapiller ağdaki segmentlerdeki sızıntıya bağlıdır (21). Sıvı başlangıçta dış pleksiform tabakada ve iç nükleer tabakada birikir, zamanla iç pleksiform tabakayı ve sinir lifi tabakalarını da kapsar ve tüm retina tabakaları ödemlenmektedir (21,39). Sıvının foveaya doğru ilerlemesine bağlı foveada kistoid bir ödem şeklini alır ve bu kistoid makula ödemi (KMÖ) olarak adlandırılmaktadır (21,39).

2.1. Diyabetik Makula Ödeminde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Tüm dünyada, DRP tanısı mevcut yaklaşık 90 milyon insan, proliferatif diyabetik retinopatisi olan 15 milyon insan ve diyabetik makula ödemi olan 20 milyon insan vardır (1,2,5–7,40). Visconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu’nun (VESDR) çalışmasına göre 15 yıllık bilinen DM’yi takiben DMÖ prevalansı tip 1 DM’de yaklaşık %20, insülin kullanmayan tip 2 DM’li hastalarda yaklaşık %14 ve insülin kullanan tip II DM’li hastalarda ise yaklaşık %25 olarak bildirilmiştir (41,42). DM saptanan hastalarda herhangi bir aşamadaki DRP ve PDR’nin tahmin edilen ortalama dünya geneli prevalansının sırasıyla %35.4 ve %7.5 olması sebebiyle; 1980’den 2008 yılına kadar dünya çapında 35 çalışmayı içeren bireysel bir katılımcı meta-analizi toplanmıştır (1,43). Bu analizde herhangi bir DRP prevalansı, tip 2 diyabetlilerle karşılaştırıldığında, tip 1 diyabetlilerde daha yüksek bulunmuştur (herhangi bir DRP için tip 2 DM’de %77.3’e, tip 2 DM’de % 25.2; PDR için tip 1 DM’de % 32.4, tip 2 DM’de % 3.0). DRP ve DMÖ hakkında yapılan neredeyse tüm epidemiyolojik araştırmaların değerlendirildiği bir analizde 10 yıl üzerinde tip 1 DM hastası olanlarda ortalama %90’ında herhangi bir evrede DRP saptanmışken, bu hastalarda yaklaşık %20 oranında DMÖ tespit edilmiştir (44). 10 yıldan daha uzun tip II DM hastası olanlarda ise bu oran sırasıyla %60 ve %14 olarak bildirilmiş olup yine bu

analizde tüm DM'li hastalarda klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) varlığının ortalama %6 oranında olduğu bildirilmiştir (23).

Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından diyabetik hastalarda retinopati gelişimine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi için çok merkezli olarak Türkiye'de yapılan çalışmada, diyabetik hastalarda DRP oranı %30.5, DMÖ oranı %14.2 olarak bildirilmiştir (45). Ayrıca 30 yaş altı insüline bağımlı DM hastalarında %31.2, insüline bağımlı olmayan DM hastalarında %27.7, 30 yaş üstü insüline bağımlı DM hastalarında %50.5 ve 30 yaş üstü insüline bağımlı olmayan DM hastalarında %22.7 oranında DRP saptanmıştır. Hiperglisemi sonucu makula ödemi görülme riski anlamlı olarak yükselmektedir. HbA1c seviyeleri DRP takip ve izleminde önemlidir. VESDR çalışmasında, 15 yıldan fazla diyabet süresine olan tip 2 DM'li hastalarda düşük olarak değerlendirilen %6.8-9.7 arası HbA1c seviyelerinde %18.1 oranında, yüksek olarak değerlendirilen %13.2-19.2 arası HbA1c seviyelerinde ise %36.4 oranında DMÖ geliştiği bildirilmiştir (41,42). Yaşlı hastalar genç hastalara göre, tanı konduktan sonra daha erken ve daha ciddi DMÖ gelişme riski taşımaktadır. Ayrıca DM'nin yanında dislipidemi, renal hastalık, proteinüri, diyastolik kan basıncı yüksekliği, hamilelik, yeni yapılmış olan panretinal fotokoagülasyon (PRP) ve geçirilmiş üveit öyküsü saptanması DMÖ gelişimi açısından ekstra risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

DM hastalarında DRP saptanması durumunda tedavi stratejilerini düzenlemek gereklidir. İnsülin hassasiyetini arttıran thiazolidinedion (glitazon sınıfı) grubu ilaçların bir dönem DMÖ riskini arttırdıkları ileri sürülmüştür. İnsülin tedavisi kullanımı ise insidans çalışmalarında hep daha yüksek DMÖ insidansı ile birliktelik göstermektedir. Yaklaşık 200 bin kişinin verilerinin incelendiği bir meta analizde, insülin kullanımının diyabetik makula ödemi için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (40). Daha önce insülin kullanımı ile DMÖ arasında direk nedensel bir ilişki olmadığı için insülin kullananlarda daha ciddi DRP görüldüğünden insidansın daha fazla olduğu ileri sürülmüş ve daha etkin glukoz regülasyonu ile insülin kullananlarda insidansın azaldığı saptanmıştır

(42,44). İnsülinin akut dönemde hipoksi indüklenebilir faktörün (HIF) VEGF promotor bölgesine bağlanmasını arttırarak KRB'yi bozduğu; uzun dönemde ise oksidatif stresi azaltıcı antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri göz önüne alınarak DMÖ üzerine olumlu etki gösterdiği yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (46).

2.2. Diyabetik Makula Ödemi Etyopatogenezi

DRP'nin ve DMÖ'nün etyopatogenezi birçok araştırmaya konu olmakla birlikte, günümüzde bu süreçlerin anlaşılması, vasküler odaktan hastalığın daha kapsamlı sistemik bir görünümüne doğru, etkili bir değişime uğramaktadır. DRP'ye bağlı retina içinde makula bölgesinde ekstrasellüler alanda sıvı birikmesine DMÖ denir. DMÖ'ye katkıda bulunan birçok etken bilinmektedir. Bunlardan en önemlisi iç kan retina bariyerinde bozulmaya neden olan retinal kapillerlerin özellikle endotelinin hasarlanması ve fonksiyon bozukluğu gelmektedir. Mikroanevrizmaların oluşması, kapillerlerin anormal geçirgenliğe sahip endotel hücreleri ve intraretinal mikrovasküler anormallikler serum lipoproteinlerinin retina içine ekstrasellüler bölgeye sızmasına sebep olmaktadır. Sağlıklı retinal dolaşım şu özellikleri taşımaktadır: Retina kapillerleri fenestrasyon içermez ve arteriyol endotel hücreleri sıkı birleşimlere sahiptir. Sağlıklı retinal arteriol ve venüller sıvı sızdırmaz. Bununla birlikte, retinanın lenfatik sistemi olmaması sebebiyle retinal patoloji varlığında sızıntı yapan sıvı birikerek ödem veya retinal kalınlık artışına yol açabilmektedir. Retina, neovaskülarizasyon için büyüme faktörlerini uyarak DRP'de oluşan iskemiye yanıt vermektedir. DMÖ, diyabette mikrovasküler hasara bağlı değişimlerin sonucu olup, dolaşım bozukluğuna ve intraretinal şişmeye yol açmaktadır. Gelişen hipoksi sonucu VEGF uyarılmakta ve daha fazla ödem oluşmaktadır. Böylece, şu değişimler oluşur: Damar geçirgenliği arttığından dolayı; hasarlı endotel duvarı daha gözenekli hale gelir, hasarlı bölge sıvı, lipid, eritrosit sızdırır ve sıvının birikmesi ödeme neden olur (DMÖ). Ayrıca gelişen damar oklüzyonuna bağlı oksijenin ve ihtiyaç duyulan maddelerin temini zorlaşır ve azalır.

2.2.1. Retinada Mikrovasküler Değişiklikler

Mikroanevrizma gelişimi, mikrovasküler perisit kaybı, kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller hücre kaybı ve KRB değişimleri ile oluşan mikrovasküler değişimler DRP’de gelişen retinal hasarı, dolayısıyla DMÖ gelişimini açıklayabilmektedir.

2.2.1.1. Mikroanevrizmalar: Mikroanevrizmaların, DRP’de görülebilen en erken klinik değişikliklerden biri olduğu düşünülmektedir. Retinal ven oklüzyonu, oküler iskemik sendrom gibi çeşitli retinal hastalıklarda da ortaya çıkmasına rağmen, bunlar DRP’de daha sık oluşur. Genellikle retinanın iç nükleer tabakasından kaynaklanmaktadır. Ancak kan damarlarının bulunduğu herhangi bir yerde de görülebilirler. Fusiform, sakküler ve fokal şişkinlikler şeklinde görülebilirler (47,48). Mikroanevrizmalar açısından riskli bölgeler özellikle perisit hasarı ve kaybı sonucu mekanik desteğin kaybolduğu bölgelerdir. Bu bölgelerde damar cidarı zayıflamakta ve intravasküler basınç ile mikroanevrizma oluşması görülmektedir. Bunun yanında, perisitlerin proliferatif özelliğinin etkilenmesine sekonder olarak endotel hücrelerinin belirli bölgelerde çoğalması diğer oluşum nedenlerinden biri olarak bilinmektedir (47,48).

2.2.1.2. Mikrovasküler perisit kaybı: Perisitler, perivasküler veya adventisyal hücreler olarak da bilinen, gerekli durumlarda aktifleşerek bölünüp çoğalan ve fibroblast, endotel hücresi ve damar duvarındaki düz kas hücrelerine dönüşebilen destek hücreleridir. Vücudumuzdaki perisit açısından en yoğun bölgeler, merkezi sinir sisteminin ve retinanın damar ağlarıdır. Perisitlerin ve vasküler endotelial hücrelerin önemli görevleri bilinmektedir. Perisitler, vasküler kapiller yapının iskeleti görevindedir. Vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyona imkan verebildikleri için damarlarda kan akışını düzenlemektedirler. Kan akışında düzenlemelere imkan verebilmesi için vasküler endotel hücreleriyle beraber görev yapmaktadırlar. Perisitlerin kolinerjik ve adrenerjik reseptörleri mevcuttur ve bu tarz kimyasal ve nörolojik uyarılara cevap verebilmektedirler (49–51). Bununla birlikte, endotelin, anjiyotensin, kan oksijen ve karbondioksit seviyelerine de yanıt

verebilmektedirler. DRP’de erken dönemlerde perisit kaybı görülmektedir. Perisit hücrelerin hasarının ve ölmesinin, uzun süren hiperglisemiye bağlı olarak sitokinlerin özellikle platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) düzeylerinin değişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Perisit azalması sonucu damar duvarlarının zayıflaması ve mikroanevrizmaların oluşumu görülmektedir (49–51). Mikroanevrizmalar da retinada sızıntıya sebep olmaktadır ve sonuç olarak DMÖ meydana gelmektedir. Bu oluşan sızıntıyı gidermek amacıyla fokal lazer uygulaması tedavide kullanılabilmektedir.

2.2.1.3. Kapiller bazal membran kalınlaşması: DM’de mikrovasküler neredeyse tüm damar sistemlerinde bazal membran kalınlaşmaktadır. Bu değişiklikler hastalığın hayvan modellerinde bildirilmektedir (46). Ancak bazal membran kalınlaşmasının ekstraselüler alana olan sızıntıyı önlediği düşünülmektedir.

2.2.1.4. Kapiller hücre kaybı: DM ve DRP ilişkili retina hayvan modellerinde bazal membranda aselüler kapiller bölgeler olduğu gösterilmektedir (52,53). Endotel hücreleri ve komşu perisitler de hiperglisemi sebebiyle hasara uğramakta ve ölmektedirler. Sonrasında gelişebilen oklüziv hadiseler ile hayalet damarlar oluşmakta ve retinanın vasküler kaynağı etkilenmektedir.

2.2.1.5. Kan-Retina Bariyeri (KRB) değişiklikleri: KRB merkezi sinir sisteminde olduğu gibi retinada da mevcut olup bu sayede sistemik dolaşımdan izole bir haldedir. KRB’nin iç ve dış bölümü mevcuttur. Koroiddeki iç retinal dolaşımın vasküler endotelinin seviyesinde iç bölümü ve RPE seviyesinde olan bir dış bölümü mevcuttur. KRB’nin iç bariyerinin bir diğer özelliği, retina damar yapısında intraendotelial veziküllerin görülmemesidir. İç KRB bölgesi, öncelikli olarak damar endotel hücreleri, astrositler ve Müller hücreleri arasındaki sıkı bağlantı yapıları sayesinde düşük geçirgen ortam sağlanmasıyla oluşmaktadır ve gerçek bir bariyerdir. Dış KRB bölgesi ise komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı

bağlantılar olan zonula okludens ve zonula adherensler aracılığı ile oluşmakta ve yalancı bir bariyer olarak görev almaktadır.

DRP'ye bağlı olarak KRB çeşitli yollarla hasarlanmaya uğramaktadır. KRB'nin parçalanması ile ilgili 3 hücrel mekanizma bilinmektedir: 1) RPE veya retinal damar endoteli sıkı bağlantılarından sızıntı, 2) KRB'i oluşturan hücrelerin yüzey membranlarındaki fenestrasyonların genişlemesi ve geçirgenliğin artması ve 3) veziküler transportun artışının görülmesi. FGF, insülin benzeri büyüme faktörü, PDGF, hepatosit büyüme faktörü, histamin, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL) B, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinler endoteldeki sıkı bağlantıların yapısını bozarak vasküler geçirgenliği arttırmaları (8,9).

DRP'de görülen moleküler etkilenmeler, biyokimyasal değişiklikler sonucu retinal neovaskülarizasyon ve retinal nöronal dokunun iskemisi meydana gelmektedir. Sonuçta görülen bu dengesizlik, DMÖ'ye sebep olmaktadır. KRB hasarları, RPE düzeyinde veya retina damar endotel hücreleri seviyesinde ortaya çıkabilmektedir. Nerede olursa olsun sağlam KRB'nin hasar görmesi ve bunu takiben retinadaki sıvının RPE pompaları ile temizleme mekanizmalarının başarısız olması ana DMÖ oluşum sebebidir.

2.2.2. Moleküler değişiklikler

2.2.2.1. Diyabetik retinopati ve inflamasyon: Son zamanlarda yapılan çalışmalar inflamatuvar olayların ve endotel disfonksiyonunun DRP ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (54,55). İnflamasyonun, diyabet gelişiminde ve onun geç komplikasyonlarında da önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir (56–58). DRP'de endotel-lökosit hücresi etkileşimi artmıştır ve lökosit aktivasyonu olduğu bilinmektedir (37).

Hiperglisemi, hücre yüzeyi yapışmasını bozarak endotel-lökosit yapışmasına sebep olmaktadır (59). TNF-a ve protein kinaz C (PKC) gibi

inflamatuvar ajanların glukoz aracılı endotel-lökosit yapışmasına yol açtığı düşünülmektedir. Glukozla ilişkili endotel-lökosit yapışmasına ilişkin bir diğer açıklama, DM’li hastalarda görülen lökositlerin hücre yüzeyindeki post-translasyonel modifikasyonudur. Diyabetik durumda etkinliğin arttığı enzim Core 2 GlcNAc-T tarafından bu işlem yapılmaktadır (60). Farklılaşmış yüzey glikoproteinleri endotel hücreleri için artmış yapışma etkisine yol açmaktadır.

Dar lümenli retinal damarlar ve kapillerlerde lökositlerin deformabilitesinin bozulması ve adezyon moleküllerinin artmış üretimi sonucu retinal damarlar bu hücreler ve oluşturdıkları adezyonlar tarafından oklüde olabilmektedir (61). DM’li hastalardaki lökositler, sağlıklı lökositlerle karşılaştırıldığında daha yüksek miktarda reaktif oksijen türleri oluşturmaktadırlar. Bu reaktif oksijen türlerinin, lökositleri bir damar içinde sıkıştırabileceği veya bir damara yapıştırabileceği bir durumda salınması; damar duvarına zarar vermesine, çevresindeki dokuya damar içi içeriğin sızmasına veya damar lümeninde daralmaya yol açabilmektedir (59–62).

C-reaktif protein (CRP), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) DRP’li hastalarda sistemik dolaşımda artışı görülen ajanlardır (62,63). Birçok çalışmada tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) seviyelerinin DRP tanılı hastalarda normal popülasyona göre yükseldiği bildirilmektedir (64–66). İnflamatuvar sitokinler ve kemokinler de dahil olmak üzere inflamasyonda birçok mediatör önemli rol almaktadır. DRP gelişiminde inflamasyonun kritik bir rolü vardır (54,56,57,64). TNF-a, IL-6 ve IL-1b yaygın proinflamatuvar sitokinlerdir; bu sitokinlerin diyabetik hastalarda yükseldiği bildirilmiştir (66–69). IL-8, IP-10 (interferon gama indüklenbilir protein-10), MCP-1 ve VEGF gibi sitokinlerin DRP’li hastalarda sağlıklı insanlardan farklı olduğuna yönelik çalışmalar bildirilmiştir (70). Retinal lökosit yapışmasının düzenlenmesi için ICAM-1 önemlidir. ICAM-1 ekspresyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği NF Kb (nükleer faktör kappa b) aktivasyonu ile indüklenmektedir. Bu olaylar sonucu lökosit adezyonunda artış olup DRP’nin

gelişmesinde önemli rolü olan KRB'nin daha da hasarlanması durumu meydana gelmektedir.

2.2.2.2. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE): Uzun süren hiperglisemi durumunda biriken AGE'ler DRP patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (71,72). AGE'ler vasküler sertliği artırmak için uzun ömürlü proteinlerin çapraz bağlanmasını tetiklemektedir. AGE reseptörü ile etkileştiğinde hücre içi sinyal aktifleşerek vasküler yapı ve fonksiyonun değişmesine neden olan temel inflamatuvar ve sklerotik sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır. AGE reseptörleri (RAGE), retinal hücrelerde eksprese edilmekte olup diyabetik hastaların retinalarında up-regüle olarak düzenlenir. Bunun sonucunda oksidan ve inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu gerçekleşmektedir. AGE-RAGE ilişkisi; nörodejenerasyon, kronik inflamasyon ve diyabetik retinopati sırasında oluşan mikrovasküler disfonksiyonda önemli rol oynamaktadır (73–75). AGE'ler, RAGE'ye bağlanarak etkilerini kısmen hücre içi işlevleri etkileyerek yerine getirmektedir. AGE'ler perisitlerde, endotel hücrelerinde ve RPE'de RAGE'ye bağlı olup DRP'de retinal hasara yol açan çeşitli hücrel olayları başlatmaktadır (72,76).

2.2.2.3. Glukoz metabolizmasında polyol yolağı: Polyol (sorbitol) yolu glukoz seviyeleri kan dolaşımında yeteri kadar yükseldiğinde etkinleşmektedir. Aldoz redüktaz enzimi, glukozu osmotik olarak daha aktif olan sorbitole indirgemektedir (Şekil 2). Sorbitolün hücre içi birikimi osmotik etkilere yol açmaktadır. Ayrıca bu yolda ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'lerin) oluşumuna katkıda bulunan bir bileşiğe dönüşen fruktoz üretilmektedir. AGE'ler, DRP'nin etyopatogeneğinde rol oynamaktadırlar. Bu yolağın bir diğer etkisi ise, hücreleri oksidatif stres etkilerine karşı savunmasız bırakan aldoz redüktaz enzimi ve NADPH'nin tüketilmesi ve azalmasıdır.

Perisit kaybı ve hasarlanması DRP'de endotel hücre proliferasyonuna yol açar. Polyoller DRP'de erken dönemde perisitlerde birikmektedir. Yüksek bir aldoz redüktaz ekspresyonu olması perisitleri yüksek glukoz düzeylerine daha

duyarlı yapmaktadır. Endotel hücresi de aldóz redüktaz enzimine sahip olsa da perisitlerde daha yoğun eksprese edilmektedir. Perisit kaybı retinadaki transforme edici büyüme faktörü-beta'nın (TGF-B) azalmasına yol açar ve bunun sonucunda da TGF-B'nin endotel hücresi üzerindeki inhibitör etkisi kaybolduğundan endotel hücresinin çoğalmasına sebep olmaktadır. Deneysel olarak aldóz redüktaz inhibitörleri kullanarak hiperglisemik bir ortamda perisitlerin apoptozu önlenebilmektedir. Bunun sonucunda endotel hücre çoğalması önlenebilmektedir. Sonuç olarak perisit kaybı, diyabetik retinopatide erken bir değışiklik olup önem arz etmektedir (77).

2.2.2.4. Vazoaktif moleküller: DRP gelişiminde hiperglisemi sebebiyle biyokimyasal yolların ve vazoaktif maddelerin harekete geçerek patofizyolojide rol oynadığı bilinmektedir (8,10). Tüm bu yolak ve maddeler vasküler dolaşımda ve dokularda olduğu kadar birbirleriyle de ilişki içerisinde.

2.2.2.4.1. Vaskular Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

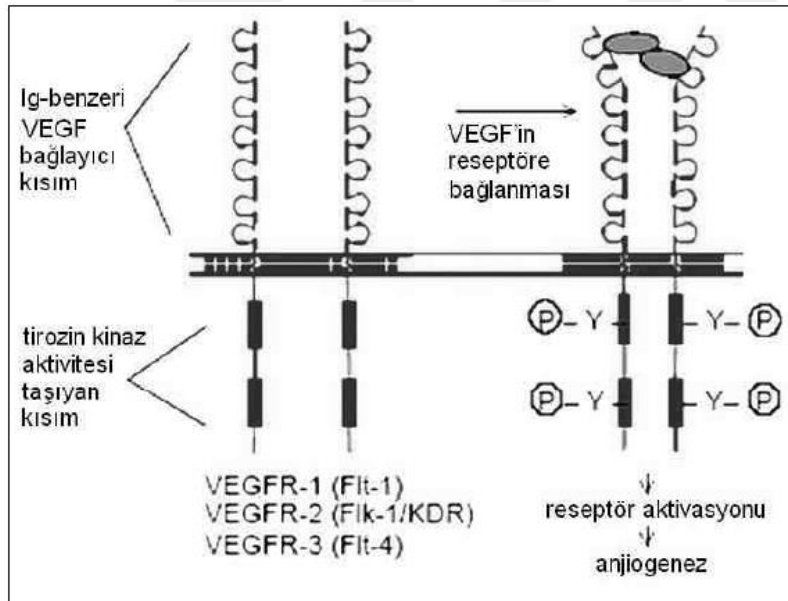
Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, oldukça korunmuş bir homodimerik glikoproteindir (78,79). İlk kez 1983'te tanımlanmış ve uzun bir süre çok güçlü permeabilite indükleyici özelliklerinden dolayı vazopermeabilite faktörü olarak adlandırılmıştır (80). Vasküler endotel hücreleri için mitojen olduğu bulunmuş olup neovaskular oküler hastalıkların patogeneğinde kritik bir rolü vardır. DRP ve retinal vasküler oklüzyon nedeniyle neovaskularizasyonu saptanan gözlerde ilk kez 1990'lı yılların ortalarında VEGF düzeyleri daha yüksek olarak saptanmıştır (12). Retina glial hücreler, retina endotel hücreleri, perisitler, retinal pigment epitelyumu, Muller hücreleri ve ganglion hücreleri hipoksi altında VEGF üretimini 30 kata kadar arttırabilmektedir (81,82). VEGF ekspresyonuna neden olan non-perfüzyonun şiddeti, anjiyogenezin şiddeti ile ilişkilidir (32). Bu sebeple VEGF, retinal neovaskularizasyon alanlarına komşu bölgelerde farklı düzeylerde tespit edilmektedir.

VEGF ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörü (PGF) 1 ve 2'den oluşmaktadır (83). VEGF-A izoformları, diyabetik retinopati hastalarının retinasında ve vitreusunda yüksek düzeylerde bulunmaktadır (84). VEGF-A'nın vasküler geçirgenlik üzerindeki etkisi, Miles damar geçirgenlik testi ile değerlendirildiğinde histamininkinden 50.000 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (85). İnsan VEGF-A'sı beş farklı izoforma sahiptir: VEGF110, VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206. VEGF'nin aile üyeleri için işlevsel olduğu tespit bilinen üç tirozin kinaz reseptörü vardır (85) (Şekil 3):

-VEGF-A tarafından aktive edilen VEGF-A reseptör-1(fms like tirozin kinaz 1, FLT-1)

-VEGF-A tarafından aktive edilen VEGF-A reseptör-2 (fetal liver kinaz 1, FLK-1)

-VEGF reseptör-3 (fms like tirozin kinaz 4, FLT-4): VEGF-C, VEGF-D'ye bağlanır, ayrıca VEGF-A ve nöropilin-2 için koreseptör görevi de yapmaktadır.



Şekil 3. VEGF'nin reseptör ile ilişkisi ve mekanizmaları

(Ito F. Target therapy for cancer: anti-cancer drugs targeting growth-factor signaling molecules. Biol Pharm Bull. 2011;34(12):1773)

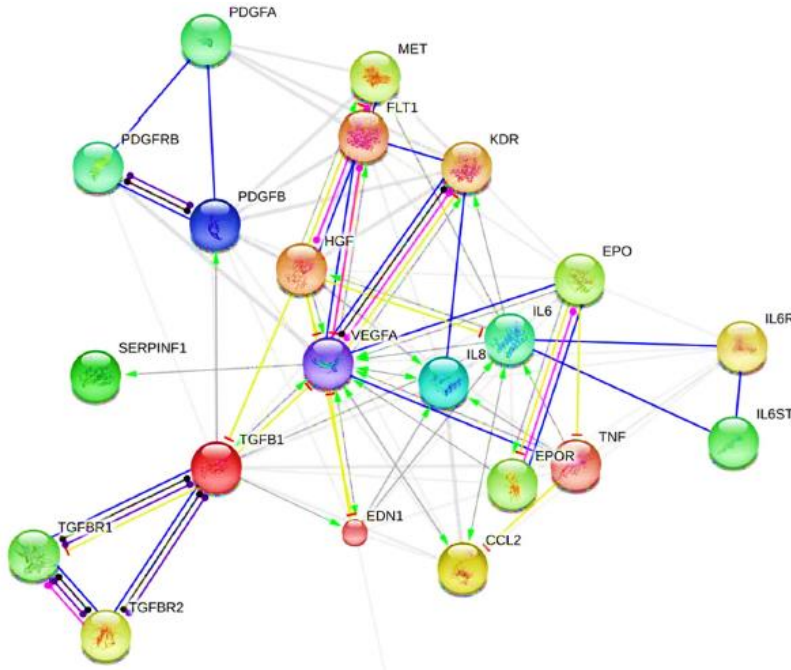
VEGF-A165 aynı zamanda patolojik oküler neovaskülarizasyona neden olan izoform olarak gözükmemektedir (86). Bununla birlikte, VEGF-A121'in de normal retinal vasküler fonksiyon için görev yaptığı öne sürülmektedir (87). Diğer

izoformların; koryokapillarisin korunması, doku homeostasisi, retinanın glial dokusunun hücre hacim regülasyonu, beyindeki nöronal gelişim gibi nöronal regülasyonda çeşitli kilit rollere sahip olduğu gösterilmektedir (88).

VEGF-B endotelial hücreler için mitojenik aktiviteye yol açmaktadır. VEGF-A ile heterodimer yapıp birleşerek onun anjiogenik etkisini artırmaktadır. VEGFR-2 ve 3 reseptörleriyle etkisini gösteren VEGF-C ve VEGF-D molekülleri, embriyonel ve postnatal dönemde lenfatik anjiogeneze rol almaktadır (89). Parapoks virus ailesinden olan Orf virusu tarafından sentezlenen VEGF-E ise vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörüne (VEGFR-2) bağlanarak anjiogenezi uyarmaktadır (89).

Diyabetik retinal neovaskülarizasyonda VEGF inhibitörleri kullanılmasının tedavide etkili olduğu gösterilmiş olup, neovaskülarizasyonun gerilemesi tedavi sonrası erken dönemde başlamakta ve neovaskülarizasyonlar ciddi anlamda gerileme göstermektedir (90). Bunun sonucunda, VEGF inhibitörleri, diyabetik retinal hastalıklar ve retinal vasküler patolojiler için son derece spesifik bir tedavi modeli olarak ortaya çıkmış ve günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır.

b. Diğer büyüme faktörleri ve sitokinler



	Post translasyonel		Aktivasyon
	Ekspresyon		İnhibisyon
	Reaksiyon		Bağlanma
			Etkileşim

Şekil 4. Diyabetik retinopati patogeneğinde etkili olan büyüme faktörleri ve sitokinler arasındaki etkileşimler

(McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, Liang H, Lamoureux E, Wang JJ, Connell PP. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Complications. 2014;28:419-425.)

Şekil 4'te gösterilen moleküler yol analizinde VEGF-A, vitreusta PDR ile sürekli olarak önemli ölçüde ilişkili olduğu tespit edilen beş biyolojik belirteç tarafından aktive edilebilmektedir: TNF- α , IL-6, IL-8, eritropoetin (EPO), hepatosit büyüme faktörü (HGF). Bir biyolojik belirteç olan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), IL-8 ve TNF- α vasıtasıyla dolaylı olarak VEGF-A ile etkileşmektedir (11). Doğal bağışıklık sisteminde rol oynayan önemli ara elemanlar; IL-8, TNF- α ve MCP-1'dir (91). IL-6 ve HGF, doku hasarına tepki olan pro-inflamatuar mediatörler olarak ve ayrıca uyarılabilir bağışıklığın bastırılmasını başlatarak anti-inflamatuar mediatörler olarak ikili olarak etki etmektedir (92). DM gibi uzun süreli inflamatuvar durumlarda, hücrenin homeostazi etkilenmekte, doğuştan gelen bağışıklığın aşırı aktivasyonu inflamasyona neden olmakta ve immün cevabın bastırılmasıyla koruma sağlanmaktadır. Bu inflamatuvar belirteçler açıkça DM ile birebir ilişkili olmamasına rağmen, PDR'deki bağışıklık cevabına aracılık etmek için VEGF ile kombinasyon halinde spesifik göz tedavisi hedefleri olarak kullanılabilir.

İn vivo diyabetik retinadaki EPO'nun nöral koruyucu etkisine bağlı olarak erken DRP için yeni bir tedavi olabileceği gösterilmiştir (93). McAuley ve ark. PDR'li hastaların vitreusunda EPO'nun arttığını göstermişlerdir (11). İskemi, EPO'yu uyarır ve sonuç olarak VEGF aktive olmaktadır. EPO, VEGF üretiminin bir prekürsörüdür. Bununla birlikte EPO, hücrelerin apoptozunu önler iken mikrovasküler yapıda anjiyogenik etki göstermekte olup eritrosit çoğalmasına uyarıcı etki ederek PDR'de neovaskülarizasyona katkıda bulunmaktadır. VEGF üzerine etkileri ve PDR'de neovaskülarizasyona olan katkıları nedeniyle DRP

tedavisinde EPO modülasyonunu araştıran gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Endotelin-1 (ET-1), VEGF-A tarafından inhibe edildiği halde, yüksek düzeyde VEGF-A seviyesine sahip PDR'li gözlerin vitreusunda aşırı derece eksprese edilmesi sebebiyle ilginç bir sitokindir. Aktivasyonun büyük olasılıkla hiperglisemi veya insüline bağlı olduğu, ET-1'deki bir artışın diyabetin belirgin bir durumunu yansıttığı bildirilmektedir (94). Ayrıca ET-1, hücre proliferasyonunu uyaran bir vazokonstriktör ajandır. Bu nedenle, PDR için potansiyel bir güçlendirici aday olarak kabul edilebilmektedir.

Nitrik oksit (NO) PDR'li hastaların vitreusunda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (11). NO, ET-1 ile aynı şekilde, hiperglisemi ile aktive edilir ve bir vazodilatör olarak işlev görerek mikrovasküler yapı içindeki kan akışını etkilemektedir (94). Düşük NO düzeyleri, hücre çoğalmasını ve sağkalımı düzenleyerek, hücre homeostazını korumaktadır (95). Ancak aşırı miktarda NO ekspresyonu, retinal ve endotel hücrelerde zararlı olabilir ve hücre ölümünde artışa ve proliferasyonda bozulmaya neden olabilmektedir (95).

Trombosit kökenli büyüme faktörünün (PDGF), PDR'li hastaların vitreusunda sürekli olarak arttığı gösterilmiştir (11). PDGF'nin, PDR'nin klinik bir özelliği olan neovaskülarizasyonda etken olduğu düşünülmektedir. Bir araştırmada, anti-VEGF ve anti-PDGF'nin sinerjik kombinasyonunun, tek başına anti-VEGF'den daha düşük PDR cevabını ortaya koyduğu gösterilmiştir (96). Bu da anti-PDGF'nin gelecekte PDR'nin terapötik tedavisinde anti-VEGF ile kullanılabileceğini düşündürmektedir.

PDR hastaların vitreusunda yüksek TNF- α düzeyleri bildirilmiştir (11). TNF- α 'da gözlenen bu yükseklik, diyabetik durumun yansımasına atfedilmiştir. Kronik hiperglisemiye yanıt olarak, PDR'nin anjiyogenezis ve neovaskülarizasyon gibi klinik özelliklerine katkı sağladığı öne sürülen erken inflamatuvar bir belirteç olduğu düşünülmektedir (97). Bu sebeple, TNF- α 'nın düşürülmesine yönelik

terapötik hedeflerin olması, PDR için yararlı olabilecektir. DRP ile ilgili in vivo modelde, koruyucu terapötik değeri gösteren adenosin kinaz inhibitörüne yanıt olarak retinada TNF- α 'nın azaldığı gösterilmiştir (98).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF), epitelyal ve mezenşimal nöroektodermal hücrelerin diferansiasyonunda, büyüme ve rejenerasyonunda görev alan, ayrıca DRP ve diğer neovasküler olaylarda rol oynadığı öne sürülen güçlü bir endotel hücre mitojeni ajandır (99). Vasküler endotel çoğalmasında VEGF'ye benzer etki göstermektedir. Göz gelişimi sırasında retina pigment epiteli (RPE) gelen FGF sinyalinin olmaması durumunda, VEGF üretiminden sorumlu olan mikrogliaların yokluğu dahil olmak üzere koroid anjiyogenezisi ciddi olarak etkilenmektedir (100). Retinal iskemi ve bunun sonucunda endotelial hasarlanma olduğunda FGF salındığı bilinmektedir (101). FGF, hasara uğramış RPE hücrelerinden sekrete edilmektedir (102,103). FGF sinyali dolaylı yoldan VEGF üretimini de etkilemektedir (102). Dobesilat (2,5-dihidroksifenil sülfonat, DHPS), yakın zamanda, gentisik asit öncülüğünde FGF inhibitörleri ailesinin en güçlü üyesi olarak tanımlanmıştır (104). FGF inhibisyonu açısından intravitreal olarak uygulanmasının DMÖ'de faydalı sonuçlar oluşturduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir (105).

Pigment epiteli derive faktörünün (PEDF) hem PDR'li hem de DMÖ'lü hastaların vitreusunda belirgin şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (11). PEDF, var olan neovaskülarizasyonu baskılayan serin proteaz inhibitörü ailesinin bir üyesidir (106). PEDF, DRP'de vasküler neovaskülarizasyonun potansiyel bir terapötik inhibitörü olarak önerilmektedir (107). İntravitreal PEDF enjeksiyonu ile ilgili in vivo modellerde retina neovaskülarizasyonun azaldığı bildirilmiştir (108). PEDF'nin, neovaskülarizasyonu ve DMÖ'yü azaltan olumlu etkileri göz önüne alındığında, iyi bir terapötik seçenek olduğu bilinmelidir.

PDR'li hastaların vitreusunda önemli derecede artmış TGF- β düzeyleri bildirilmiştir (11). TGF- β , kan retina bariyerinde ve endotelde geçirgenliğe aracılık ederek retinada inflamatuvar ve bağışıklık yanıtı sebep olan bir

mediatörüdür. Mikrovasküler homeostazi sağlamak için TGF- β 'nin uygun seviyede olması gerekmektedir. Yüksek TGF- β seviyeleri, PDR'de görüldüğü gibi, kan retina bariyerinin ve mikrovasküler disfonksiyonunun önemli bir belirtici olabilmektedir. DM hastalarında kök hücre kullanan yeni testlerde, TGF- β 'nin inhibisyonunun vasküler iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir (109).

IL-1b, lenfosit aktivasyonunda rol oynayan ve ateşten sorumlu bir sitokindir (110). IL-1 ailesinin ana iki üyesinden (alfa ve beta) biridir. Aktif makrofajlardan proprotein olarak üretilmektedir (111). Bilinen en güçlü inflamatuvar sitokinlerden olup, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz da dahil olmak üzere çeşitli hücrel aktivitelere katıldığı bilinmektedir. Dokularda makrofajlar tarafından inflamatuvar hadiselerde üretilmesi ve yok edilmesi normal hücrel döngünün parçasıdır. Ancak sistemik dolaşımında IL-1b'nin yüksek olarak bulunması akut faz aktivasyonu ve ateş ile sonuçlanmaktadır (110). Kowluru ve ark. farelere uygulanan intravitreal IL-1b sonucunda, proapoptotik protein Bax overekspresyonu, kaspaz-3, nuclear transcription factor (NF- κ B) aktivasyonu sonucu oksidatif stresin arttığını ve DRP geliştiğini gözlemlemişlerdir (69).

Kronik ve yüksek glukoz seviyeleri, diaçilgliserol oluşumunu uyaran protein kinaz C (PKC)'yi aktive etmektedir. Hiperglisemi nedeniyle artmış serbest oksijen radikalleri, glikolitik enzim olan gliseraldehit-3 fosfat dehidrogenazın (GAPDH) aktivitesini inhibe eder. Sonuç olarak trioz fosfat yoluyla glukozdan diaçilgliserol sentezini uyaran öncü trioz fosfatın hücre içi seviyesinin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, NADPH oksidazların aktivitesini artırarak serbest oksijen radikali üretimine sebep olur ve oksidatif stres artmaktadır (112). PKC aktivasyonu sonucu, endotel hücrelerinde endotel nitrik oksit sentaz inhibisyonu engellenmekte ve vasküler düz kas hücrelerinde VEGF'nin ekspresyonu artmaktadır (113). PKC'nin hiperglisemi ile aktivasyonu, fibrozisin ana mediatörü olan TGF-B'nin ekspresyonunu da arttırmaktadır (114). PKC yolunun, ayrıca, hiperglisemiye bağlı oksidatif stres ile inflamasyonu birbirine bağlayan NF- κ B aktivasyonu ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (115).

2.2.3. Vitreoretinal arayüz

DMÖ etyopatogenezinde vitreoretinal arayüzün önemli bir rolü olduğu klinik ve anatomik bulgular aracılığıyla gösterilmiştir. PDR'nin gidişatı sırasında vitreus dekolmanının gelişmesi, klinik seyrin değişmesine neden olabilmektedir. Tam olmayan arka vitreus dekolmanı (AVD) gelişen DM hastalarında, tam AVD olan olgulara göre DMÖ gelişme riskinin yaklaşık 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (116). Fibrovasküler proliferasyonun kontraksiyonu, vitreoretinal yapışıklığın yoğun olduğu bölgelerde retinanın dekolmanına neden olmaktadır ve DRP kötüleşmektedir. Ayrıca proliferasyonun yanında tam kat retina yırtığı gelişebilir ve yırtıklı retina dekolmanının gelişimine neden olabilmektedir. PDR'de total vitreus dekolmanı gelişirse, PDR involusyonel evreye girer ve nadir de olsa mevcut neovaskülarizasyonların gerilemesine yol açabilmektedir. Bunlardan farklı olarak, epiretinal membran (ERM) gelişimi DRP ve DMÖ hastalarında tedaviyi ve görme keskinliğini etkileyebilmektedir. DMÖ hastalarında intravitreal yapılan tedavilerin ERM sebebiyle retinaya daha zor ulaştığına dair klinik tartışmalar mevcuttur. Tüm bunlardan dolayı vitreoretinal ara yüzey hastalıkları, DRP hastalarında önemli bir patolojidir ve göz ardı edilmemelidir.

2.2.4. Nöral Mekanizmalar

DRP, uzun yıllar boyunca sadece vasküler patoloji olarak değerlendirilmiş ve görmeyi etkileyen nedenlerin sadece vasküler lezyonlara bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak DRP sırasında nöroretinal bozulma mikrovasküler değişiklikler başlamadan önce gelişebilmektedir (117). Çeşitli çalışmaların sonucunda DM'nin nöronal apoptozu hızlandıran ve nöroretinal destekleyici hücrelerin aktivasyonunu değiştiren metabolizmayı olumsuz şekilde etkilediği görülmüştür (118). Bunun sonucunda, DRP'nin periferik diyabetik nöropatiye benzer şekilde retinayı etkileyen bir sensöriyel nöropati olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeple yeni potansiyel tedavi modaliteleri olarak nöroprotektif ajanların geliştirilmesi için çalışmalar yapılmakta ve nöroproteksiyona olan önem artmaktadır.

2.3. Diyabetik Makula Ödeminin Tanısı

DMÖ tanısı, kan-retina bariyerindeki bozulma sonucu ekstraselüler alanda sıvı birikiminin ve buna bağlı retinal kalınlaşmanın gösterilmesi ile konulmaktadır. Günümüzde rutinde makula ödeminin tanısında, değerlendirilmesi ve takibinde; dilate fundus muayenesi ve fotoğraflanması, fundus floresein anjiyografi (FFA), OKT ve OKT anjiyografi kullanılmaktadır.

2.3.1. Fundus Muayenesi ve Fotoğraflanması

Dilate fundus muayenesi ve renkli fundus fotoğraflaması için stereoskopik veya non-stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılmaktadır. Özellikle hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir ve muayenelerde fundus görüntüsünün kayıt altına alınması önerilmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. Diyabetik retinopati saptanan bir hastanın fundus fotoğrafı görüntüsü

2.3.2. Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

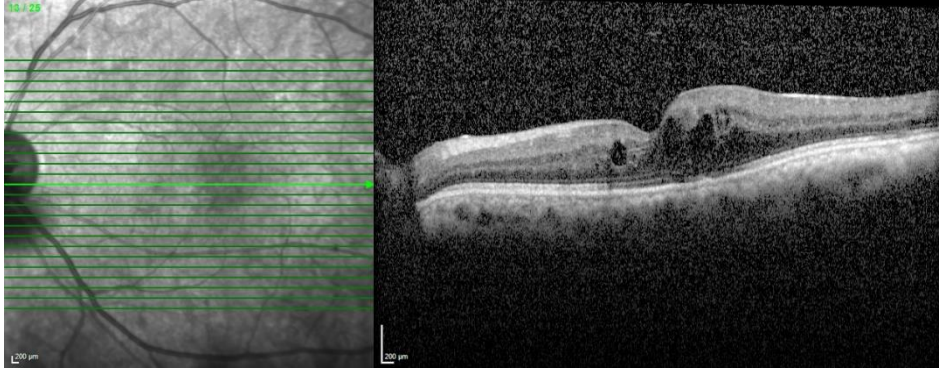
DMÖ tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemlerinden biri olan FFA oldukça yararlı bilgiler vermektedir. Sağlıklı retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının olduğu alanlar, hasarlı kan-retina bariyerini ve anormal vasküler geçirgenlik olduğunu gösterir.

Diyabetik maküler ödemde FFA’da görülebilecek ilk bulgu venlerin çevresinde gelişen iskemi sonucu oluşan mikroanevrizmalardır. Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül oluşumu ve kapiller yatakta dilatasyon meydana gelmektedir.

FFA tedavi planlaması sürecinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalı olmaktadır. FFA, retinal kapiller sızıntıyı ve kılcal non-perfüzyonu tanımlayarak kan retina bariyerinin bozulmasını göstermektedir. DMÖ tespiti dışında DRP’de iskemiye gösteren ciddi bir tanı aracıdır.

2.3.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

DMÖ ve diyabetik makülopatinin tanımlanması, tedavisinin planlanması ve takibinde en çok kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. OKT dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü yeni bir yöntemdir (Şekil 6). Bazı araştırmacılar tarafından “non-invaziv biyopsi” aracı olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 6. Diyabetik maküler ödem saptanan bir olgunun optik koherens tomografi görüntüsü

OKT'nin temel prensibi, doku tabakalarından geri yansıyan ışık ışınlarının geri dönüş zamanını ölçmektir. İnce retinal tabaka (300-500 µm) ve doku tabakalarının geri dönüş zamanı çok küçük farklılıklar nedeniyle interferometri yöntemiyle ölçülebilmektedir (119,120). Bu nedenle, OKT'de, x, y ve z yönünde göz taramak için yakın kızılötesi (820 nm) bölgede tutarlı ışın (lazer) kullanılmaktadır. Gözdeki ışın bir referans ışını ile karşılaştırılmaktadır. Ortaya çıkan parazit modeli, normal ve anormal oküler anatomiye gösteren sahte renkli görüntü olarak algılanmakta ve görüntü saptanmaktadır. (89,90). OKT sayesinde retina kalınlığı ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilebilmektedir. DMÖ'de retinada oluşan üç temel değişiklik; retinal kalınlaşma, kistoid ödem ve seröz retina dekolmanı detaylı olarak OKT sayesinde tespit edilebilmektedir. Bununla birlikte OKT, maküler patolojiyi tanımlamaya ve değerlendirmeye yardımcı olmak için bir yöntem olarak yaygın olarak kabul görmektedir (121). Makula kalınlığının nicel olarak tespiti ve foveal yapının kantitatif analizi, maküler ödemi takip etmek için keskin ve tekrarlanabilir bir yoldur.

Vitreomaküler traksiyon, koroidal neovaskülarizasyon, makula deliği ve maküler ödem gibi birçok retinal hastalığın teşhis ve tedavisinde OKT klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. Retinal kalınlık değişikliklerine karşı çok hassas olup DMÖ hastalarında maküler kalınlığı takip etmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, OKT iç ve dış retina tabakası kaybını, elipsoid zon

hasarlanmalarını da ortaya koymaktadır. Günümüzde DRP'nin ve DMÖ'nün prognozunu kötü etkileyen ve tedavi sonrası sonuç görme keskinliğinin düşük kalmasına sebep olan bir biyobelirteç olan iç katmanlardaki disorganizasyon (DRIL), OKT sayesinde tespit edilebilmektedir (122,123). Benzer olarak hiperreflektif noktalar da sadece OKT ile tespit edilebilmektedir (124).

Son zamanlarda yüksek çözünürlüklü (HD), fournier domain (FD), spektral domain (SD) ve polarizasyon duyarlı (PS), swept source (SS) yöntemleri OKT görüntüleme cihazının hassasiyetini ve hızını arttırmak için geliştirilmiştir (125,126). OKT teknolojisindeki gelişmelerin DMÖ tanı ve takibini olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir.

OKT ile retinanın iç ve dış segmentlerinden yüksek çözünürlükte görüntü alınabilmekte ve kalınlık haritaları çıkarılabilmektedir. Farklı OKT sistemleri ile farklı kalınlık haritaları çıkarılabilmekle beraber genellikle maküler bölge ve optik sinir başı seçilmektedir. Retina sinir lifi (RNFL) kalınlığı, glokom gibi retinanın sinir lifi yapısını etkileyen hastalıklardan etkilenmekte olup bu konuyla ilgili RNFL segmentasyon haritası kullanılarak yapılmış birçok çalışma literatürde bulunmaktadır (127,128). DRP ve DMÖ'de ise diyabetik ödem neredeyse bütün katmanları etkileyebildiği için retinanın histolojik olarak segmente olabilen bütün katmanlarının incelenmesi olasıdır. ETDRS'nin tanı ve takip standardizasyonu amacıyla makulada belirlediği 3 konsantrik halka, 9 maküler sektör belirlenmiştir (Şekil 7). Bu makula bölgesi üç boyutlu olarak OKT kesitleri birleştirilerek elde edilmekte ve retinanın katmanları daha ayrıntılı analiz edilebilmektedir (129). Farklı OKT cihazlarının farklı segmentasyon programında değişik sayıda katman veya katman birleşimleri elde edilebilmektedir. Heidelberg SD-OKT cihazında kullanılan katman analizi şekil 8'de gösterilmektedir. Aynı cihazda yapılan tam otomatik segmentasyon analizinde elde edilen katmanlar şöyledir:

RNFL: Retina sinir lifi tabakası olarak kabul edilmektedir. Sinir lifi tabakası ve ganglion sinir aksonlarını içermektedir.

GCL: Ganglion sinir tabakası olarak kabul edilmektedir. Ganglion hücre gövdelerini içerir.

IPL: İç pleksiform tabaka olarak kabul edilmektedir. Bipolar hücre aksonlarıyla ganglion hücre dentritleri arası sinaptik bağlantıları içerir.

INL: İç nükleer tabaka olarak kabul edilmektedir. Bipolar hücre gövdeleriyle horizontal, amakrin, Müller hücrelerini içerir.

OPL: Dış pleksiform tabaka olarak kabul edilmektedir. Fotoreseptör hücreler ile iç nükleer tabakadaki hücreler arası sinaptik bağlantıları içerir.

ONL: Dış nükleer tabaka olarak kabul edilmektedir. Rod ve koni hücre gövdeleri, eksternal limitan membran ile fotoreseptörler arası bağlantıları, fotoreseptörler ile Müller hücreleri arası bağlantıları, henle tabakasını da içermektedir.

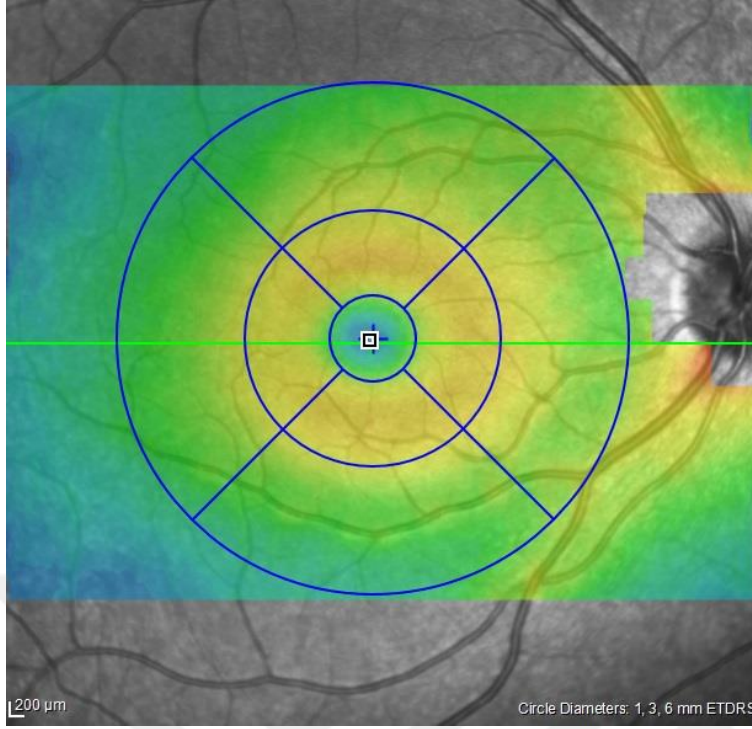
ELM: Dış limitan membran olarak kabul edilmektedir. Protein sentezi içeren sitoplazmik organelleri içerir.

Elipsoid Zon: Rod ve koni uzantılarını içermektedir. Görme fizyolojisi açısından en önemli başlangıç tabakasıdır. DRP’de dejenerasyonun görülmesi görme açısından kötü prognoz göstergesidir.

RPE: Retina pigment epiteli tabakası olarak kabul edilmektedir. Görme pigment yığınlarını içerir. Pompa fonksiyonu vardır.

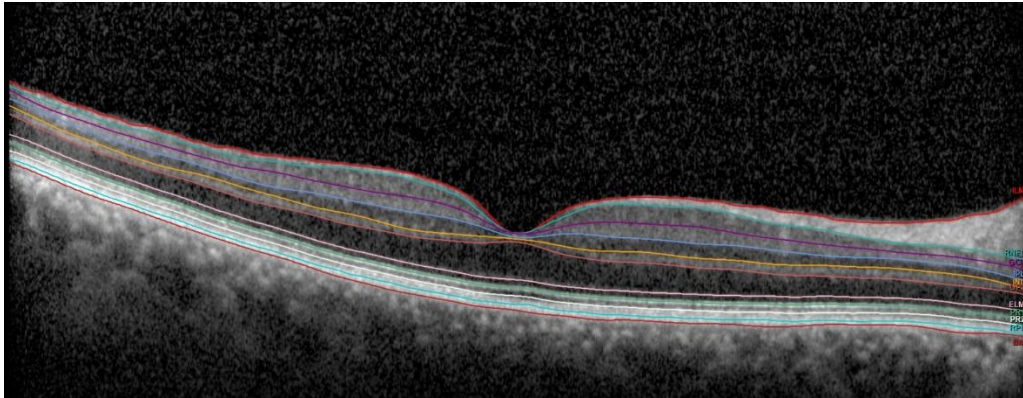
IRL (İç retinal katmanlar): İç retinal katmanların tümünün toplamıdır.

ORL (Dış retinal katmanlar): Dış retinal katmanların tümünün toplamıdır.



Şekil 7. ETDRS ile belirlenen 1, 3 ve 6 mm’lik retinal halkaların optik koherens tomografi görüntüsü

(ETDRS: Early Treatment Diabetic Rethinopathy Study)

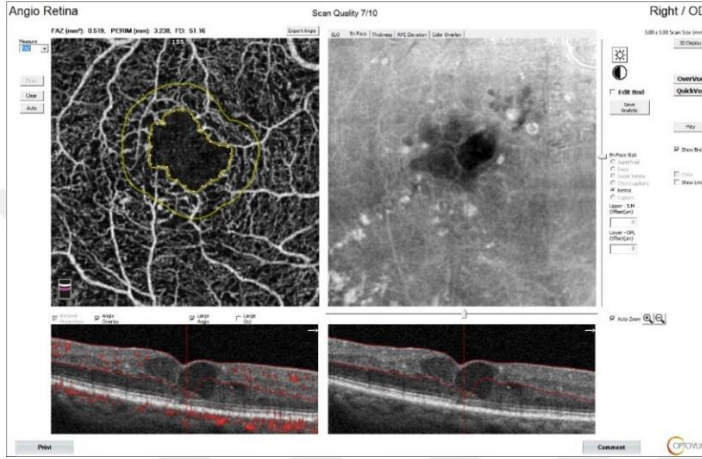


Şekil 8. Spektral domain optik koherens tomografi segmentasyon analizinde elde edilen retinal katmanların görünümü

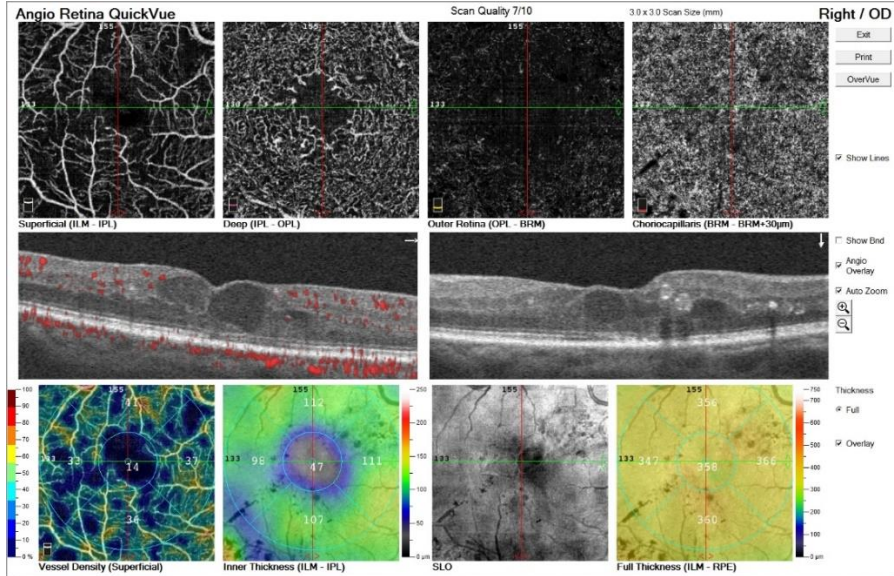
2.3.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

Optik koherens tomografi anjiyografi, DRP tanı ve takibine girmiş olan en güncel görüntüleme aracıdır. FFA gibi invaziv bir işlem gerçekleştirilmeden ve

intravenöz floresein kullanılmadan görüntüleme sağlanmaktadır. Ancak FFA ile OKTA'nın yerleri hasta takibinde birbirinden ayrıdır. Eritrositlerin damarlardaki akımını tespit ederek görüntüleme sağlaması temel prensibidir. DRP ve DMÖ'de foveal avasküler zon (FAZ) ve akım değişimleri, makuladaki iskeminin kantitatif belirlenmesi, yüzeyel ve derin kapiller pleksusların vaskülarizasyon değerlerinin değişimlerinin takip edilmesine olanak sağlamaktadır (130,131) (Şekil 9 ve 10).



Şekil 9. Optik koherens tomografi anjiyografi görüntülemesinde tespit edilen diyabetik retinopatiye bağlı foveal avasküler zon genişlemesi ve irregüleritesi



Şekil 10. Optik koherens tomografi anjiyografi görüntülemesinde tespit edilen diyabetik retinopatiye bağlı yüzeyel ve derin vasküler pleksusta mikroanevrizmalar ve artmış iskemi

2.4. Diyabetik Makula Ödeminin Sınıflandırılması

DMÖ'nün kabul görmüş olan 3 farklı klinik türü vardır:

- I. Diffüz ödem
- II. Fokal ödem
- III. Mikst tip ödem

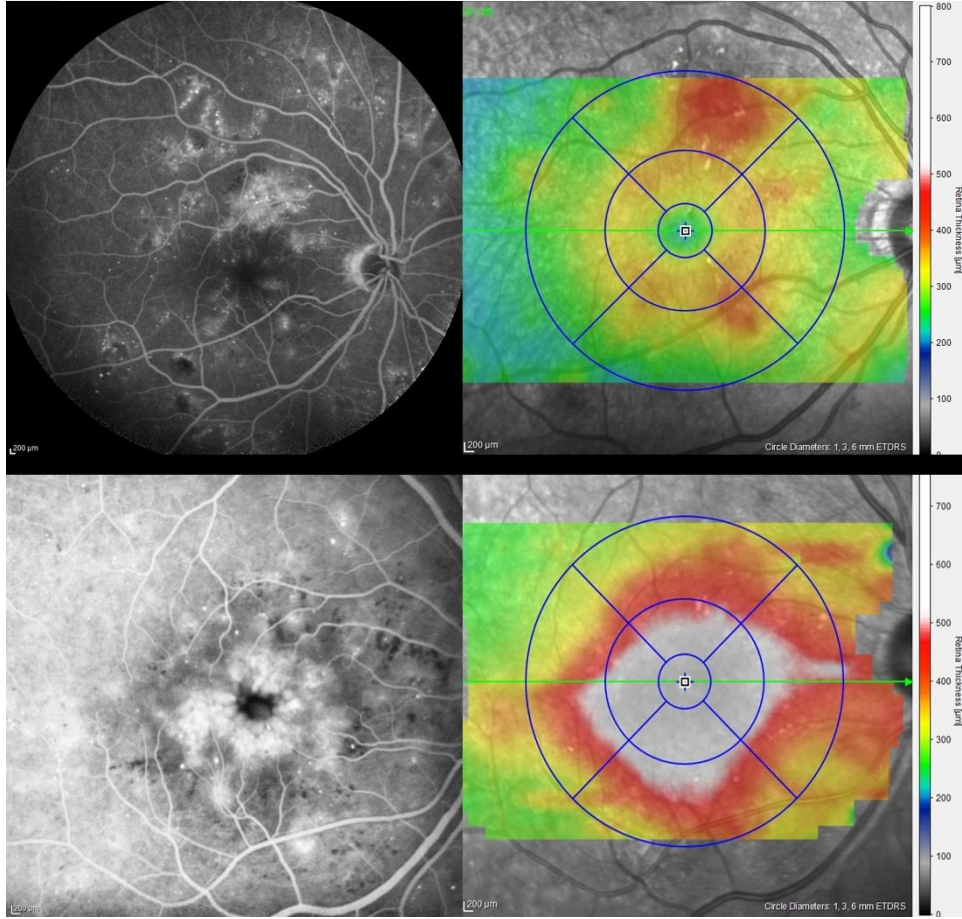
2.4.1. Fokal Diyabetik Makula Ödemi

Fokal DMÖ ilk olarak mikroanevrizmaların fokal sızıntısının sebep olduğu ödem olarak tanımlanmıştır. Mikroanevrizmaların kümeleri genellikle sert eksüdanın sirsinat halkaları ile çevrilidir (14). Fokal DMÖ dilate kapillerlerden de kaynaklanabilmektedir. Bu sızıntıların sıvı komponentlerinin zamanla rezorbe olması ile içindeki lipit ve lipoprotein türevleri retinanın iç ve dış pleksiform tabakalarında birikir ve sert eksudaları oluşturur. İç kan retina bariyeri hasarı sonucu olduğu düşünülmektedir. Sonuçta klinik olarak tanımlanacak olursa, makula merkezinden bir disk çapı (yaklaşık 1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal diyabetik makula ödemi olarak isimlendirilir.

Mikroanevrizmalardan sızan sıvı aracılığıyla lipoprotein kristalleri, retinanın dış pleksiform tabakasında birirmektedir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptör tabakasına doğru yayılım gösterebilmektedir. Ağır vakalarda retina altındaki sert eksüda birikimine bağlı fotoreseptör dejenerasyonu ve görme keskinliğinde ciddi azalma gelişebilmektedir. Bu durum foveola altına doğru uzanan sert eksüda plaklarının olduğu hastalarda, santral yerleşimli olmayan plakları bulunan hastalara göre daha ağır ve düzelmeyen görme keskinliği kaybı olmasının nedeni olabilmektedir (14).

2.4.2. Diffüz Diyabetik Makula Ödemi

Klinik olarak; makula merkezini, yani FAZ'ı da kapsayan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması diffüz DMÖ olarak tanımlanmaktadır (Şekil 11). Diffüz DMÖ, kontrolsüz ve kronik hiperglisemi, renal yetmezlik ve yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik etkenlerle yakından ilişkilidir (14). Diffüz ödem gelişimine iç kan retina bariyerindeki bozukluğun yanında, RPE bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir bozukluğun; yani dış kan retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu düşünülmektedir. Diffüz DMÖ'de sızıntıların kaynağı; retina içine yaygın olarak sızıntı yapan dilate retinal kapillerler ve İRMA'lardır.



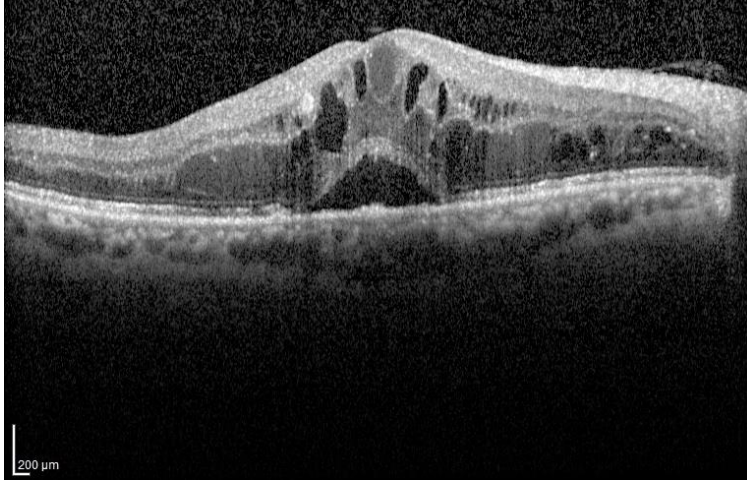
Şekil 11. Fokal (üst) ve diffüz (alt) ödem tespit edilen hastaların fundus floresein anjiyografi ve optik koherens tomografi görüntülemeleri

Sağlam kan retina bariyerinin dolaşımdaki lipoprotein ve benzeri büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi sebebiyle, sert eksuda birikintilerinin nadiren ortaya çıkması diffüz makula ödemi fokal ödemden ayırmada önemli bir durumdur. Diffüz DMÖ'nün diğer bir özelliği, makulada çoğu kez kistoid değişiklikler bulunmasıdır. Bir diğer farklı durum ise, FFA'da erken fazlarda retina kapiller yatağının görünürliğünde artış olmasıdır. FFA'da oklüde kapillerlerin yanı sıra, bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görünmektedir. Diffüz makula ödeminin spontan rezorbe olma ihtimali çok düşüktür (132).

Diffüz ve fokal DMÖ'nün birlikte ve karışık görülebildiği tablolar mikst tip ödemlerdir. Bunlara ek olarak; DMÖ hastalarında farklı ve güncel OKT bulguları da seröz makula dekolmanı ve hiperreflektif noktalardır.

Seröz Makula Dekolmanı (SMD)

Duyusal retinanın, retinal bir yırtık olmadan dekole olması iyi bilinen bir klinik fenomendir. Retina veya koroid dolaşımındaki sıvının subretinal boşluğa sızması ve sıvının dışarı atılması için çalışan mekanizmanın yetersiz gelmesi durumunda ortaya çıkabilmektedir (Şekil 12). Bunlar gibi dekolmanlara seröz, eksüdatif veya non-regmatomatojen dekolmanlar denir, ve çeşitli iskemik, inflamatuvar, neoplastik ve idiyopatik durumlarda ortaya çıkmaktadır (133). Drenaj kapasitesini aşan retina veya koroid dolaşımından subretinal boşluğa sızan sıvının seröz makula dekolmanının ana mekanizması olduğu düşünülmektedir.



Şekil 12. Diyabetik maküler ödem ile birlikte seröz makula dekolmanı tespit edilen bir hastanın optik koherens tomografi görüntüsü

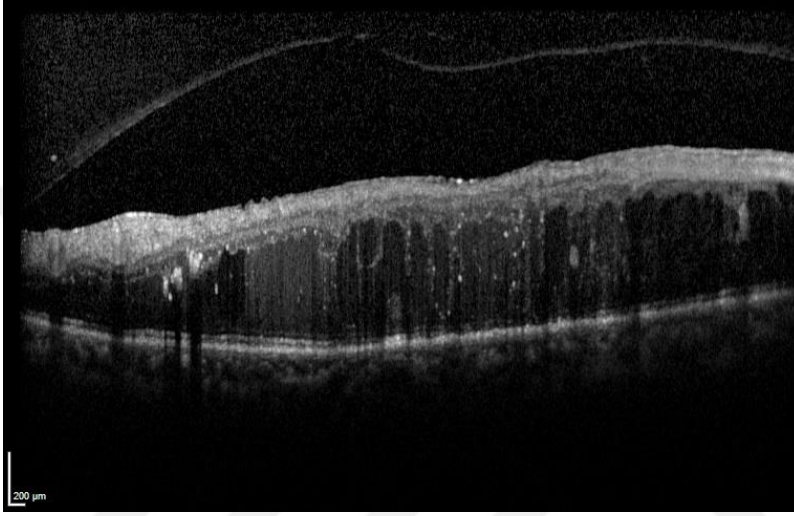
DRP’de DMÖ dışında santral retinal ven oklüzyonunda, santral seröz koryoretinopatide, retinal ven dal tıkanıklıklarında, pars planitte, yaşa bağlı makula dejenerasyonunda, polipoidal koroidal vaskülopatide, koroidal tümörlerde ve Harada hastalığında da görülebilmektedir (134,135).

Zur ve ark. DMÖ tedavisi ile ilgili yaptığı çalışmada SMD tespit edilen hastalara yapılan intravitreal deksametazon tedavisinin daha etkili olduğunu, bu sebeple SMD tespit edilen hastalarda retinal inflamasyonun daha yoğun olduğunu belirtmişlerdir. Güncel olarak yayınlanan EURETINA (Avrupa retina uzmanları derneği) DMÖ tedavi rehberinde de SMD tespit edilen hastalarda intravitreal steroidlerin, intravitreal Anti-VEGF tedaviden daha etkili olduğu belirtilmiştir (136). Bu sebeplerden SMD’nin bir inflamatuvar biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür.

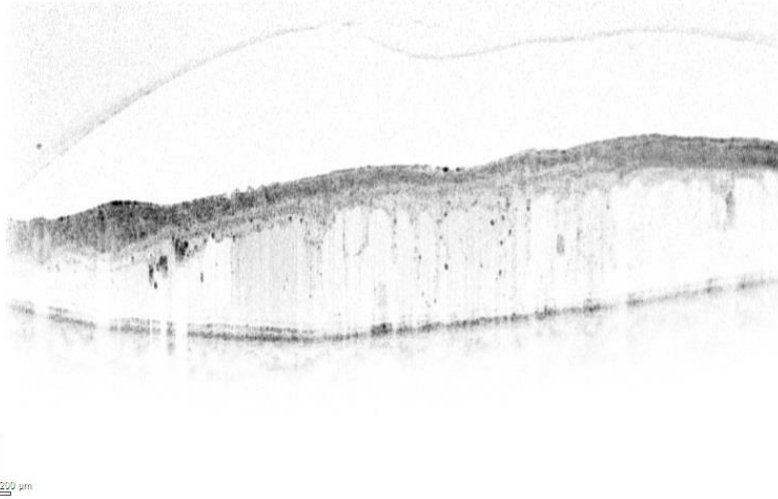
Hiperreflektif Nokta (HRN)

HRN, boyutu $\leq 30 \mu\text{m}$ olan, sinir lifi tabakasına benzer yansıtma özelliği gösteren, arka gölgesi olmayan ve en-face görüntüsünde gösterilemeyen oluşumlardır (124). Boyutu $>30 \mu\text{m}$, retinal pigment epiteli-Bruch kompleksi benzeri yansıtıcılık gösteren, arka gölgesi olan ve en-face görüntülemeye görülen, dış retinada olan yapılar sert eksüdaların özelliğidir. Boyutu $>30 \mu\text{m}$, iç retinada

bulunan ve arka gölgenin eşlik ettiği en-face görüntülemeye görülen yapıların ise mikroanevrizmaların varlığı ile doğrudan ilişkili olduğunu bilinmektedir. OKT dışında sert eksuda ve mikroanevrizmalar en-face görüntüleme ve fundus muayenesinde görülebilirken, HRN'ler yalnızca OKT ile tespit edilebilmektedir. Ayrıca HRN tespitinde, beyaz üstüne siyah görüntüleme, normal çekim olan siyah üstüne beyaz görüntülemeye daha üstün olarak bilinmektedir (Şekil 13 ve 14).



Şekil 13. Rutin olarak kullanılan siyah üstüne beyaz optik koherens tomografi görüntülemesi ile hiperreflektif noktaların tespiti



Şekil 14. Önerilen yöntem olan beyaz üstüne siyah optik koherens tomografi görüntülemesi ile hiperreflektif noktaların tespiti

HRN'leri ilk olarak Coscas ve ark. tanımlamışlardır (137). HRN, hiperreflektif odaklar ve hiperreflektif lekeler olarak da isimlendirilebilmektedirler. Günümüzde HRN'lerin mikrogliyal aktivasyon olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte sert eksuda öncülü, dejenere fotoreseptör hücreler, içe göç eden RPE hücreleri ve retinal damarlar (mikroanevrizmaların varyantı) olduğu konusunda fikirler de ortaya atılmıştır (124,137–141). İnflamatuvar biyobelirteç olup olmadığı günümüzde hala tartışmalıdır.

Sağlıklı insan retinasında da iç retinal katmanlarda gözlemlenebilmektedir. DM hastalarında hiperglisemi ile aktiflenen mikrogliyal hücreler inflamatuvar yanıt oluşturup kümelenip dış retinal katmanlara göç edebilmektedirler (141). DRP'de, daha önce hayvanlar ve otopsi sonrası gözler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda ciddi retinal mikrogliya aktivasyonu saptanmıştır. OKT, diğer retinal hastalıklarda bildirildiği gibi, aktive olmuş mikrogliyal hücrelerin agregatlarına karşılık gelebilecek yansıtma özelliklerini (hiperreflektif noktalar) göstermektedir. OKT'de, DRP'nin klinik ilerlemesi ile HRN sayısının artışı ile içten dışa retinal mikrogliya göçü gösterilmektedir. DRP'de HRN'lerin lokasyonu, sayısı ve varlığı sebebiyle, halen devam eden birçok çalışma mevcuttur.

2.5. DMÖ Tedavisi

DMÖ, klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesi gereken ödem olarak ETDRS'de çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır (34). Görmeyi tehdit eden bir tezahür olan DMÖ'yü tedavi etmedeki kararı/eşik değeri uluslararası olarak ortaya koymak için klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) kavramı belirlenmiştir (136). Üç kriterden oluşmaktadır ve bu kriterler tüm dünyada DMÖ tedavisinde aktif olarak uygulanmaktadır. Herhangi bir kriterin tespit edilmiş olması, DMÖ'nün tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir.

ETDRS'nin belirlediği ve EURETINA'nın da kabul edip uyguladığı KAMÖ şu şekilde tanımlanmaktadır (34,136):

1) Makula merkezinde veya makula merkezine 500 µm uzaklıkta retina kalınlaşması olması,

2) Makula merkezinde veya makula merkezine 500 µm uzaklıkta, komşu bir retina kalınlaşması alanı ile ilişkili sert eksuda görülmesi (kalınlaşma olmadan görülen sert eksudalar dahil edilmez),

3) Makula merkezine bir disk çapı uzaklıktaki alana, tamamı veya bir kısmı dahil olan en az bir disk alanı büyüklükte retina kalınlaşma sahası olması.

Günümüzde DMÖ'nün tedavisi; lazer fotokoagulasyon (LFK), farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Hastalara tedavi uygulamadan önce glisemik kontrolünün yanı sıra; sistemik hipertansiyon, hiperkolesterolemi, mikroalbuminüri, proteinüri ve hamilelik gibi diğer DRP'nin şiddetini arttırıcı ek risk faktörlerinin de kontrolü yaptırılarak DMÖ ve diğer mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi mümkün olabilmektedir.

Sıkı glisemik kontrol, DM hastaları için tedavinin temelini oluşturur. Hatta DRP başlangıcı ve progresyonu ile ilişkili en önemli risk faktörüdür. Genel olarak, Amerikan Diyabet Birliği (ADA), hipoglisemik atakları önlemek için bazen bireysel olarak ayarlanmasını uygun görse de, tüm DM hastalarına % 7'den daha düşük bir HbA1c önermektedir (142).

DRP'de sistemik kan basıncının kontrolünün önemi ve yüksek kan basıncının retinopati şiddetini arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. ADA, diyabetli çoğu hastada kan basıncının 140/90 mmHg'nın altında tutulmasını ve seçilen yüksek riskli hastalarda 130/80 mmHg'dan daha az olmasını önermektedir (143,144).

Diyabetik nefropati, DM'nin sık görülen, mikrovasküler, ciddi bir komplikasyonudur. Diyabetik retinopati Wisconsin Epidemiyolojik çalışmasında mikroalbuminüri'nin varlığı tip 1 DM'li hastalarda DRP riski ve şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (145). Mikroalbuminüri olan hastalarda, olmayanlara kıyasla iki kat fazla DRP riski bulunmuştur. Böbrek durumunun kötüleştiği hastalar DRP ilerleme riski nedeniyle yakından izlenmeli ve diyabetik nefropatinin uygun izlemi ve bakımı önemsenmelidir. ADA, artmış

idrar albümin atılımı (> 30 mg/gün) olan hastalarda proteinüriyi azaltmak için Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörü veya Anjiyotensin Reseptör Blokörü (ARB) ile tedaviyi önermektedir (143,144). Bu ilaçların başlandığı hastalarda DRP şiddet seviyesinde iyileşme ve iyi görsel sonuçlar görülebilmektedir.

DRP ile yüksek serum lipit ilişkisi olduğunu tutarlı bir şekilde destekleyen çalışmalar mevcuttur (146). Yüksek kan lipit seviyesi olan hastalarda DRP şiddeti ve görsel prognoz daha kötü olmaktadır.

Gebelikte, DRP'nin ilerlemesi daha şiddetlidir. Kötü glisemik kontrol olan gebelerde çok hızlı DRP gelişimi görülmektedir. Özellikle gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkabilen DRP'nin hızlı bir şekilde kötüleşebilmesi göz önüne alındığında, görme kaybı tehdidi altında olan kişileri (şiddetli NPDR veya PDR gibi) hamile kalmadan önce veya erken gebelik aylarında agresif olarak tedavi etmek gerekebilmektedir.

2.5.1. Lazer Fotokoagulasyon

Diyabetik Retinopati Çalışma (DRS) grubu, yüksek riskli PDR'li gözlerin altın standart tedavisi olarak 1970'lerde PRP'yi önermiştir (147). PRP'nin yüksek riskli PDR'li gözlerde ciddi görme kaybı riskini %50'den fazla azalttığı bulunmuştur. ETDRS ise DRP'nin geç evrelerine kadar PRP'nin uzatılmasının, ciddi görme kaybına etkisini analiz etti (148). Sonuç olarak, ETDRS, hafif ve orta derecede NPDR'li gözler için lazer tedavisi önermedi. Bununla birlikte, ciddi NPDR veya erken PDR olan hastalar için, yüksek riskli PDR'ye hızlı ilerleme riski yüksekse PRP'yi düşünmenin mantıklı olabileceği sonucunu bildirdi. Buna ek olarak, erken PRP'nin, tip 2 diyabetli ve şiddetli NPDR'li hastalarda ileri görme kaybını veya vitrektomiye önlemede yararlı olabileceği sonucunu bildirdiler.

DMÖ tedavisi için fokal veya grid lazer ETDRS tarafından altın standart tedavi olarak 80'li yıllarda tanımlanmıştır (149). LFK tedavisi başlıca fokal ve grid lazer olarak uygulanmaktadır. ETDRS hafif ve orta derece NPDR'de sızdıran mikroanevrizmaların direkt fokal LFK tedavisini; diffüz makula ödemi ve nonperfüze kalın retinada grid LFK tedavisini; şiddetli NPDR ve PDR'de ise kombine scatter ile birlikte fokal lazer tedavisini önermektedir. DRCR.net protokol A'da daha önceden tedavi almamış 263 DMÖ hastası üzerinde, modifiye direkt fokal/grid lazerin etkisi gösterildi (150). Ayrıca potansiyel olarak daha hafif ama daha yoğun-yaygın bir teknik olan hafif makular grid lazer (MMG) tekniği ile karşılaştırdı ve MMG tekniğinin, fokal/grid lazer tekniğine göre, OKT ile ölçülen retinal kalınlaşma ve hacim üzerine daha az etkisinin olduğu bildirildi.

Fokal LFK tedavisinde makula merkezinden genellikle 1500-3000 µm mesafe içerisinde sızıntı gösteren ve retina kalınlaşmasına neden olan mikroanevrizmalar ile retinal kabarıklık alanlarına, 50-100 µm çapındaki spot büyüklüğünde ve 0,1 sn süreyle lazer uygulanmaktadır (149). Doğrudan mikroanevrizmalara uygulandığında lezyon beyazlaşmaya ya da kararana kadar; retina kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif beyazlaşacak şekilde uygulanmaktadır. Eğer makula merkezinden yaklaşık 300-500 µm mesafede ödeme yol açan mikroanevrizmalar varsa, etraftaki kapiller ağa zarar verilmeksizin bu mikroanevrizmalar çok düşük seviyede enerji kullanılarak tek tek yakılabilmektedir. Tedavinin etkisi en erken 6 haftada, en geç 6 ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. FFA'da ve klinik muayenede ödemin 6 ay sonra hala devam etmesi halinde tedavinin tekrarlanması önerilmektedir.

Grid LFK tedavisi ise diffüz DMÖ'de uygulanmaktadır. Makula merkezinden 500-3000 µm mesafede, 50 µm ile başlanarak, periferde doğru 200 µm'ye kadar artan lazer spot büyüklüğünde, 0.05-0.1 sn süre ve birer spot ara ile dairesel, ızgara veya at nalı gibi değişik şablonlarda atış yapılması önerilmektedir (149). Grid LFK ile birlikte fokal sızıntılara da fokal tedavi yapılırsa, modifiye grid LFK tedavisi olarak isimlendirilmektedir. Tedavinin etkinliği ve ek tedavi gereksinimi için en erken 3. ayda hasta değerlendirilmelidir. Diffüz DMÖ'nün tedavisi fokal ödeme göre daha zordur ve lazer açısından altın standartlar yoktur.

Sistemik hemodinamik faktörlerin sıkı kontrolü ödemin seyrinde etkili olabilmektedir. Kistoid karakterde olan iskemik diffüz ödem lazer tedavisine genellikle dirençlidir.

Yeşil argon (514 nm), NdYAG (532 nm), kripton kırmızısı (647 nm), diyot lazer (810 nm), ayarlanabilir dye (560-640 nm) gibi farklı lazer çeşitlerinin hepsinin DRP tedavisinde etkili oldukları ve görsel rehabilitasyon açısından lazer seçiminin çok büyük etkisinin olmadığı bilinmektedir. Fakat, diyot ve argon lazerin mikropulse ve subthreshold mod uygulamaları halen güncelliğini korumaktadır. Buna ek olarak Pascal (Pattern Scan Lazer) lazer de tek bir atışla birçok lazer skarı oluşturmak üzere geliştirilmiştir.

2.5.2. Kortikosteroidler

Güçlü anti-inflamatuar ve zayıf-orta anti-anjiyogenik özelliklere sahip bir molekül sınıfı olan kortikosteroidler, DMÖ patogeneğinde rol oynayan inflammatuar süreçleri hedeflemek için 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır (151,152). VEGF ekspresyonunu azaltarak, prostaglandinlerin ve proinflammatuar sitokinlerin üretimini inhibe ederek KRB'yi daha stabil hale getirmektedirler. Aynı zamanda, hücre içi yapışma molekülünün (ICAM) ekspresyonunu azaltırlar, sıkı endotel hücresi bağlantılarının stabilize edilmesini ve vasküler geçirgenliğin azalmasını sağlamaktadırlar (153). Tüm bu etkiler, patofizyolojisinde inflamasyonun ve özellikle VEGF gibi vasküler geçirgenliği artırıcı mediyatörlerin rol oynadığı DMÖ'nün gelişimini baskılamasını sağlamaktadır.

DRCR.net Protokol B'de, monoterapi olarak intravitreal triamsinolonun, VA kaybı olan DMÖ'lü gözlerde fokal/grid LFK tedavisine göre daha düşük etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (154). Protokol B'deki (n = 693) iki yıllık primer sonuçta, lazer kolundaki EİDGK kazancı ($+1 \pm 17$ harf) steroid kollarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda intravitreal steroid kullanımının advers olaylarla, özellikle göz içi basıncının yükselmesi ve katarakt oluşumuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. İntraoküler steroidlerin,

psödo fakik, anti-VEGF ajanlara kalıcı suboptimal cevap veren veya anti-VEGF ajanlarının kullanımını engelleyen sistemik vasküler komorbiditeleri olan bazı alt gruplar için önemli bir role sahip olabileceği bu çalışmada gösterilmiştir (121).

Deksametazon intravitreal implant, yaklaşık üç aylık bir periyot boyunca vitreusa kortikosteroid salan biyolojik olarak parçalanabilir, polilaktik-ko-glikolik asit kopolimerinde mikronize deksametazon (DEX) içermektedir. 23-gauge iğne ile tek kullanımlık aplikatör sistemi kullanılarak yerleştirilmektedir (155). 2014'te ABD'de Gıda ve ilaç idaresi (FDA), MEAD çalışmasına dayanarak, psödo fakik hastalarda veya katarakt cerrahisi planlanan fakik hastalarda DMÖ için deksametazon implantını onayladı ve sonrasında da genel olarak psödo fakik ve fakik olmak üzere tüm DMÖ hastalarında implantın kullanımını onayladı (156). Yine MEAD çalışmasında, üç yılda, 0.7 mg implant alan hastaların % 22.2'sinde, tedaviyle BCVA'nın başlangıca göre ≥ 15 harf arttığı görülmüştür. Katarakt insidansı 0.7 mg grubunda %67.9 idi; 0.7 mg implant alan hastaların %59.2'sinde katarakt ameliyatı gerekti, buna karşılık sham grubunda bu oran %7 idi. İmplant grubundaki birçok katılımcıda (≥ 32) ≥ 25 mmHg GİB yükselmesi görüldü, %42'sinde GİB düşürücü ilaçlar ve %0.6'sında glokom cerrahisi gerekliliği ortaya çıktı.

İntravitreal fluosinolon asetonid implant, 0.19 mg ilaç içeren biyolojik olarak parçalanmayan bir implanttır. Cerrahi implantasyondan sonra, implant iki yıldan fazla süreyle fluosinolon salacak şekilde tasarlanmıştır. Katarakt ve oküler hipertansiyonun yüksek insidansları göz önüne alındığında, DMÖ'lü hastalar için en iyi yöntem olmadığı düşünülmektedir (157). ABD'de FDA, steroidler ile GİB artışı görülmeyen hastalar için DMÖ tedavisinde kullanımını onaylamıştır.

2.5.3. Anti-VEGF Tedavisi

VEGF, vasküler endotel hücrelerinin çoğalması ve göçünün yanı sıra vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliğin ilerlemesinde görevlidir. Yara iyileşmesi, reproduksiyon ve organ gelişimi gibi pek çok fizyolojik süreçte yer

alan vaskülogenez ve anjiyogenez sürecinde kritik bir rol oynamaktadır (31,32). VEGF patolojik neovaskülarizasyonda, özellikle solid tümörlerin ve DRP gibi görmeyi tehdit eden bazı retinal hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.

Günümüzde intravitreal anti-VEGF ajanların geliştirilmesiyle retinal vasküler hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. PRP'nin çoğunlukla görme alanı üzerindeki olumsuz etkileri, araştırmacılara DMÖ ve DRP için alternatif tedavileri düşünmelerini gerektirmiştir. DMÖ tedavisinde kullanıldığında, anti-VEGF ajanlarının çoğu vakada şiddeti azalttığı veya en azından NPDR'yi stabilize ettiği bulunmuştur, ancak anti-VEGF ajanları, eşlik eden DMÖ bulunmayan gözlerde NPDR için birinci basamak tedavisi olarak günümüzde önerilmemektedir (158). Klinik uygulamalarda, PRP'nin daha ucuz olduğu ve bazen tek bir seansta yapılabileceği unutulmamalıdır. Ancak anti-VEGF tedavisi sıklıkla aylık enjeksiyonlarla yüksek düzeyde uyum gerektirir ve endoftalmi riski taşımaktadır. DMÖ'de, anti VEGF enjeksiyonları hem DMÖ hem de DRP'yi tedavi eder ve PRP'ye olan ihtiyacı azaltabilmektedir.

2.5.3.1. VEGF aptamerleri:

ABD'de 2004'te FDA onayı alan ilk anti-VEGF, neovasküler AMD'de kullanım için onay alan pegaptanib idi. Pegaptanib, seçici olarak VEGF165 izoformuna bağlanan 28 bazlı bir ribonükleik asit aptameridir. Öncelikle patolojik retinal neovaskülarizasyon ve vasküler geçirgenlikten sorumlu olan VEGF-A 165 izoformunun heparin bağlanma alanına tercihen bağlanarak etki göstermektedir.

2.5.3.2. VEGF antikorları:

Bevacizumab ve ranibizumab, VEGF A'nın bütün izoformlarını inhibe eden rekombinant humanize monoklonal IgG1 antikordur. VEGF tuzağı olarak da adlandırılan rekombinant füzyon proteini olan Aflibercept ise hem VEGF A'yı, VEGF B'yi, ek olarak plansental büyüme faktörünü de inhibe edebilmektedir.

a. Bevacizumab:

Bevacizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarını etkili bir şekilde bağlayan ve inhibe eden tam uzunlukta (149 kDa) rekombinant, hümanize monoklonal IgG1 antikordur (90). Bevacizumab, kolon kanseri gibi metastatik malignitelerin tedavisi için onaylanmış olsa da FDA tarafından göz içi kullanımı için onaylanmamıştır. Diğer anti-VEGF ajanlara göre düşük maliyetinden ötürü DMÖ'nün tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır.

b. Ranizumab:

Ranibizumab, özellikle göz içinde kullanılmak üzere üretilen ve VEGF-A'nın tüm bilinen izoformlarını inhibe eden küçük (48 kDa) bir rekombinant humanize monoklonal IgG1 antikor parçasıdır (Fab) ve Fc kısmı içermemektedir. Küçük olması daha kısa sistemik sirkülasyona ve daha hızlı klirens uğramasına imkan sağlamaktadır (159). Ranibizumabın, bevacizumaba kıyasla VEGF'ye üç ila altı kat daha fazla afinitesi vardır. DMÖ tedavisinde intraoküler enjeksiyon için onaylanan ilk anti-VEGF ajan olmuştur. Ayrıca retinal ven tıkanıklığına sekonder maküler ödem ve yaşa bağlı makula dejenerasyonunda da onayı vardır. Ülkemizde de her üç endikasyon için ruhsatlandırılmıştır ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır.

c. Aflibercept:

Aflibercept, 115 kDa rekombinant bir füzyon protein olup VEGF tuzağı olarak isimlendirilmektedir. VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü inhibe etmektedir (160). Aflibercept, VEGF-A'ya bevacizumab ve ranibizumabdan çok daha büyük afinite ile bağlanmaktadır (160). 2014'te ABD'de FDA tarafından DMÖ için onay almıştır ve kullanılmaktadır.

2.5.4. Cerrahi Tedavi

PDR'de retinal kapiller tıkanıklık ve iskemi sonucunda; diskin yüzeyinden ve nonperfüzyon alanlarının arka kenarından kırılğan, kanamaya meyilli preretinal neovaskülarizasyonun büyümesi ile sonuçlanmaktadır. Vitreusun durumu, fibrovasküler proliferasyonun şiddetinde önemli bir etkindir. Tam arka vitreus dekolmanı varlığında, şiddetli, traksiyonel neovaskülarizasyon genellikle ortaya çıkmamaktadır. AVD tam olmadığında klinik tablo daha şiddetli olabilir, çünkü vitreus korteksi neovaskülarizasyonun çoğaldığı bir iskelet sağlamaktadır. İskeminin artması, büyümenin devam etmesi ile yapışık yapısal vitreus korteksi ve retina arasında sağlam ekler gelişir ve kontrast oluşturan, vitreus kanamasını tetikleyen, optik sinir / makula çekintisi yapan ve traksiyonel retina dekolmanına neden olabilen traksiyon membranları yaratmaktadır (161). Bu tür vakalarda, vitreoretinal cerrahi başlıca tedavi standardı haline gelmektedir. Makula-on iken daha erken aşamada vitrektomi yapılmanın daha faydalı olduğu da unutulmamalıdır (162).

2.5.5. DMÖ Tedavisinde Gelecekteki Tedavi Seçenekleri

DMÖ'de güvenlik ve etkililikleri için çoklu yeni ajanlar araştırılmaktadır. READ-4 çalışması, interlökin-6 inhibitörü olan tocilizumabı tek başına ve DMÖ tedavisinde kombinasyon halinde araştırmaktadır (163). Vasküler adezyon proteini-1 inhibitörünün yeni bir sınıfı olan bir başka ajan, halen bir faz 2 randomize klinik çalışmada değerlendirilmektedir (164). Kemokin yolağının kemokin CCR2 / 5 reseptör antagonisti ile inhibisyonu, DMÖ'deki inflamatuvar kaskadı bir yukarı hedefte etkilemek için potansiyel yeni bir yaklaşımdır (165). AKB-9778, çoklu hastalık koşullarında vasküler sızıntıyı ve patolojik anjiyogenezi etkili bir şekilde bloke eden, küçük molekül, Tie-2 aktive edici bir ajandır (166). İnsülin büyüme faktörü (IGF-1) inhibitörleri de DMÖ için değerlendirilmektedir. Teprotumumab intravenöz infüzyon olarak uygulanan bir IGF-1 inhibitörüdür. DMÖ'lü hastalarda, 1. evre güvenlik ve farmakodinamik bir çalışmada molekül incelenmektedir (167).

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne görme bulanıklığı şikayetleri ile başvuran ve DMÖ tanısı konulan hastalardan OKT ölçümünde HRN tespit edilen 31 hasta (grup-1), izole DMÖ tespit edilen 29 hasta (grup-2) ve herhangi bir görme bulanıklığı şikayeti olmayıp poliklinik kontrolüne gelen sadece diyabetes mellitus tanılı 28 hasta (grup-3) olmak üzere toplam 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Grup-1 ve grup-2'deki bilateral klinik anlamlı DMÖ saptanan hastaların sağ ve sol gözlerinden makula ödemi daha az olan gözü çalışmaya alındı. Grup-1'deki hastaların her iki gözünde de HRN var idi. Grup-2'deki hastaların hiçbir gözünde dikkate değer HRN yok idi. Hastalar diyabetes mellitus dışında sistemik bir hastalığa sahip değildi.

Tüm hastalara DMÖ tanısı, görsel semptomlar, göz dibi muayenesi, makulanın OKT ile incelemesi ve FFA testinde saptanan özellikleri ile konuldu. Hastaların diyabet süresi ve son 7 gün içindeki ölçülmüş olan HbA1c düzeyleri hastane bilgi ve arşiv sisteminden elde edildi.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (Toplantı Numarası: 2018/5 Karar: 2018/140). Çalışmaya alınan her hasta ile birebir görüşme yapıldı ve hastalardan imzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı. Yapılacak uygulamalar ve testler hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Etik kurul tarafından onaylanan onam belgesi beraber okundu ve çalışmadan çıkarılma kriterleri hakkında açıklamalarda bulunularak kişisel onamları alındı.

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- 1) DMÖ tanısının yeni alınmış olması,
- 2) Daha önce DMÖ nedeniyle herhangi bir tedavi alınmamış olması,
- 3) Çalışmaya alınan göze DRP nedeniyle daha önce argon lazer fotokoagülasyon işleminin uygulanmamış olması,

- 4) Grup-1 için OKT çekiminde hiperreflektif noktaların ve DMÖ'nün tespit edilmesi, grup-2 için izole DMÖ'nün tespit edilmesi, grup-3 için DRP olmadan sadece DM tanısı olması,
- 5) Diyabet tedavisi için sadece oral metformin kullanılması.

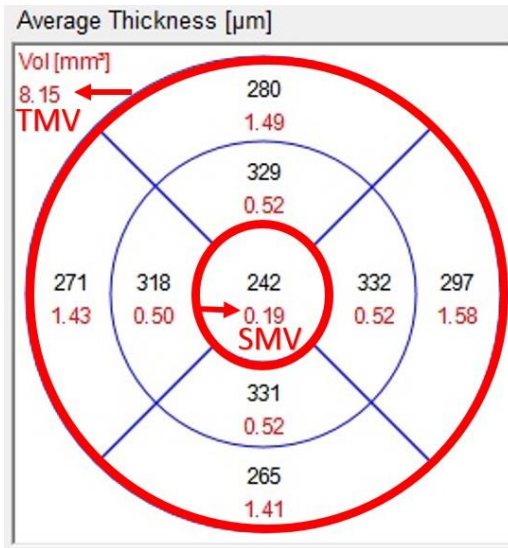
ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 1) OKT çekimini engelleyecek ön segmentte kornea veya lens üzerinde opasite bulunması,
- 2) DMÖ dışında bir retinal hastalığının olması (yaşa bağlı makula dejeneransı, hipertansif retinopati, vitreoretinal ara-yüzey hastalığı, retinal ven oklüzyonu vb.),
- 3) Arka segment cerrahisi geçirilmiş olması (herhangi bir sebebe bağlı vitreoretinal cerrahi, skleral çökertme vb.),
- 4) Daha önceden geçirilmiş veya yeni bir inflamatuvar göz patolojisinin bulunması (aktif veya geçirilmiş üveit vb.),
- 5) Diyabetes mellitus dışında sistemik hastalığının (sistemik HT, hiperlipidemi gibi) bulunması,
- 6) İnsülin kullanılması veya daha önce kullanılmış olması,
- 7) Çalışmaya dahil edilme döneminde herhangi bir enfeksiyöz hastalık (üst solunum yolu enfeksiyonu, otit, gastroenterit vs.) geçiriyor olmak,
- 8) Herhangi bir gözde seröz makula dekolmanı (subfoveal sıvı) tespit edilmesi.

DMÖ tespit edilen tüm hastaların rutin oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Görme keskinliği, ETDRS eşeli yardımı ile ölçülerek ondalık ve LogMAR değerleri kaydedildi. Biyomikroskopik muayeneden sonra aplanasyon tonometresi yardımı ile göz içi basıncı ölçülerek kaydedildi. Pupilla dilatasyonu sonrası fundus muayenesi 90 diyoptri indirekt non kontakt fundus lensi ile yapıldı. Bazal muayenelerinde renkli fundus fotoğrafıyla (Model, Zeiss, Vısucam 5000, Almanya) birlikte FFA çekimleri (Spectralis HRA + OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) yapılarak anjiyografik özellikleri değerlendirildi.

SANTRAL MAKULA KALINLIĞI, SANTRAL MAKÜLER VOLÜM, TOTAL MAKÜLER VOLÜM VE SUBFOVEAL KOROID KALINLIĞI TESPİT EDİLMESİ

OKT (Spectralis HRA + OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) görüntülemesi ile santral makula kalınlığı (SMK), santral maküler volüm (SMV) ve total maküler volüm (TMV) otomatik olarak tespit edildi ve kaydedildi (Şekil 15). Tüm OKT ölçümleri aynı araştırmacı (MCS) tarafından tüm hastalara günün aynı saatlerinde (09:00-10:00 arasında) gerçekleştirildi. Bu değerler kaydedilirken cihazın belirlediği segmentasyon hataları saptandığında, manual olarak referans çizgileri internal limitan membran ve Bruch membranı üzerine getirilerek segmentasyon hataları düzeltildi ve yeni referans çizgileri arasında kalan kalınlık cihazın otomatik merkezileştirme programı kullanıldıktan sonra ölçülerek yeni değerler esas kabul edildi. Subfoveal koroid kalınlığı (KK) ölçümü, hiperreflektif retina pigment epitelinin dış kenarı ile koroid-sklera sınırı arasında yarı otomatik olarak yapıldı. Ölçüm OKT cihazının arttırılmış derinlik görüntüleme (EDI) modu kullanılarak, hiperreflektif RPE dış kenarından koroidoskleral bileşke arasına dik bir çizgi çizilerek gerçekleştirildi. Koroid kalınlık ölçümleri aynı araştırmacı (MCS) tarafından hastaların klinik bilgileri bilinmeden yapıldı.



Şekil 15. Optik koherens tomografide tam otomatik olarak santral maküler volüm ve total maküler volüm değerlerinin belirlenmesi

SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE MUHAFAZASI

Hastaların tanı anında akut enfeksiyöz bir hastalık geçirmediği hasta ile birlikte teyit edildi. Seksen sekiz hastanın tümünden en az 8 saatlik açlıktan sonra sabah 09:00-10:00 saatleri arasında antekübital bölgeden alınan kan biyokimya tüpüne (jelli kuru tüp) konuldu. Biyokimya laboratuvarında santrifüj (Nüve, NF 1200 R, Ankara, Türkiye) edildi. Elde edilen serum örnekleri ependorflara konularak -80 °C’de laboratuvarında derin dondurucuda (-80 °C, Nuaire, Ultralow Freezer, USA) çalışılncaya kadar saklandı. Çalışma zamanından 24 saat öncesinde -80 °C’de bulunan numuneler dondurucudan alınarak +4°C’ye konuldu. Çalışma günü ise numuneler +4°C’den çıkartılarak oda ısısına getirilip yavaşça çözülmesine izin verildi.

SERUM VEGF VE FGF DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Serumda VEGF ve FGF düzeylerinin ölçümü R&D marka Human VEGF ve FGF Elisa kitleri ile yapıldı (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka Elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

SERUM TAS ÖLÇÜMÜ

Serumda TAS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka Total Antioxidant Status Assay Kiti ile yapıldı (Mega Tıp San ve Tic Ltd Sti, Sahinbey/Gaziantep/TURKEY). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar mmol Trolox Equiv./L olarak verildi.

SERUM TOS ÖLÇÜMÜ

Serumda TOS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka Total Oxidant Status Assay Kiti ile yapıldı (Mega Tıp San ve Tic Ltd Sti, Sahinbey/Gaziantep/TURKEY). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar μ mol H₂O₂ Equiv./L olarak verildi.

SERUM IL-1B DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Serumda IL-1b ölçümü eBioscience marka Human IL-1b Elisa kiti ile yapıldı (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka Elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

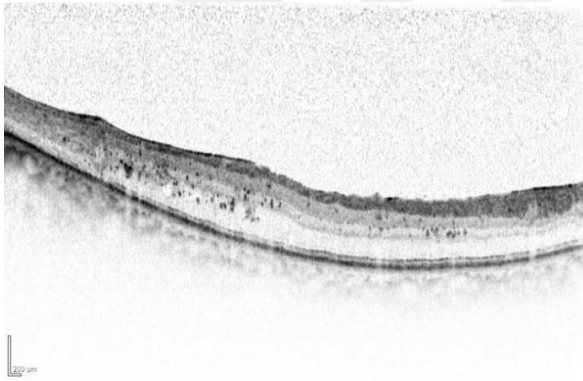
İstatistiksel açıdan değerlendirme SPSS 22.0 (Statistics Program for Social and Science) programı ile gerçekleştirildi. Çalışma verileri analiz edilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan üç bağımsız örnekleme karşılaştırmak için parametrik testlerden Anova testi ve bu örneklemelerden iki bağımsız örnekleme karşılaştırmak için parametrik post-hoc analiz testlerinden Bonferroni testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan üç bağımsız örnekleme karşılaştırmak için parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis testi ve bu örneklemelerden iki bağımsız örnekleme karşılaştırmak için parametrik olmayan testlerden post-hoc Dunn testi kullanıldı. Ayrıca parametreler arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığı için Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanılarak aralarındaki korelasyon tespit edildi.

IV. BULGULAR

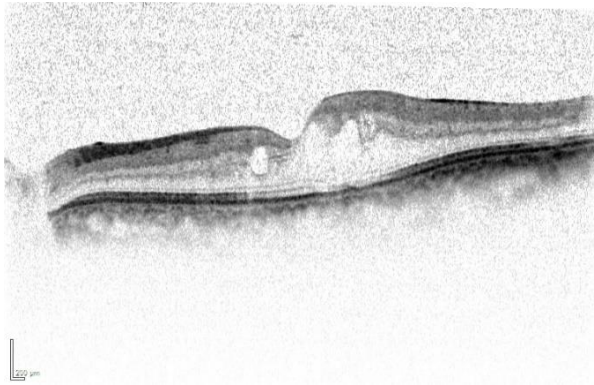
Çalışmaya üç grupta toplamda 88 hastanın 88 gözü dahil edildi. Seksen sekiz hastanın 43'ü kadın (%48,9), 45'i (%51,1) erkek idi (Tablo 1). Kadın/erkek oranı grup-1'de 15/16, grup-2'de 14/15, grup-3'te 14/14 idi ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.964$). Tüm hastaların yaş ortalaması 56.29 ± 9.23 yıl idi. Grup-1 yaş ortalaması 55.70 ± 8.57 , grup-2'nin 55.28 ± 7.52 , grup-3'ün 58.66 ± 12.05 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.397$). Gözlerin 64'ü fakik, 24'ü ise psödo-fakik idi. Tüm psödo-fakik hastalarda komplike olmamış katarakt cerrahisi öyküsü vardı ve hepsinde kapsüller bag içinde monoblok göz içi lens mevcut idi. En yakın tarihte

katarakt ameliyatı olan psö dofakik hasta, bu çalışmadan 1.5 yıl öncesinde ameliyat olmuş idi. Çalışmaya alınan gözlerin 48'i (%54,5) sağ göz, 40'ı (%45,5) sol göz idi. Tüm DMÖ'lü hastalarda NPDR mevcuttu. Grup-1'deki bütün gözlerde tüm retinada en az 100 adet HRN vardı ve çoğunluğu dış retinal katmanlara göç etmiş idi (Şekil 16). Grup-2'de hiçbir gözde dikkate değer (≤ 10) HRN yok idi ve hepsi iç retinal katmanlarda idi (Şekil 17).

Diyabet süresi; grup 1'de 18.76 ± 4.53 yıl, grup 2'de 18.18 ± 4.63 yıl ve grup 3'te 17.14 ± 4.13 yıl idi ($p=0.389$). Ortalama HbA1c değeri; grup 1'de 9.02 ± 1.02 , grup 2'de 8.51 ± 1.13 ve grup 3'te 6.91 ± 0.89 idi ($p<0.001$). Grup 1'de grup-2'ye göre ortalama HbA1c değeri daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.147$). Buna karşın, ortalama HbA1c değeri açısından grup 1-3 arasında ve grup 2-3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (her ikisi de $p<0.001$).



Şekil 16. Hiperreflektif noktalar ve diyabetik maküler ödem tespit edilen gruptaki (Grup-1) bir hastanın optik koherens tomografi görüntüsü



Şekil 17. Hiperreflektif noktalar görülmeyen, izole diyabetik maküler ödem tespit edilen gruptaki (Grup-2) bir hastanın optik koherens tomografi görüntüsü

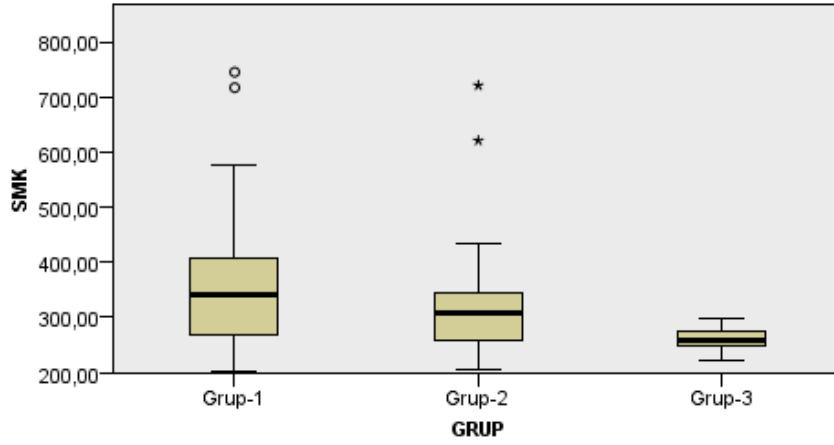
EİDGK; grup 1’de 0.74 ± 0.33 LogMAR, grup 2’de 0.69 ± 0.40 LogMAR ve grup 3’te 0.0 ± 0.0 LogMAR idi ($p<0.001$). Grup 1 ve grup 2 arasında EİDGK açısından istatistiksel anlamlı fark yok iken ($p=0.321$), grup 1-3 arasında ve grup 2-3 arasında istatistiksel anlamlı fark var idi (her ikisi için de $p<0.001$).

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik verileri

	Grup-1 (n:31)	Grup-2 (n:29)	Grup-3 (n:28)	Toplam (n:88)	p değeri
Ortalama Yaş (Yıl)	55.70 ± 8.57 (52.8-58.6)	55.28 ± 7.52 (52.4-58.2)	58.66 ± 12.05 (53.2-64.2)	56.29 ± 9.23 (54.3-58.2)	0.397
Cinsiyet (kadın/erkek)	15/16	14/15	14/14	43/45	0.964
Lateralite (sağ/sol)	17/14	16/13	15/13	48/40	0.459
Lens Durumu (Psödo fakik/fakik)	19/12	22/7	23/5	64/24	0.092
Diyabet Süresi (Yıl)	18.76 ± 4.53	18.18 ± 4.63	17.14 ± 4.13	18.17 ± 4.46	0.389
HbA1c (%)	9.02 ± 1.02	8.51 ± 1.13	6.91 ± 0.89	8.31 ± 1.31	<0.001
EİDGK (LogMAR)	0.74 ± 0.33	0.69 ± 0.40	0.0 ± 0.0	0.49 ± 0.26	<0.001
p değeri: üç grup arasındaki istatistiksel olarak karşılaştırma sonuçları EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği Ortalama yaş: ortalama $\pm$ standart sapma, (%95 güven aralığında alt ve üst sınır)					

SANTRAL MAKULA KALINLIĞI DEĞERLERİ

OKT cihazı ile elde edilen SMK ortalama değerleri; grup-1'de $354.84 \pm 124.08 \mu\text{m}$, grup-2'de $328.39 \pm 112.41 \mu\text{m}$ ve grup-3'te $262.00 \pm 19.54 \mu\text{m}$ idi ($p=0.002$) (Şekil 18) (Tablo 2). Grup-1 ve grup-2'de ortalama SMK grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla $p=0.002$ ve $p=0.037$). Grup-1 ve grup-2 karşılaştırıldığında ise SMK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$).



Şekil 18. Santral makula kalınlığının gruplar arası dağılımı

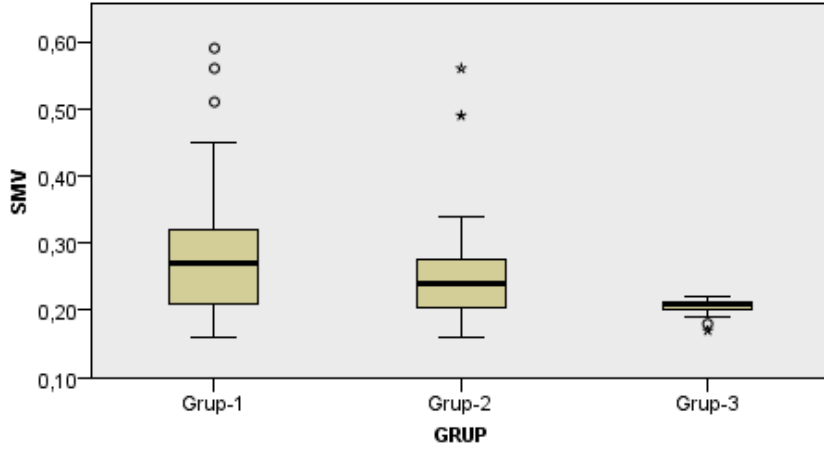
(SMK: μm , santral makula kalınlığı)

Tablo 2. Santral makula kalınlığı değerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup-1 (n:31)	Grup-2 (n:29)	Grup-3 (n:28)	p değeri	
SMK (µm)	354.84 ± 124.08 (313.5-396.2)	328.39 ± 112.41 (284.8-371.9)	262.00 ± 19.54 (253.1-270.9)	0.002*	
				Grup 1-2	1.000+
				Grup 1-3	0.002+
				Grup 2-3	0.037+
SMK: Santral makula kalınlığı, ortalama ± standart sapma, (%95 güven aralığında alt ve üst sınır)					
*Kruskal Wallis Testi ile üç grubun karşılaştırılması					
+Post-hoc Dunn Testi analizi ile ikili grup karşılaştırılması					

SANTRAL MAKÜLER VOLÜM DEĞERLERİ

OKT cihazı ile elde edilen SMV ortalama değerleri; grup-1’de 0.28 ± 0.10 mm³, grup-2’de 0.25 ± 0.09 mm³ ve grup-3’te 0.20 ± 0.01 mm³ idi (p=0.001) (Şekil 19) (Tablo 3). Grup-1 ve grup-2’de ortalama SMV grup-3’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla p=0.001 ve p=0.030). Grup-1 ve grup-2 karşılaştırıldığında SMV açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.862).



Şekil 19. Santral maküler volümün gruplar arası dağılımı

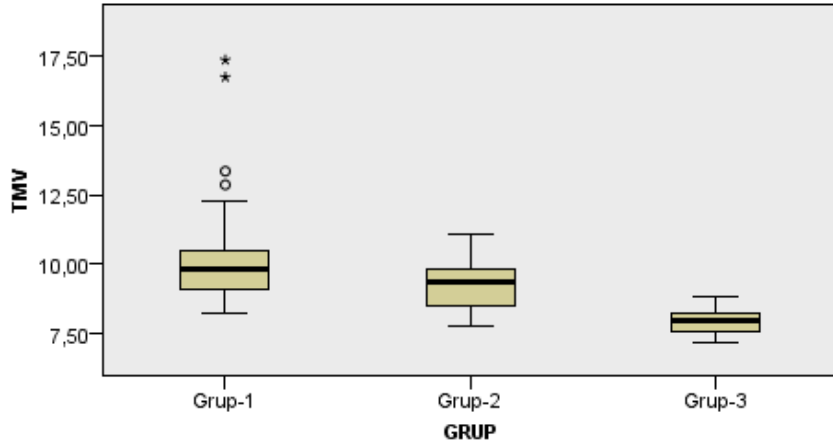
(SMV: mm³, santral maküler volüm)

Tablo 3. Santral maküler volüm değerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup-1 (n:31)	Grup-2 (n:29)	Grup-3 (n:28)	p değeri	
SMV (mm ³)	0.28 ± 0.10 (0.25-0.32)	0.25 ± 0.09 (0.22-0.29)	0.20 ± 0.01 (0.19-0.20)	0.001*	
				Grup 1-2	0.862+
				Grup 1-3	0.001+
				Grup 2-3	0.030+
SMV: Santral maküler volüm, ortalama ± standart sapma, (%95 güven aralığında alt ve üst sınır)					
*Kruskal Wallis Testi ile üç grubun karşılaştırılması					
+Post-hoc Dunn Testi analizi ile ikili grup karşılaştırılması					

TOTAL MAKÜLER VOLÜM DEĞERLERİ

OKT cihazı ile elde edilen TMV ortalama değerleri; grup-1'de $10.27 \pm 1.99 \text{ mm}^3$, grup-2'de $9.21 \pm 0.89 \text{ mm}^3$ ve grup-3'te $7.90 \pm 0.45 \text{ mm}^3$ idi ($p < 0.001$) (Şekil 20) (Tablo 4). Grup-1 ve grup-2'de ortalama TMV grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (her ikisi de $p < 0.001$). Grup-1 ve grup-2 karşılaştırıldığında TMV açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.110$).



Şekil 20. Total maküler volümün gruplar arası dağılımı

(TMV: mm^3 , total maküler volüm)

Tablo 4. Total maküler volüm değerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup-1 (n:31)	Grup-2 (n:29)	Grup-3 (n:28)	p değeri	
TMV (mm ³)	10.27 ± 1.99 (9.6-10.9)	9.21 ± 0.89 (0.22-0.29)	7.90 ± 0.45 (0.19-0.20)	<0.001*	
				Grup 1-2	0.110 ⁺
				Grup 1-3	<0.001 ⁺
				Grup 2-3	<0.001 ⁺

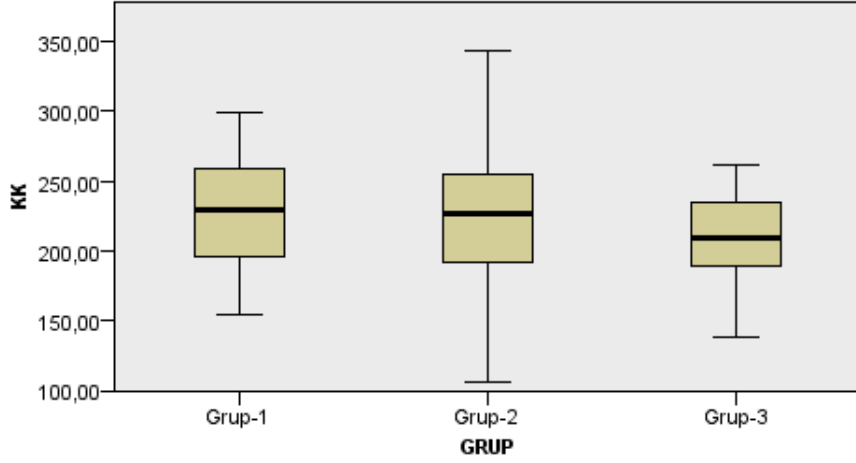
TMV: Total maküler volüm, ortalama ± standart sapma, (%95 güven aralığında alt ve üst sınır)

*Kruskal Wallis Testi ile üç grubun karşılaştırılması

⁺Post-hoc Dunn Testi analizi ile ikili grup karşılaştırılması

SUBFOVEAL KORÖİD KALINLIĞI DEĞERLERİ

OKT cihazı ile elde edilen KK ortalama değerleri; grup-1'de $226.46 \pm 38.24 \mu\text{m}$, grup-2'de $221.79 \pm 54.96 \mu\text{m}$ ve grup-3'te $209.71 \pm 31.39 \mu\text{m}$ idi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.364$) (Şekil 21) (Tablo 5).



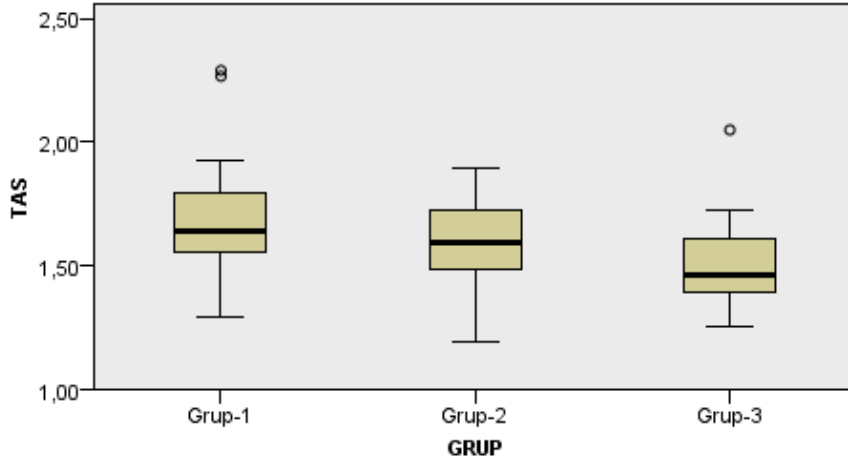
Şekil 21. Subfoveal koroid kalınlığının gruplar arası dağılımı
(KK: μm , subfoveal koroid kalınlığı)

Tablo 5. Subfoveal koroid kalınlığı değerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup-1 (n:31)	Grup-2 (n:29)	Grup-3 (n:28)	p değeri
KK (μm)	226.46 ± 38.24 (213.7-239.2)	221.79 ± 54.96 (200.5-243.1)	209.71 ± 31.39 (195.4-224.0)	0.364*
KK: Subfoveal koroid kalınlığı, ortalama $\pm$ standart sapma, (%95 güven aralığında alt ve üst sınır) *Anova Testi ile üç grubun karşılaştırılması				

TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE DEĞERLERİ

TAS ortalama değerleri; grup-1’de 1.68 ± 0.21 , grup-2’de 1.59 ± 0.19 ve grup-3’te 1.51 ± 0.18 mmol Trolox Equiv./L idi ($p=0.007$) (Şekil 22) (Tablo 6). Grup-1’de ortalama TAS grup-3’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p=0.006$). Grup-1 ve grup-2 karşılaştırıldığında TAS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.260$). Grup-2 ve grup-3 karşılaştırıldığında TAS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.400$).



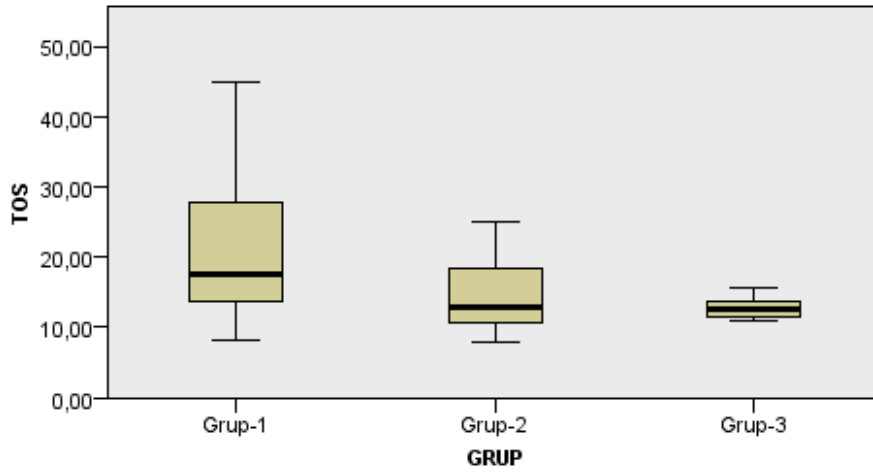
Şekil 22. Total antioksidan seviyesinin gruplar arası dağılımı
(TAS: mmol Trolox Equiv./L, total antioksidan seviye)

Tablo 6. Total antioksidan seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup-1 (n:31)	Grup-2 (n:29)	Grup-3 (n:28)	p değeri	
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	1.68 ± 0.21 (1.6-1.7)	1.59 ± 0.19 (1.5-1.7)	1.51 ± 0.18 (1.4-1.6)	0.007*	
				Grup 1-2	0.260+
				Grup 1-3	0.006+
				Grup 2-3	0.400+
TAS: Total oksidan seviye, ortalama ± standart sapma, (%95 güven aralığında alt ve üst sınır)					
*Anova Testi ile üç grubun karşılaştırılması					
+Post-hoc Bonferonni Testi analizi ile ikili grup karşılaştırılması					

TOTAL OKSİDAN SEVİYE DEĞERLERİ

TOS ortalama değerleri; grup-1’de 21.53 ± 10.71 , grup-2’de 14.48 ± 4.77 ve grup-3’te 12.78 ± 1.39 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L idi ($p=0.003$) (Şekil 23) (Tablo 7). Grup-1’de ortalama TOS grup-2 ve grup-3’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla $p=0.016$ ve $p=0.002$). Grup-2 ve grup-3 karşılaştırıldığında TOS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$).



Şekil 23. Total oksidan seviyesinin gruplar arası dağılımı

(TOS: $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, total oksidan seviye)

Tablo 7. Total oksidan seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup-1 (n:31)	Grup-2 (n:29)	Grup-3 (n:28)	p değeri	
TOS (μmol H2O2 Equiv./L)	21.53 ± 10.71 (17.9-25.1)	14.48 ± 4.77 (12.6-16.3)	12.78 ± 1.39 (12.2-13.4)	0.003*	
				Grup 1-2	0.016+
				Grup 1-3	0.002+
				Grup 2-3	1.000+

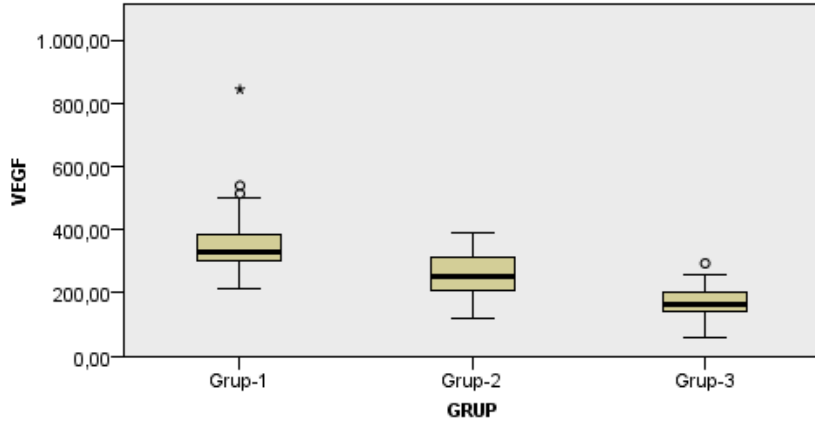
TOS: Total oksidan seviye, ortalama ± standart sapma, (%95 güven aralığında alt ve üst sınır)

*Kruskal Wallis Testi ile üç grubun karşılaştırılması

+Post-hoc Dunn Testi analizi ile ikili grup karşılaştırılması

VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ DEĞERLERİ

VEGF ortalama değerleri; grup-1'de 355.19 ± 114.60 , grup-2'de 258.86 ± 80.19 ve grup-3'te 171.70 ± 55.57 pg/ml idi ($p < 0.001$) (Şekil 24) (Tablo 8). Grup-1'de ortalama VEGF değeri grup-2 ve grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla $p = 0.004$ ve $p < 0.001$). Grup-2'de ortalama VEGF değeri grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p = 0.004$)



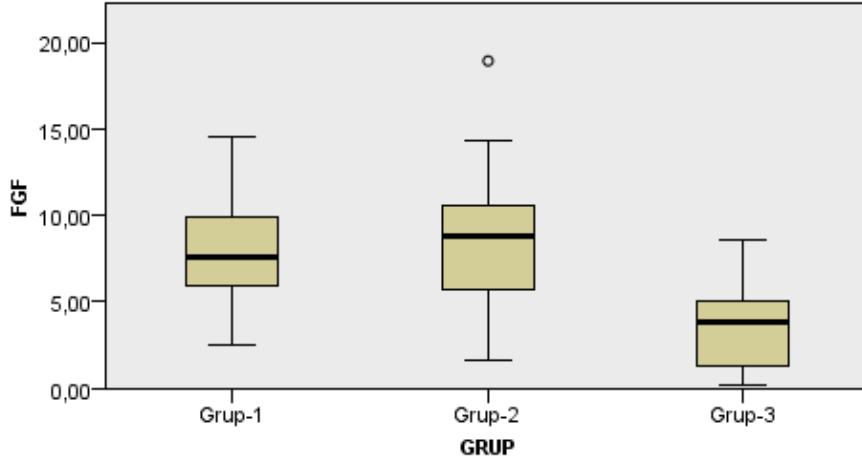
Şekil 24. Vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyesinin gruplar arası dağılımı (VEGF: pg/ml, vasküler endotelyal büyüme faktörü)

Tablo 8. Vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup-1 (n:31)	Grup-2 (n:29)	Grup-3 (n:28)	p değeri	
VEGF (pg/ml)	355.19 ± 114.60 (316.9-393.4)	258.86 ± 80.19 (227.8-289.9)	171.70 ± 55.57 (146.4-196.9)	<0.001*	
				Grup 1-2	0.004 ⁺
				Grup 1-3	<0.001 ⁺
				Grup 2-3	0.004 ⁺
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, ortalama ± standart sapma, (%95 güven aralığında alt ve üst sınır)					
*Kruskal Wallis Testi ile üç grubun karşılaştırılması					
+Post-hoc Dunn Testi analizi ile ikili grup karşılaştırılması					

FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ DEĞERLERİ

FGF ortalama değerleri; grup-1'de 7.74 ± 2.94 , grup-2'de 8.74 ± 3.84 ve grup-3'te 3.63 ± 2.24 pg/ml idi ($p < 0.001$) (Şekil 25) (Tablo 9). Grup-1 ve grup-2'de ortalama FGF grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Grup-1 ve grup-2 karşılaştırıldığında FGF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.618$).



Şekil 25. Fibroblast büyüme faktörü seviyesinin gruplar arası dağılımı
(FGF: pg/ml, fibroblast büyüme faktörü)

Tablo 9. Fibroblast büyüme faktörü seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup-1 (n:31)	Grup-2 (n:29)	Grup-3 (n:28)	p değeri	
FGF (pg/ml)	7.74 ± 2.94 (6.8-8.7)	8.74 ± 3.84 (7.2-10.2)	3.63± 2.24 (2.6-4.7)	<0.001*	
				Grup 1-2	0.618+
				Grup 1-3	<0.001+
				Grup 2-3	<0.001+

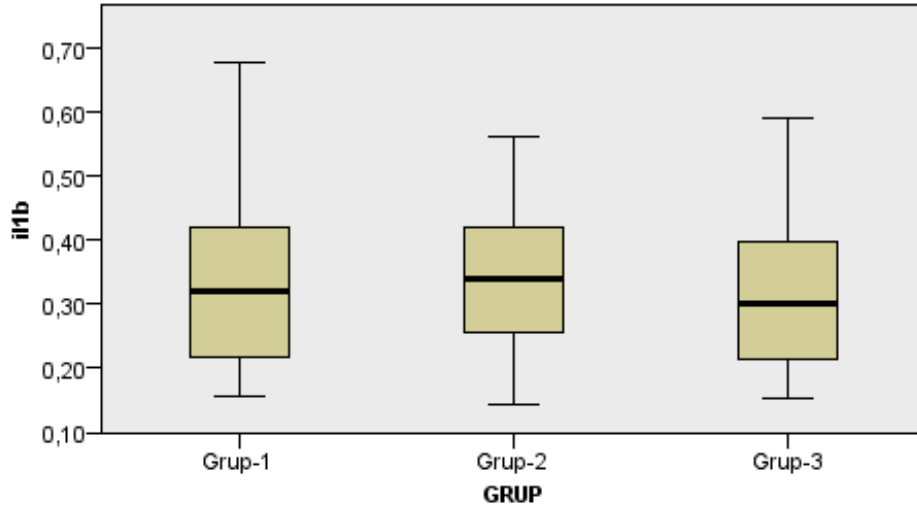
FGF: Fibroblast büyüme faktörü, ortalama ± standart sapma, (%95 güven aralığında alt ve üst sınır)

*Anova Testi ile üç grubun karşılaştırılması

+Post-hoc Bonferonni Testi analizi ile ikili grup karşılaştırılması

İTERLÖKİN-1beta DEĞERLERİ

IL-1b ortalama değerleri; grup-1’de 0.35 ± 0.13 , grup-2’de 0.34 ± 0.10 ve grup-3’te 0.32 ± 0.12 pg/ml idi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.607$) (Şekil 26) (Tablo 10).



Şekil 26. İnterlökin-1beta seviyesinin gruplar arası dağılımı
(il1b: pg/ml, İnterlökin-1beta)

Tablo 10. İnterlökin-1beta seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup-1 (n:31)	Grup-2 (n:29)	Grup-3 (n:28)	p değeri
IL-1b (pg/ml)	0.35 ± 0.13 (0.30-0.39)	0.34 ± 0.10 (0.30-0.38)	0.32 ± 0.12 (0.26-0.37)	0.607*
IL-1b: İnterlökin-1beta, ortalama $\pm$ standart sapma, (%95 güven aralığında alt ve üst sınır) *Kruskal Wallis Testi ile üç grubun karşılaştırılması				

SAPTANAN DEĞERLERİN KORELASYON ANALİZİ

Ortalama SMK ile SMV, TMV, TOS, VEGF ve FGF arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; $p<0.001$ $r=0.979$, $p<0.001$ $r=0.699$, $p=0.013$ $r=0.266$ $p=0.012$ $r=0.269$ ve $p=0.019$ $r=0.253$) (Şekil 27).

Ortalama SMV ile SMK, TMV, TOS, VEGF ve FGF arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; $p<0.001$ $r=0.979$, $p<0.001$ $r=0.711$, $p=0.015$ $r=0.262$, $p=0.020$ $r=0.251$ ve $p=0.022$ $r=0.246$).

Ortalama TMV ile SMK, SMV, TAS, TOS, VEGF ve FGF arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; $p<0.001$ $r=0.699$, $p<0.001$ $r=0.711$, $p=0.035$ $r=0.228$, $p=0.002$ $r=0.336$, $p=0.004$ $r=0.311$ ve $p=0.007$ $r=0.289$) (Şekil 28).

Ortalama TAS ile TMV ve VEGF arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; $p=0.035$ $r=0.228$, $p<0.001$ $r=0.453$).

Ortalama TOS ile SMK, SMV, TMV ve VEGF arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; $p=0.013$ $r=0.266$, $p=0.015$ $r=0.262$, $p=0.002$ $r=0.336$ ve $p<0.001$ $r=0.371$).

Ortalama VEGF ile SMK, SMV, TMV, TAS, TOS, FGF ve HbA1c arasında ise pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; $p=0.012$ $r=0.269$, $p=0.020$ $r=0.251$, $p=0.004$ $r=0.311$, $p<0.001$ $r=0.453$, $p<0.001$ $r=0.371$, $p<0.001$ $r=0.343$ ve $p=0.001$ $r=0.340$) (Şekil 28).

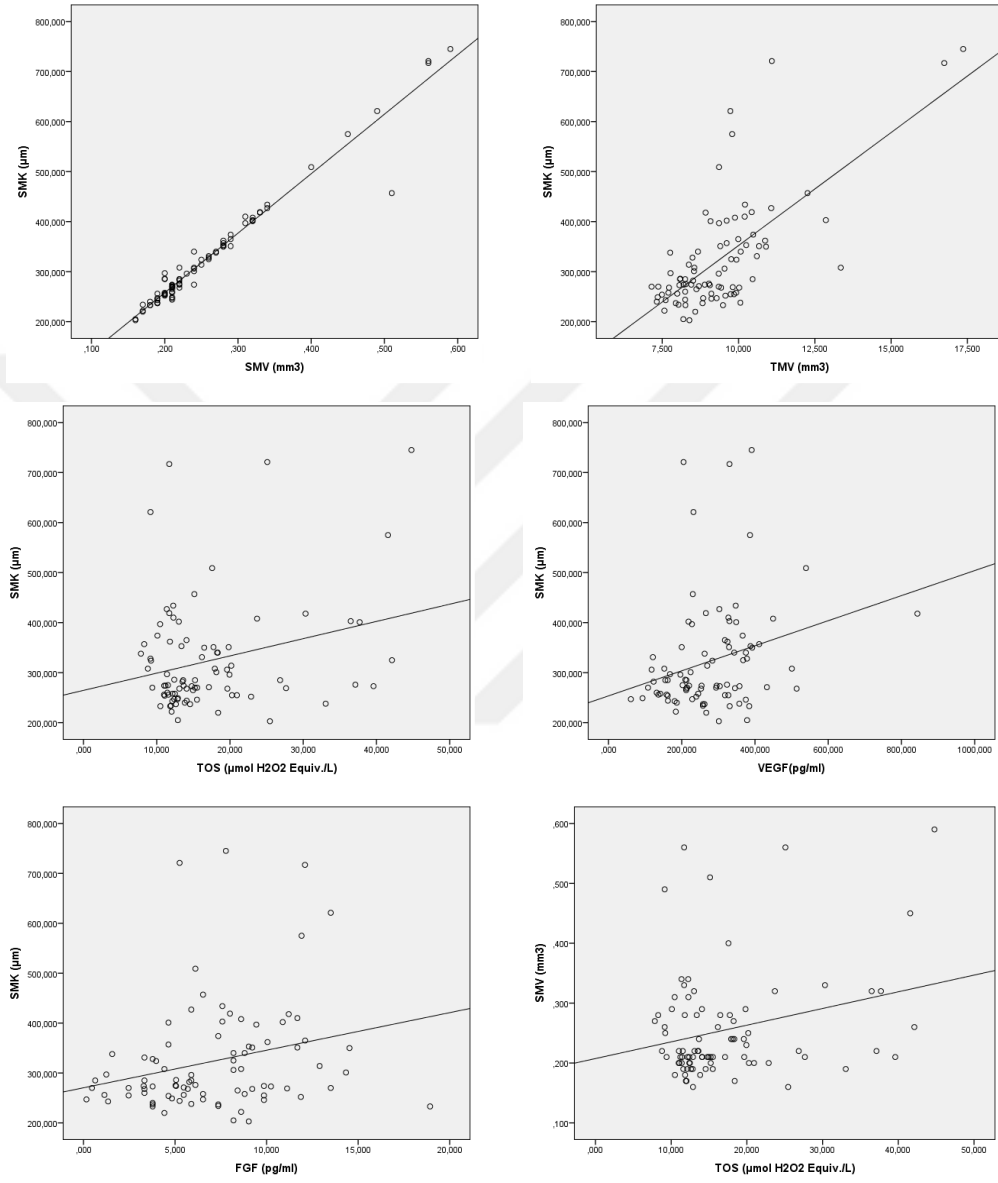
Ortalama FGF ile SMK, SMV, TMV, VEGF ve HbA1c arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; $p=0.019$ $r=0.253$, $p=0.022$ $r=0.246$, $p=0.007$ $r=0.289$, $p=0.001$ $r=0.343$ ve $p=0.001$ $r=0.350$).

Ortalama KK ile herhangi bir parametre arasında korelasyon saptanmadı.

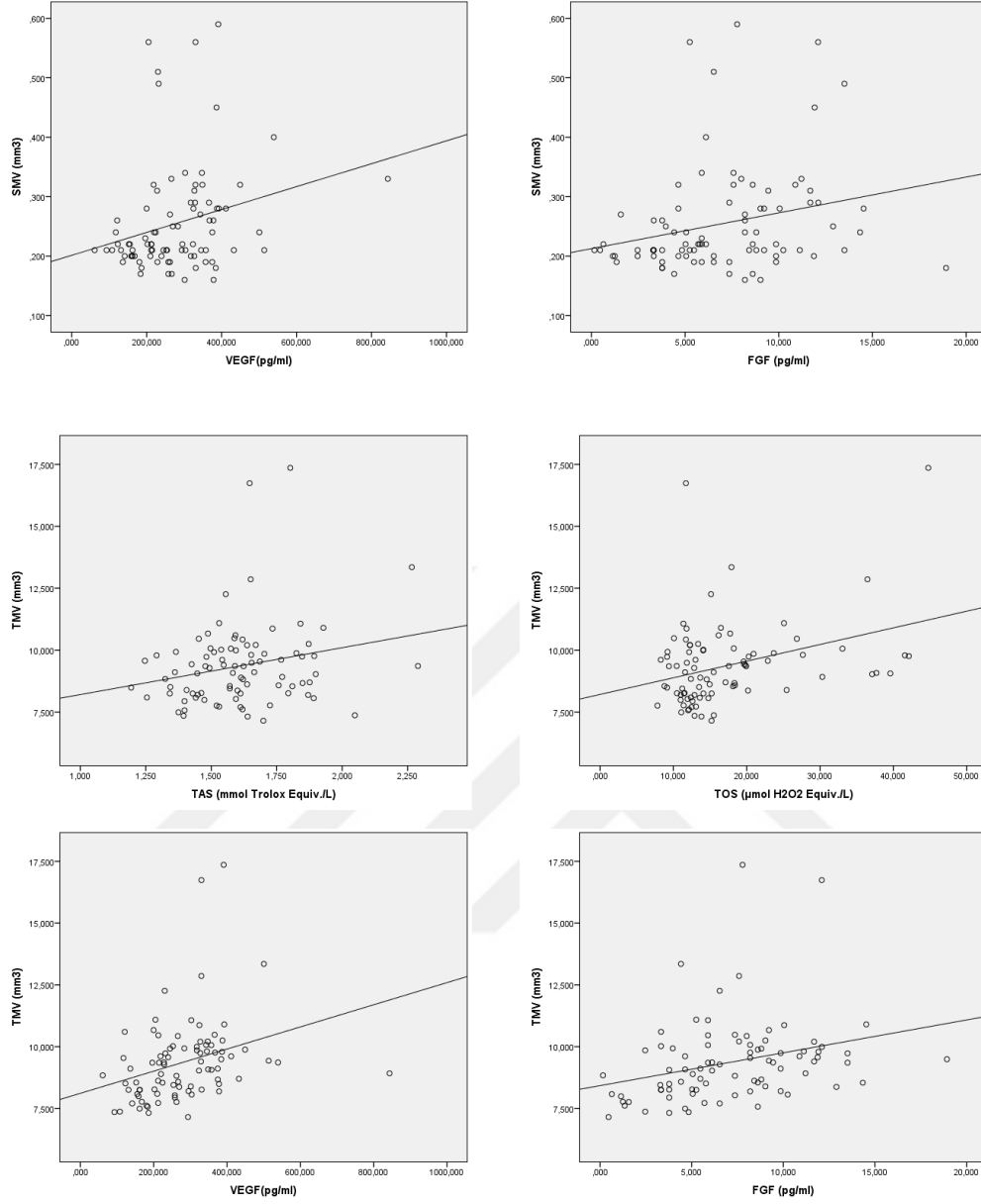
Ortalama IL-1b ile herhangi bir parametre arasında korelasyon saptanmadı.

Yalnızca grup-1 içerisinde parametrelerin korelasyonuna bakıldığında; SMK ile SMV ve TMV arasında pozitif korelasyon saptandı. (sırasıyla; $p<0.001$ $r=0.970$ ve $p<0.001$ $r=0.750$) Ayrıca VEGF ile TAS arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.011$ $r=0.412$).

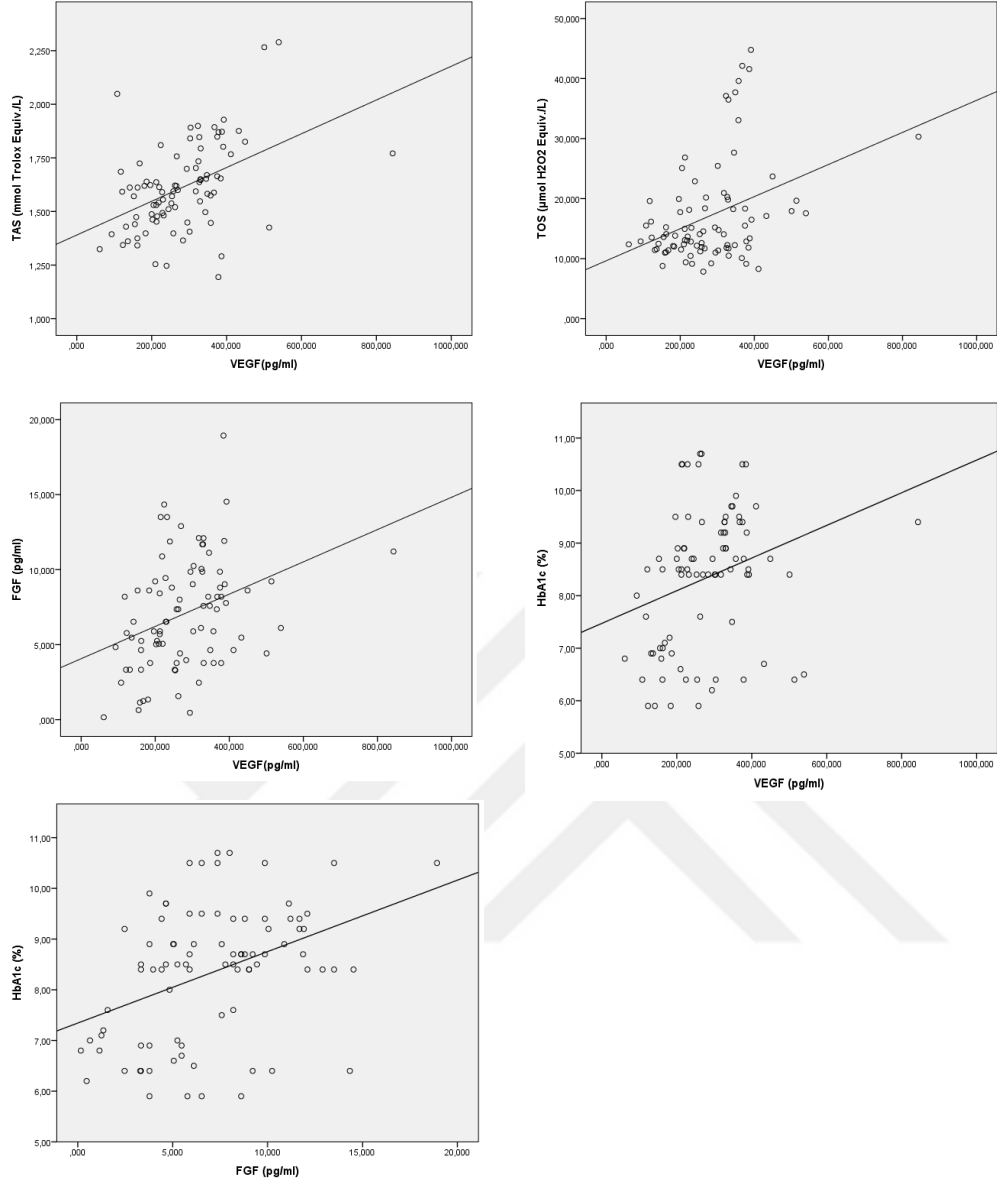
Yalnızca grup-2 içerisinde parametrelerin korelasyonuna bakıldığında; sadece SMK ile SMV ve TMV arasında pozitif korelasyon saptandı. (sırasıyla; $p<0.001$ $r=0.996$ ve $p<0.001$ $r=0.513$).



Şekil 27. Parametreler arası korelasyon grafikleri-1



Şekil 28. Parametreler arası korelasyon grafikleri-2



Şekil 29. Parametreler arası korelasyon grafikleri-3

V. TARTIŞMA

DMÖ, DRP’de en sık görmeyi azaltan klinik antitedir (1). ABD’de DRP tanısı alan yaklaşık 93 milyon insan, PDR tanısı alan 17 milyon insan ve DMÖ tanısı alan yaklaşık 21 milyon insan vardır (7,40,44). Bu sebeple DRP ve DMÖ morbidite açısından önemli bir sağlık sorunudur.

DMÖ tedavisinde günümüzde intravitreal Anti-VEGF ajanlar, intravitreal kortikosteroidler, steroid implantlar ve maküler lazer (konvansiyonel ve mikropulse) seçenekleri bulunmaktadır (121,136). DMÖ’nün ve hastanın kliniğine göre farklı tedaviler gündeme gelmektedir. Yakın zamanda ortaya çıkan ve popülaritesi artan inflamatuvar biyobelirteçler değerlendirildiğinde steroidlerle tedaviye daha iyi yanıt alındığı gösterilmiştir (133,136,152). Seröz makula dekolmanı (subretinal sıvı)’nın ciddi bir inflamatuvar belirteç olduğu tanımlanmış ve genel kabul görmüş olmasına rağmen, HRN açısından kesin bir fikir birliği henüz oluşmamıştır. Sağlıklı insanlarda da görülebilen HRN’lerin varlığı çoğunlukla iç retinal katmanlarda tanımlanmıştır (168). OKT’deki HRN’nin değerlendirilmesine ilişkin artan sayıda yayınlanmış makale olmasına rağmen, kökenleri, konumları, özellikleri ve önemleri hakkında hala ortak bir görüş yoktur. En yaygın hipotez inflamasyon biyobelirteci (aktif ve toplanmış mikrogial hücrelerden oluşan) olduğu şeklinde olmasına rağmen; sert eksüda öncülleri, dejenere fotoreseptör hücreler, içe göç eden RPE hücreleri ve retinal damarlar (mikroanevrizmaların varyantı) olduğu konusunda fikirler de vardır (124,137–141).

Spektral domain OKT (SD-OKT), diyabetik hastalarda retinanın in vivo değerlendirilmesinde ve takibinde sıklıkla kullanılan değerli bir görüntüleme aracıdır. Ayrıca DRP hastalarında en-face görüntülemeye sert eksudalar gibi görülemediğinden in vivo olarak HRN tespitinde kullanılabilen tek yöntemdir. Boyutu ≤ 30 μm , sinir lifi tabakasına benzer yansıtma özelliği olan, arka gölgesinin yokluğu ve en-face görüntüsünde gösterilememesi HRN’lerin özelliğidir ve bizim çalışmamızda da bu şekilde tespit edilmişlerdir (124).

Artan sayıda kanıtlar, retina nörodejenerasyonu ve inflamasyonunun, DRP’nin klinik belirtilerinin gelişmesinden önce bile insan retinasında çeşitli

değişiklikler meydana getirdiğini ortaya koymaktadır (169). Retinal nöral hücre kaybı (nörodejenerasyon), hem tip 1 hem de tip 2 diyabette, in vivo olarak (retinal sinir lifi ve ganglion hücre katmanları incelenerek) gösterilmiştir (170–172). Retinal mikroglia aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin salınması, kesin mekanizması hala bilinmediği halde, ilk inflamatuvar cevabın ana sorumlusu olarak kabul edilmektedir. Bazı deneysel çalışmalar, diabetes mellitusun seyri sırasında meydana gelen retinal inflamasyonun nispeten erken bir olay olduğunu ve hem vasküler disfonksiyon hem de nöronal dejenerasyondan önce geliştiğini göstermiştir (169,170). Retinal makroglia ve retinal mikroglia aktivasyonu, histopatolojik olarak belgelenmiştir ve in vivo hipotezlenmiştir (141,168). Aktif mikroglialar, fagositoz ve hasarlı hücrelerin yok edilmesini sağlayan ve ayrıca glial skarın oluşumuna yol açan onarıcı işlemlerin tetiklenmesinde kullanılan sitokinleri ve diğer proinflamatuvar molekülleri salgılar. Mikroglialar aktif halde kalırsa, sürekli salınan sitokinler, komşu hücrelere, özellikle nöronal ve vasküler olanlara zarar verebilmekte ve farklı retina değişikliklerinin başlamasına neden olabilmektedir (173). Bu hipotezle ilişkili olarak, bazı histopatolojik çalışmalar, mikroglial hücrelerin aktivasyonu sonucu nöron ve endotel ölümüyle ilişkili mikroglia tarafından salgılanan farklı inflamatuvar moleküllerin varlığını doğrulamıştır (97,174).

SD-OKT ile tespit edilen HRN'lerin, özellikle retinanın iç katmanlarında olduğu bilinmektedir. HRN, hiperreflektif odaklar veya hiperreflektif noktalar olarak iki farklı şekilde adlandırmıştır (137,175). Coscas ve ark. küçük boyutta, tüm retina katmanlarına dağılmış, fakat esasen yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intraretinal kistoid sıvı birikimi etrafında dış retina katmanlarında bulunan punktiform hiperreflektif noktaların bulunduğunu bildiren ilk yazarlardır ve HRN'nin aktive edilmiş mikroglia hücrelerini temsil ettiğini belirtmişlerdir (137). Bolz ve ark. DMÖ'nün farklı tiplerinde (yaygın, kistoid) tüm retinal tabakalara dağılmış HRN'yi tarif etmiş ve bunların sert eksüda öncülleri olarak işlev gören lipoprotein ekstrasvazasyonu olabileceğini söylemişlerdir (175). Uji ve ark. DMÖ'lü gözlerde hem dış retinada (% 53.7) hem de iç retinada (% 99.1) HRN varlığını bildirmişlerdir (138). Dış retinada görülen HRN'lerin, bozulmuş dış limitan membran ve elipzoid zon ile yakından ilişkili

olduğunu, görme keskinliğini azalttığını ve dejenere olmuş fotoreseptörlerin fagositozu olabileceğini belirtmişlerdir. Ogino ve ark. retinal ven tıkanıklığında da HRN'nin tüm retina katmanlarında varlığını ve dağılımını bildirmişlerdir (139). Ayrıca, etkilenen bölgelerde bulunan HRN'nin, kan bileşenlerinin sızması ile açıklanabileceğini, retinal ven tıkanıklığındaki etkilenmemiş alanlarda OPL (dış pleksiform tabaka) etrafındaki HRN'nin de su ve çözünen maddelerin emilimi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Framme ve ark. hem fokal hem de diffüz DMÖ olan hastalarda HRN varlığını bildirmişler ve Anti-VEGF tedavisinden sonra da kaybolan veya önemli ölçüde azalan ilk özelliğin HRN olduğunu ve bu nedenle de HRN'nin, inflamatuvar yanıtın klinik bir göstergesi olduğunu varsaymışlardır (140). Vujošević ve ark. diyabetlilerde ve özellikle de DRP'nin klinik bulguları mevcut olan diyabetlilerde sağlıklı insanlara göre HRN varlığını ve sayısının artmış olduğunu bildirmişlerdir (168). HRN esas olarak, DRP'nin erken aşamalarında, iç limitan membrandan (ILM) ganglion hücre tabakasına (GCL) kadar iç retina katmanlarında görülmektedir. Bu, istirahatteki retinal mikrogliaların, iç retina tabakalarına fizyolojik olarak yerleşmiş olmasına ve dış tabakalara doğru hareket etmeden önce, aktive olup iç retina tabakalarından dışa doğru genişlemesine bağlanmıştır. Aktive olduğunda, mikrogliyal hücreler, şekil olarak önemli değişiklikler geçirmekte, tek tek hücrelerin büyüklüğü artmakta ve bunlar bir araya gelerek agregatlar oluşturup göç edebilmektedirler (141). Nöroretinal inflamatuvar mediatörlerin patolojik seviyeleri, proliferatif evreye kadar diyabetik retinopatinin progresyonuna katkıda bulunabilmektedir (176). İnflamatuvar mediatörlerin (VEGF dahil) salınması, inflamatuvar sürecin tüm retina boyunca yayılmasını tetikleyerek hem vasküler geçirgenliği hem de nöronal hasarı artırarak kısır bir döngü yaratmaktadır (141). Ayrıca HRN'lerin DRP dışında; yaşa bağlı maküler dejenerasyonunda ve retinal ven tıkanıklığında da görülebildiği bilinmektedir (137,139,140).

Bizim çalışmamızda DMÖ tespit edilen HRN'leri olan ve olmayan grupların ödem miktarları açısından birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı farkları yok idi. SMK, SMV ve TMV açısından da aralarında fark tespit edilmedi. Tüm DMÖ'lü hastalarda proliferatif olmayan DRP (NPDR) var idi. Bu çalışmada HRN tespit edilmesinin inflamatuvar biyobelirteç olabileceğini sistemik

dolaşımdaki serum oksidan, antioksidan düzeyi ile sitokin seviyelerine bakarak dolaylı yoldan belirlemeye çalıştık.

DMÖ'nün miktarını belirlemek amacıyla OKT ile tespit edilen; foveoladaki retinanın kalınlığı olan SMK, santralde 1000 mikronluk dairesel retina bölgesinin hacmi olan SMV ve 6000 mikronluk dairesel bölgenin yani makulanın toplam hacmi olan TMV parametreleri kullanılmaktadır (34). DMÖ'lü hastaların tanı ve takibinde bu parametreler dikkate alınarak, klinik anlamlı makula ödemi tespit edildiğinde tedavi planlanmaktadır (136). Bizim çalışmamızda DMÖ'lü olan gruplarda SMK, SMV ve TMV değerleri izole DM olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla idi. Ancak HRN saptanan ve saptanmayan DMÖ gruplarında SMK, SMV ve TMV açısından fark yok idi. DMÖ miktarları aynı olan bu gruplarda, HRN'nin etkisinin serum parametrelerinde ortaya çıkarılması açısından bu eşitliğin önemli olduğu düşünüldü.

Koroid, dış retinal tabakaların beslenmesinden sorumludur. Yapısının veya damar sisteminin bozulması, retina fonksiyonunu etkileyebilmektedir. EDI-OKT'de ölçülen KK, diyabet ve diğer retina bozukluğu olan hastalarda koroidin sağlığını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Diyabetik koroid damar yapısındaki değişiklikler; artmış tortusite, dilatasyon ve/veya daralma, hiperselülerite, mikroanevrizma oluşumu ve koroid lobülleri arasında sinüs benzeri yapı oluşumu olarak tanımlanmıştır (177). Bilinen bu değişimlere karşın, KK ile DMÖ arasındaki ilişki tartışmalıdır ve ortak bir fikir birliği yoktur. Gupta ve ark. DMÖ'de KK'nın sağlıklı hastalara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (178). Kim ve ark. DMÖ'de KK'nın yüksek olduğunu ayrıca DRP şiddeti ile bu kalınlığın arttığını bildirmişlerdir (179). Ayrıca yine aynı çalışmada en yüksek KK'nın seröz makula dekolmanlı DMÖ'lerde tespit edildiğini bildirmişlerdir. Bunlardan farklı olarak, Mohamed ve ark. DMÖ'lü hastalarda KK'nın DMÖ'süz DRP'li hastalardan farklı olmadığını, DMÖ'nün şiddetinin ve progresyonunun bir göstergesi olamayacağını söylemişlerdir (180). Vujosevic ve ark. DRP'ye bağlı KK'nın azaldığını ancak DMÖ'de KK'nın etkilenmediğini bildirmişlerdir (181). Regatieri ve ark. ile Gerendas ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda DMÖ'nün KK'yı azalttığını ve iki antitenin birbiriyle ilişkili

olduğunu bildirmişlerdir (182,183). Rewbury ve ark. DMÖ saptanan hastalarda KK'yı daha fazla bulmuşlar, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (184). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da HRN'li DMÖ grubunda HRN'siz DMÖ grubuna göre ve HRN'siz DMÖ grubunda izole DM grubuna göre KK daha fazla olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgular, koroidin retinal değişimlere bir miktar cevap verebildiğini ancak tamamıyla ilişkili olmadığını göstermektedir.

Oksidatif hasar birçok oküler dejeneratif hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Reaktif oksijen türleri (ROS) metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalar yoluyla zararlı oksidatif reaksiyonlar oluşturabilir (28). Belirli koşullar altında, oksidanlardaki artış ve antioksidanlardaki azalma önlenemez ve oksidatif / antioksidatif dengesi oksidatif duruma doğru kaymaktadır. Sonuç olarak oksidatif stres artmakta ve buna bağlı patolojiler gelişmektedir. Diyabet, yüksek glukoz seviyelerine bağlı olarak metabolik yollarda kusurlara ve serbest radikallerde artışa neden olmaktadır. TOS, serbest oksijen radikallerinin ve bunların uzantılarının oluşturduğu oksidatif stresi belirlemek için kullanılan bir analizdir. Vücutta birçok oksidan ve ROS kaynağı olabilen molekül bulunması sebebiyle hepsi tek tek ölçülemeyip, total oksidan durum/kapasite/aktivite ölçülmektedir (28). Caner ve ark. DRP hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre serum TOS'unun daha yüksek olduğunu saptamış olmalarına rağmen aköz sıvısında bir fark bulamamışlardır (185). Benzer sonucu serum ve aközde Kırboğa ve ark. da saptamışlardır (186). Ustundag ve ark. ile Hartnett ve ark. da benzer sonuçları serumda bildirmişlerdir (187,188). Bundan farklı olarak, Beyazyıldız ve ark. PDR ve NPDR hastalarında DRP'siz ve sağlıklı kontrol grubuna göre aköz TOS'unun yüksek olduğunu belirtmişler ve DRP ilerledikçe (DM'den DRP'ye, NPDR'den PDR'ye) TOS'un arttığını savunmuşlardır (189). Benzer sonucu Bozkurt ve ark. da bildirmişlerdir (190). Bizim çalışmamızda da HRN'li DMÖ'lü grupta serum TOS değeri, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. HRN'siz DMÖ grubunda izole DM grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumda oksidatif stresin HRN'li grupta

daha yüksek olduğu için mikrogliyal aktivitenin daha fazla olduğunu ve buna bağlı olarak HRN görüldüğünü düşünmekteyiz.

Antioksidan moleküller ROS'lara bağlı zararları önlemekte veya oluşan istenmeyen reaksiyonları inhibe etmektedir (27). Vücutta birçok antioksidan madde bulunması sebebiyle hepsini tek tek ölçmek yerine toplam antioksidan kapasitesi/aktivitesi/gücü ölçülmektedir (27). Caner ve ark. DRP hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre serum TAS'ın daha düşük olduğunu saptamış olmalarına rağmen aköz sıvısında bir fark saptamamışlardır. Beyazyıldız ve ark. PDR ve NPDR hastalarında DRP'siz ve sağlıklı kontrol grubuna göre aköz TAS oranının düşük olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Üstündağ ve ark. DRP'li ve DRP'siz DM hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum TAS (FRAP) oranının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (187). Bunlardan farklı olarak, Kırboğa ve ark. DRP tespit edilen hastalarda serum ve aköz TAS'ın izole DM grubundan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bozkurt ve ark. NPDR ve izole DM hastalarında aköz TAS değerlerinin farklı olmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da izole DM ve HRN'siz DMÖ'lü hasta gruplarında TAS açısından fark saptanmadı. Ancak HRN'li DMÖ'lü hastalarda TAS değeri, izole DM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu yüksekliğin açıklaması olarak, oksidatif stresi baskılamak adına gerçekleşen mikrogliyal aktivasyon ve ribaunt antioksidan defans mekanizmalarından söz edilmektedir (173,191).

VEGF, iskemi veya hipoksiye cevap olarak üretilmektedir. Dokuda hipoksi gelişimi, hipoksi-indüklenebilir faktör-1 (HİF) üretimine yol açar. HİF-1 de VEGF genine bağlanarak transkripsiyonu başlatır (84). VEGF'in endotel, makrofajlar, mikroglialar ve RPE hücrelerinden salgılanabildiği bilinmektedir (192). Zonula okludens gibi sıkı bağlantılarla ilgili proteinlerin fosforilasyonunu artırarak retinal kılcal damar geçirgenliğini değiştirir ve hem PDR hem de DMÖ'nün gelişmesinde önemli bir rol oynar (193). Wang ve ark. PDR'li hastalarda serumda ve vitreusta VEGF seviyesinin sağlıklı gönüllülere göre yüksek olduğunu aynı zamanda vitreus düzeyleri ile serum düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu ve vitreus VEGF konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (194). Yan ve ark. PDR'li hastalarda serum ve vitreusta

VEGF yüksekliği tespit etmelerinin yanısıra intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası serum ve vitreusta VEGF azalması olduğunu da göstermişlerdir (195). Matsuyama ve ark. ile Qian ve ark. da benzer sonuçları elde etmişlerdir (196,197). Bizim çalışmamızda da serum VEGF seviyeleri, DRP saptanan hastalarda yalnızca DM saptanan hastalara göre yüksek bulundu. Ayrıca HRN'li DMÖ grubunda, izole DMÖ grubuna göre VEGF seviyesi daha da yüksek bulundu. VEGF'nin yüksek ekspresyonunun, kan-retina bariyerinin hasarlanmasına, vasküler inflamasyona ve sızıntıya neden olduğu düşünülmektedir (84). İnflamasyon ve yeni damar oluşumundan sorumlu olan VEGF'nin HRN saptanan DMÖ'lü gözlerde anlamlı olarak yüksek olması inflamatuvar süreçlerin bu hastalarda daha yoğun olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte çalışmamızda HbA1c'nin HRN'li DMÖ grubunda izole DMÖ grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu yükseklik, kontrolsüz kan şekeri regülasyonunun uzun süreli olarak inflamasyon oluşturduğunu ve buna bağlı olarak da HRN'lere yol açabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda VEGF ile HbA1c değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptanması inflamatuvar hipotezi desteklemektedir.

FGF, mezenşimal nöroektodermal ve epitelyal hücrelerin büyüme, rejenerasyon ve diferansiyasyonunda görev alan, ayrıca DRP ve diğer neovasküler olaylarda rol oynadığı öne sürülen güçlü bir endotel hücre mitojenidir (99). Birçok mekanizma tariflenmesine karşın, retinal iskemi ve bunun sonucunda endotelial hasarlanma olduğunda FGF salınmaktadır (101). FGF'nin, hasara uğramış RPE'den sekrete edildiği bilinmektedir (102,103). Bununla birlikte göz gelişimi sırasında RPE'den FGF sinyalinin olmaması durumunda, VEGF üretiminden sorumlu olan mikrogliaların yokluğu dahil olmak üzere koroid anjiyogenezi kuvvetle etkilenmektedir (100). FGF sinyali VEGF üretimini de etkilemektedir (102). Shan ve ark., PDR ve NPDR saptanan hastalarda sağlıklı gönüllülere göre serum FGF seviyelerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (198). Ayrıca yine aynı çalışmada PDR hastalarında FGF'nin NPDR'ye göre daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Hill ve ark., DRP saptanan gestasyonel DM'li hastalarda serum FGF düzeylerini DRP saptanmayan gestasyonel DM'li hastalardan daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (199). Sivalingham ve ark., PDR nedeniyle vitrektomi

yapılan hastaların vitreus örneklerinde tespit edilen FGF düzeyinin, izole vitreoretinal ara yüzey problemi olan hastaların vitreuslarındakinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (101). Bizim çalışmamızda da DRP saptanan hastalarda serum FGF düzeylerini daha yüksek bulduk. Ancak HRN'li olan DMÖ hastalarında, HRN olmayanlara göre serum FGF düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Grup 1 ve 2'de PDR'li hasta olmaması sebebiyle FGF düzeylerinde ciddi bir farkın oluşmaması oluğunu düşünmekteyiz. Bunlardan farklı olarak; Khuu ve ark. Doppler OKT ile total retinal kan akımı ve anjiogenik sitokinler arasındaki korelasyonu araştırdıkları çalışmalarında, NPDR hastalarının aköz sıvısında TGF- β 1, TGF- β 2 ve PlGF (plasental büyüme faktörü) seviyelerini yüksek, FGF seviyelerini düşük olarak tespit etmişlerdir (200). Benzer şekilde, Malik ve ark. DRP olan ve olmayan DM'li hastaların serumlarında yaptıkları çalışmada; FGF, leptin ve VEGF-C düzeylerini DRP olmayanlarda daha yüksek bulmuşlardır (201). Cuevas ve ark. bilinen en güçlü FGF inhibitörü olan dobesilatı intravitreal uygulayarak DMÖ tedavisinde kullanmışlar ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (105). Dobesilatın FGF'yi baskılayarak anti-inflamatuar, anti-anjiogenik ve anti-tümoral aktivite gösterdiğinden söz edilmiştir (104,105). Malik ve ark. DMÖ'lü hastalarda intravitreal bevacizumab tedavisi öncesi ve sonrasında serumda ve vitreusta FGF seviyelerine baktıkları çalışmada, tedavi sonrası vitreus FGF seviyesinin azaldığı ancak serum FGF seviyesinin arttığını, aralarında negatif bir korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir (202). Anti-VEGF'nin lokal etkisi nedeniyle vitreusta FGF'nin azaldığını ancak serum üzerindeki paradoksal etkinin kontrolsüz diyabet nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir. Bazı çalışmalar FGF'nin VEGF'nin üretiminde rol oynadığını göstermiştir (203). Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde serum FGF açısından literatürde ortak bir konsensus yoktur. Bizim çalışmamızda DRP hastalarında olmayan gruba göre FGF düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca DRP hastalarında yüksek bulunan FGF ile korele olarak VEGF ve HbA1c seviyeleri de yüksek saptanmıştır. Bu durum, kontrolsüz diyabet sonucu görülen inflammatuar süreçlerin aktivasyonunun DRP'ye gidişi hızlandığını düşündürmüştür.

IL-1b, endojen pirojen grubundan olup lenfositleri aktive edici bir sitokindir (110). Bu sitokin, aktif formdaki makrofajlardan proprotein olarak

üretir, bunlar proteolitik olarak aktif formuna kaspaz 1 ile ulaşmaktadır (111). Bilinen en güçlü inflamatuvar sitokinlerden olup, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz da dahil olmak üzere çeşitli hücrel aktivitelere katılmaktadır. Dokularda makrofajlar tarafından inflamatuvar hadiselerde üretilmesi ve yok edilmesi hücrel döngünün bir parçasıdır. Ancak sistemik dolaşımda bulunması akut faz ve ateş ile sonuçlanmaktadır. Lokal inflamasyonlarda kanda artışı genellikle saptanmayan IL-1b'nin, sistemik dolaşımda bulunması güçlü inflamatuvar reaksiyonu göstermektedir (110). Kowluru ve ark. farelerde uygulanan intravitreal IL-1b sonucunda, proapoptotik protein Bax overekspresyonu, kaspaz-3, nükleer transkripsiyon faktörü (NF-κB) aktivasyonu sonucu oksidatif stresin arttığını ve DRP geliştiğini gözlemlemişlerdir (69). Asrar ve ark., DRP hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre vitreusta yüksek IL-1b saptamış olmalarına rağmen serumda herhangi bir fark gözlemlememişlerdir (204). Bizim çalışmamızda da üç grup arasında serum IL-1b açısından fark saptanmadı. Bu durumda hastalarımızda ateşli veya akut inflamatuvar bir hastalık olmadığını teyit etmiş olduğumuz gibi, ayrıca DM tanılı oral antidiyabetik kullanan NPDR hastalarında sistemik ciddi bir akut faz yanıtı olmadığı tespit edildi.

Çalışmamızın korelasyon analizini değerlendirdiğimizde; DMÖ oluşması sonucu SMK, SMV ve TMV'nin arttığı görülmektedir. DMÖ gelişiminde kan-retina bariyeri hasarlanmasının payı olduğu bilinmektedir. Bu sebeple DM'de hem sistemik dolaşımdaki mikroanjiopatiye yol açan artmış sitokinler retinaya ulaşmakta, hem de gözde artmış olan çeşitli sitokinler sistemik dolaşıma karışmaktadır. Bu sebeple çalışmamızda izole DM hastaları da olduğundan, DMÖ'lü gruplarda yüksek olan SMK, SMV, TMV ölçümleri ve yüksek TAS, TOS, VEGF ve FGF değerleri tespit edip, bu OKT parametrelerinin serum parametreleri ile korelasyonu olduğunu saptadık. DMÖ saptanan gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde beklendiği gibi OKT parametreleri (SMK, SMV ve TMV) kendi arasında pozitif korele idi. HRN tespit edilen grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde, yalnızca VEGF ve TAS arasında korelasyon vardı. Bunun sebebinin artan VEGF ile mücadele etmek isteyen anti-inflamatuvar sistemin aktivasyonu olduğu varsayılabilir. HRN'li grupta daha yüksek olan VEGF'nin ve mikrogial aktivitelere de TAS'ı arttırmış olduğu düşünülebilir.

VI. SONUÇ

- 1) DM'ye sekonder DRP gelişimi sonucu oluşabilen DMÖ'ye bağlı görme keskinliğinde azalma görülmektedir.
- 2) DMÖ'ye bağlı olarak grup 1 ve 2'de SMK, SMV ve TMV değerlerinde artış saptandı. Ancak bu iki grup arasında bu parametrelerde anlamlı fark yok idi. Bu durum da serum parametrelerini değerlendirmede daha eşit ve objektif bir durum sağladı.
- 3) KK, grup 1'de grup 2'den daha yüksek; grup 2'de de grup 3'ten daha yüksek bulundu ancak bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 4) TOS değeri, grup 1 ve 2'de izole DM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- 5) TAS değeri, grup 1'de izole DM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- 6) VEGF değeri, grup 1'de grup 2'den yüksek; grup 2'de de grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- 7) FGF değeri, grup 1 ve 2'de izole DM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- 8) IL-1b değerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- 9) DMÖ (SMK, SMV ve TMV yüksekliği) ile TOS, TAS, VEGF ve FGF arasında pozitif korelasyon saptandı. VEGF ile TAS, TOS ve FGF

arasında pozitif korelasyon saptandı. Sadece HRN'li DMÖ grubunda (grup 1) korelasyon analizi yapıldığında, sadece VEGF ve TAS arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu korelasyon HRN'siz grupta saptanmadı. HbA1c değerleri ile VEGF ve FGF arasında saptanan pozitif korelasyonun; kronik hiperglisemi sebebiyle oluşan inflamasyonun bir sonucu olduğunu göstermektedir.

- 10) Sonuç olarak bu çalışmada, HRN tespit edilen DMÖ hastalarında oksidatif ve inflamatuvar belirteçler daha yüksek olarak tespit edildiğinden, OKT'de görülen hiperreflektif noktaların inflamatuvar bir biyobelirteç olabileceği kanaatine varılmıştır.

VII. ÖZET

AMAÇ: Optik koherans tomografi ile hiperreflektif noktalar tespit edilen diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödem (DMÖ) tanılı hastalarda serumda oksidatif, antioksidatif belirteçlerin ve inflamatuvar sitokinlerin düzeylerini belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Daha önce herhangi bir tedavi almamış DMÖ ve hiperreflektif noktalar (HRN) tespit edilen 31 hasta (grup-1), daha önce herhangi bir tedavi almamış izole DMÖ tespit edilen 29 hasta (grup-2) ve diyabetik retinopati tespit edilmeyen sadece diyabetes mellitus tanısı olan 28 hasta (grup-3) çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı anında, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) kaydedildi, optik koherens tomografileri (OKT) ile SMK (santral maküler kalınlık), SMV (santral maküler volüm), TMV (total maküler volüm), KK (subfoveal koroid kalınlığı) belirlendi ve tüm hastalardan bir biyokimya tüpüne kan alınıp santrifüj ile serum elde edilip -80° derecede saklandı. Hasta serumlarından TAS (total antioksidan seviye), TOS (total oksidan seviye), VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), FGF (fibroblast büyüme faktörü) ve IL-1b (interlökin-1beta) düzeyleri ölçüldü. Üç hasta grubu OKT parametreleri ve biyokimyasal ölçümleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya toplamda 43'ü kadın (%48,9), 45'i (%51,1) erkek 88 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 56.29 ± 9.23 yıl idi. Gözlerin 64'ü fakik, 24'ü psödo fakik idi. Yaş ve cinsiyet açısından üç grup arasında fark saptanmadı. Grup 1 ve 2'de EİDGK, grup 3'e göre istatistiksel olarak düşük idi. Grup-1'de SMK, SMV, TMV, TAS, TOS, VEGF ve FGF değerleri grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Grup-2'de SMK, SMV, TMV, VEGF ve FGF değerleri grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Grup-1'de TOS ve VEGF değerleri grup-2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi

SONUÇ: Bu çalışma, hiperreflektif noktalar tespit edilen DMÖ'lü hastalarda oksidatif ve inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek olarak saptanması nedeniyle, optik koherens tomografide görülen hiperreflektif noktaların inflamatuvar bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperreflektif noktalar, diyabetik maküler ödem, diyabetik retinopati, optik koherens tomografi, total antioksidan seviye, total oksidan seviye, vasküler endotelyal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, interlökin-1beta



VIII. SUMMARY

Objective: The aim of this study was to determine the levels of serum antioxidative markers and inflammatory cytokines in patients with diabetic retinopathy and diabetic macular edema (DME) whose hyperreflective spots were detected by optical coherence tomography.

Materials and Methods: Thirty-one patients (group-1) with diagnosed non-treated DME and hyperreflective spots (HRN), 29 patients (group-2) with diagnosed non-treated DME without any HRN (group-2), twenty-eight patients (group-3) with only diabetes mellitus (no any retinopathy) were included in the study. At the time of diagnosis, the best corrected visual acuity (BCVA) was recorded, CMT (central macular thickness), CMV (central macular volume), TMV (total macular volume), CT (subfoveal choroid thickness) were determined by optical coherence tomography (OCT), and blood was collected in a biochemistry tube from all patients, after serum was obtained by centrifugation and stored at -80 ° C. Serum TAS (total antioxidant status), TOS (total oxidant status), VEGF (vascular endothelial growth factor), FGF (fibroblast growth factor) and IL-1b levels were measured. OCT parameters and biochemical measurements were compared statistically between three groups.

Results: A total of 88 patients (43 female (48.9%) and 45 male (51.1%)) were included in the study. The mean age was 56.29 ± 9.23 years. 64 of the eyes were phakic and 24 were pseudophakic. There was no difference between the three groups in terms of age and sex. In Group 1 and 2, BCVA was statistically lower than group 3. CMT, CMV, TMV, TAS, TOS, VEGF and FGF were significantly higher in group-1 than in group-3. CMT, CMV, TMV, VEGF and FGF values were significantly higher in Group 2 than Group 3. TOS and VEGF values were significantly higher in group-1 than group-2.

Conclusion: This study demonstrates that hyperreflective spots seen on optical coherence tomography may be an inflammatory biomarker, because of oxidative and inflammatory markers are found to be higher in patients with DME and hyperreflective spots.

Keywords: Hyperreflective spots, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, optical coherence tomography, total antioxidant status, total oxidant status, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, interleukin-1beta



IX. KAYNAKLAR

1. Dekker JM, Fletcher A, Mayurasakorn K, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–64.
2. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis*. 2015;2(1):17.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy: ETDRS Report Number 12. *Ophthalmology*. 1991;98(5):823–33.
4. McGinnis SL, Zoske FM. The emerging role of faith community nurses in prevention and management of chronic disease. Vol. 9, Policy, Politics, and Nursing Practice. 2008.
5. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):137–49.
6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53.
7. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. Vol. 42, *Medicine (United Kingdom)*. 2014. p. 698–702.
8. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. Vol. 224, *Ophthalmologica*. 2010. p. 8–15.
9. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*.

2015;122(7):1375–94.

10. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273.
11. McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, et al. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. Vol. 28, *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014. p. 419–25.
12. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(4):445–50.
13. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480–7.
14. Wu L. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290.
15. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Cagini C. Optical coherence tomography angiography in macular edema. *Dev Ophthalmol*. 2017;58:63–73.
16. Pelletier EM, Shim B, Ben-Joseph R, Caro JJ. Economic outcomes associated with microvascular complications of type 2 diabetes mellitus: Results from a US claims data analysis. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(6):479–90.
17. Lee LJ, Yu AP, Cahill KE, et al. Direct and indirect costs among employees with diabetic retinopathy in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1549–59.

18. S K. Diabetik retinopati: Etiopatogenez. Ret-Vit 2012. 2012;Özel Sayı(20):39–44.
19. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, et al. Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management. Front Endocrinol (Lausanne). 2017; 8:6.
20. Hendrick AM, Ip MS. Management of proliferative diabetic retinopathy. In: Managing Diabetic Eye Disease in Clinical Practice. 2015. p. 105–20.
21. Yin X, Zhang J, Wang X. Sequential injection analysis system for the determination of arsenic by hydride generation atomic absorption spectrometry. Vol. 32, Fenxi Huaxue. 2004. 1365–1367 p.
22. Pan J, Chen D, Yang X, et al. Characteristics of Neovascularization in Early Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy by Optical Coherence Tomography Angiography. Am J Ophthalmol. 2018 Nov 16;192(14):146–56.
23. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. Am J Ophthalmol. 2015;160(1):35–44.
24. Stewart MW. Pathophysiology of diabetic retinopathy. In: Diabetic Retinopathy: Evidence-Based Management. 2010. p. 1–30.
25. Wan TT, Li XF, Sun YM, Li YB, Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. Vol. 74, Biomedicine and Pharmacotherapy. 2015. p. 145–7.
26. Wu Y, Tang L, Chen B. Oxidative Stress: Implications for the

Development of Diabetic Retinopathy and Antioxidant Therapeutic Perspectives. Vol. 2014, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2014. p. 1–12.

27. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem. 2004 Apr;37(4):277-85.
28. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005 Dec;38(12):1103-11.
29. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: Attractive, elusive, and resilient. Exp Diabetes Res. 2007;2007:61038.
30. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS Bin. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. Biomed Res Int. 2014;2014:801269.
31. Penn JSS, Madan A, Caldwell RBWRWB, Bartoli M, Caldwell RBWRWB, Hartnett MEE. Vascular endothelial growth factor in eye disease. Prog Retin Eye Res. 2008;27(4):331–71.
32. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Vol. 22, Progress in Retinal and Eye Research. 2003. p. 1–29.
33. Ng EWM, Shima DT, Calias P, Cunningham ET, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. Vol. 5, Nature Reviews Drug Discovery. 2006. p. 123–32.
34. Group ETDRSR. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: ETDRS Report Number 9. Ophthalmology. 1991;98(5):766–85.

35. Miki D, Hirakata A, Inoue M, Hida T. Early vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. *Japanese J Clin Ophthalmol*. 1996;50(6):1137–9.
36. Shea M. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study. *Ophthalmology*. 1989 Apr 1;96(7):1121–3.
37. Chew EY, Ferris FLI. Nonproliferative Diabetic Retinopathy. In: Duh EJ, editor. *Retina*. Totowa, NJ: Humana Press; 2006. p. 1271–84.
38. In Albert DM, Jakobiec FA ed. Aiello LM: Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In: *Principles and Practice of Ophthalmology*, vol 2, Retina and Vitreous Philadelphia, WB Saunders Co. 1994. p. pp 747-760.
39. Özdemir H, Arf S KM. Maküla Hastalıklarında Optik Koherans Tomografi. 2015. p. 3–21.
40. An J. Insulin Use and Risk of Diabetic Macular Edema in Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Med Sci Monit*. 2015;21:929–36.
41. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–82.
42. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: X. Four-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy when Age at Diagnosis is 30 Years or More. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):244–9.

43. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. Vol. 44, *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016. p. 260–77.
44. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: A systematic review. Vol. 18, *Eye*. 2004. p. 963–83.
45. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gulhane Med J*. 2005;47(3):164–74.
46. Kennedy A, Frank RN. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res*. 2011 Feb 1;36(2):168–77.
47. Zhang B, Wu X, You J, Li Q, Karray F. Detection of microaneurysms using multi-scale correlation coefficients. *Pattern Recognit*. 2010;43(6):2237–48.
48. Moore J, Bagley S, Ireland G, McLeod D, Boulton ME. Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina. *J Anat*. 1999;194(1):89–100.
49. Hammes HP, Lin J, Renner O, Shani M, et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2002;51(10):3107–12.
50. Pfister F, Feng Y, Hagen F Vom, et al. Pericyte migration: A novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2008;57(9):2495–502.
51. Warmke N, Griffin KJ, Cubbon RM. Pericytes in diabetes-associated

- vascular disease. Vol. 30, Journal of Diabetes and its Complications. 2016. p. 1643–50.
52. Kador PF, Takahashi Y, Akagi Y, Blessing K, Randazzo J, Wyman M. Age-Dependent Retinal Capillary Pericyte Degeneration in Galactose-Fed Dogs. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23(1):63–9.
 53. Kobayashi T, Kubo E, Takahashi Y, Kasahara T, Yonezawa H, Akagi Y. Retinal vessel changes in galactose-fed dogs. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(6):785–9.
 54. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. Vol. 30, *Progress in Retinal and Eye Research.* 2011. p. 343–58.
 55. Semeraro F, Cancarini A, Dell’Omo R, Rezzola S, Romano MR, Costagliola C. Diabetic retinopathy: Vascular and inflammatory disease. *J Diabetes Res.* 2015;2015:582060.
 56. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. Vol. 115, *Journal of Clinical Investigation.* 2005. p. 1111–9.
 57. Navab M, Gharavi N, Watson AD. Inflammation and metabolic disorders. Vol. 11, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2008. p. 459–64.
 58. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Vol. 11, *Nature Reviews Immunology.* 2011. p. 98–107.
 59. Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol.* 2001;158(1):147–52.

60. Chibber R, Ben-Mahmud BM, Chibber S, Kohner EM. Leukocytes in Diabetic Retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 2007;3(1):3–14.
61. Noda K, Nakao S, Ishida S, Ishibashi T. Leukocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol.* 2012;2012:279037.
62. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell S-E, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(19):10836–41.
63. Ugurlu N, Gerceker S, Yulek F, et al. The levels of the circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and endothelin-1 and the flow-mediated vasodilatation values in patients with type 1 diabetes mellitus with early-stage diabetic retinopathy. *Intern Med.* 2013;52(19):2173–8.
64. Meleth AD, Agrón E, Chan CC, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(11):4295–301.
65. Nguyen TT, Alibrahim E, Islam FMA, et al. Inflammatory, hemostatic, and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1704–9.
66. Capitão M, Soares R. Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy. *J Cell Biochem.* 2016;2443–53.
67. Mocan MC, Kadayifcilar S, Eldem B. Elevated intravitreal interleukin-6 levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophthalmologie.* 2006;41(6):747–52.
68. Zorena K, Myśliwska J, Myśliwiec M, et al. Serum TNF-alpha level predicts nonproliferative diabetic retinopathy in children. *Mediators*

Inflamm. 2007;2007:92196.

69. Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1 β in the development of retinopathy in rats: Effect of antioxidants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Nov;45(11):4161-6.
70. Dong N, Xu B, Chu L, Tang X. Study of 27 aqueous humor cytokines in type 2 diabetic patients with or without macular edema. *PLoS One*. 2015;10(4).
71. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. Vol. 18, *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014. p. 1–14.
72. Yamagishi SI, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. Vol. 3, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2010. p. 101–8.
73. Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2011;11(4):244–52.
74. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(8):2916–24.
75. Stitt AW. AGEs and diabetic retinopathy. Vol. 51, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010. p. 4867–74.
76. Yamagishi SI, Maeda S, Matsui T, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. Vol. 1820, *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2012. p. 663–71.

77. Takamura Y, Tomomatsu T, Kubo E, Tsuzuki S, Akagi Y. Role of the polyol pathway in high glucose-induced apoptosis of retinal pericytes and proliferation of endothelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3216–23.
78. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor. In: *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*. 2013. p. 274–6.
79. Lazarus A, Keshet E. Vascular Endothelial Growth Factor and Vascular Homeostasis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(6):508–11.
80. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey V, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983 Feb 25;219(4587):983-5.
81. Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood*. 2005 Jan 15;105(2):659-69.
82. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor in Retinal Cells. *Arch Ophthalmol*. 1995 Dec;113(12):1538-44.
83. Holmes DIR, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: Angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol*. 2005;6(2):209.
84. Gupta N. Diabetic Retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*. 2013; 7: 4–10.
85. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: New concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci*. 2014; 4: 27.

86. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis*. 2004 Jul 21;10:512-20.
87. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med*. 2003 Aug 4;198(3):483-9.
88. Rosenstein JM, Krum JM, Ruhrberg C. VEGF in the nervous system. *Organogenesis*. 2010 Apr-Jun;6(2):107-14.
89. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002 May;282(5):C947-70.
90. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2006 Oct;113(10):1695.e1-15.
91. Ozturk BT, Bozkurt B, Kerimoglu H, Okka M, Kamis U, Gunduz K. Effect of serum cytokines and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. *Mol Vis*. 2009 Sep 19;15:1906-14.
92. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1813(5):878-88.
93. Wang Q, Gorbey S, Pfister F, et al. Long-term treatment with suberythropoietic epo is vaso- and neuroprotective in experimental diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2011;27(6):769-82.

94. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: Old concepts and new questions. *Eye (Lond)*. 2002 May;16(3):242-60.
95. Toda N, Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: Ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2007 May;26(3):205-38.
96. Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol*. 2006 Jun;168(6):2036-53.
97. Joussen AM, Doehmen S, Le ML, et al. TNF-alpha mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations. *Mol Vis*. 2009 Jul 25;15:1418-28.
98. Elsherbiny N, Al-Gayyar M. Adenosine Receptors: New Therapeutic Targets for Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013 Jun;12(3):153-61.
99. Hanneken A, Juan E, Luttj GA, Fox GM, Schiffer S, Hjelmeland LM. Altered Distribution of Basic Fibroblast Growth Factor in Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1991 Jul;109(7):1005-11.
100. Rousseau B, Larrieu-Lahargue F, Bikfalvi A, Javerzat S. Involvement of fibroblast growth factors in choroidal angiogenesis and retinal vascularization. *Exp Eye Res*. 2003 Aug;77(2):147-56.
101. Sivalingam A, Kenney J, Brown GC, Benson WE, Donoso L. Basic Fibroblast Growth Factor Levels in the Vitreous of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1990 Jun;108(6):869-72.

102. Murakami M, Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. *Curr Opin Hematol*. 2008 May;15(3):215-20.
103. Seghezzi G, Patel S, Ren CJ, et al. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: An autocrine mechanism contributing to angiogenesis. *J Cell Biol*. 1998 Jun 29;141(7):1659-73.
104. Angulo J, Cuevas P, Cuevas B, et al. Diacetyloxyl derivatization of the fibroblast growth factor inhibitor dobesilate enhances its anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-tumoral activities. *J Transl Med*. 2015 Feb 1;13:48.
105. Cuevas P, Outeiriño LA, Angulo J, Giménez-Gallego G. Chronic cystoid macular oedema treated with intravitreal dobesilate. *BMJ Case Rep*. 2012 Jul 9;2012.
106. Park K, Jin J, Hu Y, Zhou K, Ma JX. Overexpression of pigment epithelium-derived factor inhibits retinal inflammation and neovascularization. *Am J Pathol*. 2011;178(2):688–98.
107. Haurigot V, Villacampa P, Ribera A, et al. Long-term retinal PEDF overexpression prevents neovascularization in a murine adult model of retinopathy. *PLoS One*. 2012;7(7).
108. Mori K, Gehlbach P, Yamamoto S, et al. AAV-mediated gene transfer of pigment epithelium-derived factor inhibits choroidal neovascularization. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(6):1994–2000.
109. Mendel TA, Clabough EBD, Kao DS, et al. Pericytes Derived from Adipose-Derived Stem Cells Protect against Retinal Vasculopathy. *PLoS*

One. 2013;8(5).

110. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. Vol. 281, Immunological Reviews. 2018. p. 8–27.
111. Brough D, Rothwell NJ. Caspase-1-dependent processing of pro-interleukin-1 β is cytosolic and precedes cell death. J Cell Sci. 2007;120(5):772–81.
112. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. Diabetes. 2000;49(11):1939–45.
113. Pathak D, Gupta A, Kamble B, Kuppusamy G, Suresh B. Oral Targeting of Protein Kinase C Receptor: Promising Route for Diabetic Retinopathy? Curr Drug Deliv. 2012;9(4):405–13.
114. Yung S, Chau MKM, Zhang Q, Zhang CZ, Chan TM. Sulodexide Decreases Albuminuria and Regulates Matrix Protein Accumulation in C57BL/6 Mice with Streptozotocin-Induced Type I Diabetic Nephropathy. PLoS One. 2013;8(1).
115. Ha H, Mi RY, Yoon JC, Kitamura M, Hi BL. Role of high glucose-induced nuclear factor- κ B activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. J Am Soc Nephrol. 2002;13(4):894–902.
116. Lopes De Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: Risk factors and concomitants. Acta Ophthalmol Scand. 1999;77(2):170–5.
117. Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. Vol. 27, Progress in Retinal and Eye Research. 2008. p.

161–76.

118. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: Seeing beyond glucose-induced microvascular disease. Vol. 55, Diabetes. 2006. p. 2401–11.
119. Huang J, Liu X, Wu Z, Xiao H, Dustin L, Sadda S. Macular thickness measurements in normal eyes with time-domain and Fourier-domain optical coherence tomography. Retina. 2009;29(7):980–7.
120. Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M. Retinal imaging and image analysis. Vol. 3, IEEE Reviews in Biomedical Engineering. 2010. p. 169–208.
121. Bodnar ZM, Desai A, Akduman L. Diabetic macular edema. In: Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Macular Diseases. 2016. p. 117–27.
122. Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol. 2018;136(2):202–8.
123. Nadri G, Saxena S, Stefanickova J, et al. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. J Diabetes Complications. 2019;33(8):550–3.
124. Vujosevic S, Bini S, Torresin T, et al. Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes. Retina. 2017;37(6):1092–103.
125. Kishi S. Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology. Vol. 6, Taiwan Journal of Ophthalmology. 2016. p. 58–68.
126. de Boer JF, Hitzenberger CK, Yasuno Y. Polarization sensitive optical

- coherence tomography – a review [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2017;8(3):1838.
127. Leung CKS. Diagnosing glaucoma progression with optical coherence tomography. Vol. 25, *Current Opinion in Ophthalmology*. 2014. p. 104–11.
 128. Yu M, Lin C, Weinreb RN, Lai G, Chiu V, Leung CKS. Risk of Visual Field Progression in Glaucoma Patients with Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning A 5-Year Prospective Study. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1201–10.
 129. Çetinkaya E, Duman R, Duman R, Sabaner MC. Repeatability and reproducibility of automatic segmentation of retinal layers in healthy subjects using Spectralis optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(6):378–81.
 130. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. Vol. 64, *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018. p. 1–55.
 131. Oka SI, Zhai P, Yamamoto T, et al. Peroxisome Proliferator Activated Receptor- α Association With Silent Information Regulator 1 Suppresses Cardiac Fatty Acid Metabolism in the Failing Heart. *Circ Hear Fail*. 2015;8(6):1123–32.
 132. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000;20(2):126–33.
 133. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(1):63–6.

134. Bhende M, Shetty S, Parthasarathy MK, Ramya S. Optical coherence tomography: A guide to interpretation of common macular diseases. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(1):20–35.
135. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. Vol. 48, *Progress in Retinal and Eye Research.* 2015. p. 82–118.
136. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Vol. 237, *Ophthalmologica.* 2017. p. 185–222.
137. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: A new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2012;229(1):32–7.
138. Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4).
139. Ogino K, Murakami T, Tsujikawa A, et al. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina.* 2012;32(1):77–85.
140. Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Aug 24;53(9):5814-8.
141. Zeng HY, Green WR, Tso MOM. Microglial activation in human diabetic

retinopathy. Arch Ophthalmol. 2008;126(2):227–32.

142. Kuntz S, Johnson EL, Blehm J, Hosford CC. Use of A1C for screening and diagnosis of type 2 diabetes in three rural health care systems. Clin Diabetes. 2012;30(2):61–6.
143. Grant RW, Kirkman MS. Trends in the evidence level for the american diabetes association's "standards of medical care in diabetes" from 2005 to 2014. Diabetes Care. 2015 Jan 23;38(1):6–8.
144. Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: A systematic review. Vol. 33, Diabetes Care. 2010. p. 1872–94.
145. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. Ophthalmology. 2009;116(3):497–503.
146. Chowdhury TA, Hopkins D, Dodson PM, Vafidis GC. The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: Is there a place for lipid lowering therapy? Eye. 2002;16(6):689–93.
147. Patz A, Fine S, Prout T, et al. Preliminary Report on Effects of Photocoagulation Therapy. Am J Ophthalmol. 2018 Jan;185:14–24.
148. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: ETDRS Report Number 9. Ophthalmology. 1991;98(5):766–85.
149. Photocoagulation For Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796–806.

150. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(4):469–80.
151. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of Vitreous Inflammatory Factors with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2009;116(1):73–9.
152. Zur D, Iglicki M, Busch C, et al. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. In: *Ophthalmology*. 2018. p. 267–75.
153. Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: Switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(3):365–74.
154. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, et al. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema baseline features. *Retina*. 2008;28(7):919–30.
155. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):80–6.
156. Degoumois A, Akesbi J, Laurens C, et al. Efficacité des implants intravitréens de dexaméthasone dans l'œdème maculaire hors occlusions veineuses: Résultats sur une cohorte de 80 patients. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(2):126–33.

157. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: A 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1580–7.
158. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609–14.
159. Bressler NM, Varma R, Suñer IJ, et al. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: Results from RIDE and RISE. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2461–72.
160. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044–52.
161. Ono R, Kakehashi A, Yamagami H, et al. Prospective assessment of proliferative diabetic retinopathy with observations of posterior vitreous detachment. Vol. 26, *International Ophthalmology*. 2005. p. 15–9.
162. Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al. Microincision Vitrectomy Surgery and Intravitreal Bevacizumab as a Surgical Adjunct to Treat Diabetic Traction Retinal Detachment. *Ophthalmology*. 2009;116(5):927–38.
163. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes: Protocol 4 with Tocilizumab: The READ-4 Study. 2015; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511067>
164. A study to evaluate ASP8232 in reducing central retinal thickness in subjects with diabetic macular edema (DME) (VIDI). 2015; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302079>

165. Pfizer. A Phase 2, Multi-Center Study to Compare the Efficacy and Safety of a Chemokine CCR2/5 Receptor Antagonist with Ranibizumab in Adults With diabetic Macular Edema. ClinicaltrialsGov. 2014; Available from: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01994291
166. Campochiaro PA, Peters KG. Targeting Tie2 for Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep*. 2016 Dec;16(12):126.
167. A phase 1, open-label study of teprotumumab in patients with diabetic macular edema (DME). 2014; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02103283>
168. Vujosevic S, Bini S, Midená G, Berton M, Pilotto E, Midená E. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: An in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res*. 2013;2013.
169. Joussen AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004;18(12):1450–2.
170. Vujosevic S, Midená E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and müller cells alterations. *J Diabetes Res*. 2013;2013:905058.
171. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2715–9.
172. van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic

- retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3404–9.
173. Ibrahim AS, El-Remessy AB, Matragoon S, et al. Retinal microglial activation and inflammation induced by amadori-glycated albumin in a rat model of diabetes. *Diabetes*. 2011;60(4):1122–33.
174. Yang L ping, Sun H li, Wu L meng, et al. Baicalein reduces inflammatory process in a rodent model of diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(5):2319–27.
175. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C. Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci. A Morphologic Sign of Lipid Extravasation in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2009;116(5):914–20.
176. Zong H, Ward M, Madden A, et al. Hyperglycaemia-induced pro-inflammatory responses by retinal Müller glia are regulated by the receptor for advanced glycation end-products (RAGE). *Diabetologia*. 2010;53(12):2656–66.
177. Cao J, McLeod DS, Merges CA, Lutty GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):589–97.
178. Gupta C, Tan R, Mishra C, et al. Choroidal structural analysis in eyes with diabetic retinopathy and diabetic macular edema—A novel OCT based imaging biomarker. *PLoS One*. 2018;13(12).
179. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3378–84.

180. Al-Nashar H. Changes in subfoveal choroidal thickness in diabetic macular edema. *Egypt Retin J.* 2017 May;4(1):1.
181. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, Pilotto E, Midena E. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina.* 2012;32(9):1781–90.
182. Gerendas BS, Waldstein SM, Simader C, et al. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(5):1039-1048.e1.
183. Regatieri C V., Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2012;32(3):563–8.
184. Rewbury R, Want A, Varughese R, Chong V. Subfoveal choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. In: *Eye (Basingstoke).* 2016. p. 1568–72.
185. Caner C, Özeç AV, Aydın H, et al. Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Katarakt Hastalarında Hümör Aközde ve Serumda Total Oksidatif Stres, Total Antioksidan Kapasite, Paraoksonaz, Arilesteraz ve Lipidperoksidaz Seviyelerinin Karşılaştırılması. *Türk Oftalmoloji Derg.* 2012;42(1):47–52.
186. Kirboga K, Ozec A V., Kosker M, et al. The Association between Diabetic Retinopathy and Levels of Ischemia-Modified Albumin, Total Thiol, Total Antioxidant Capacity, and Total Oxidative Stress in Serum and Aqueous Humor. *J Ophthalmol.* 2014;2014:820853.
187. Ustundag Y, Akdogan M, Demirci H ve ark. High density lipoprotein-3 in diabetic retinopathy patients: relationship to total antioxidant capacity and

nitric oxide level. *Int Eye Sci.* 2017; 17,12:2197-2202.

188. Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2000;23(2):234–40.
189. Beyazyildiz E, Çankaya AB, Ergan E, et al. Changes of total antioxidant capacity and total oxidant status of aqueous humor in diabetes patients and correlations with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(4):531–6.
190. Bozkurt E, Çakir B, Çelik E, Doğan E, Uçak T, Alagöz G. Correlation of the aqueous humor total antioxidant capacity, total oxidant status, and levels of IL-6 and VEGF with diabetic retinopathy status. *Arq Bras Oftalmol.* 2019;82(2):136–40.
191. Grigsby JG, Cardona SM, Pouw CE, et al. The role of microglia in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol.* 2014;2014:705783.
192. EROL N. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Anti-VEGF Ajanlar. *Ret-Vit.* 2007;(15):35–40.
193. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem.* 1999;274(33):23463–7.
194. Wang J, Chen S, Jiang F, et al. Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *PLoS One.* 2014;9(10).
195. Ma Y, Zhang Y, Zhao T, Jiang YR. Vascular endothelial growth factor in

plasma and vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2).

196. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(9):1215–8.
197. Qian J, Lu Q, Tao Y, Jiang YR. Vitreous and plasma concentrations of apelin and vascular endothelial growth factor after intravitreal bevacizumab in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2011;31(1):161–8.
198. Shan JJ, Yuan ZL, Cao GP. Relationship between serum level of the basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor and proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2011;11(12):2097–8.
199. Hill DJ, Flyvbjerg A, Arany E, Lauszus FF, Klebe JG. Increased levels of serum fibroblast growth factor-2 in diabetic pregnant women with retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1452–7.
200. Khuu LA, Tayyari F, Sivak JM, et al. Aqueous humour concentrations of TGF- β , PLGF and FGF-1 and total retinal blood flow in patients with early non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(3):e206–11.
201. Malik TG, Ahmed SS, Gul R, Ayesha E. Comparative analysis of serum proangiogenic biomarkers between those with and without diabetic retinopathy. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2018;28(9):686–9.
202. Malik TG, Ahmed SS, Gul R, Khalil M, Malik AA, Khan M. Effect of intravitreal bevacizumab on macular thickness: exploring serum and

vitreous proangiogenic biomarkers in patients with diabetic macular edema. Turk J Med Sci. 2018 Aug 16;48(4):833-839.

203. Dell'Omo R, Semeraro F, Bamonte G, Cifariello F, Romano MR, Costagliola C. Vitreous mediators in retinal hypoxic diseases. Mediators Inflamm. 2013;2013:935301.
204. El Asrar AMA, Maimone D, Morse PH, Gregory S, Reder AT. Cytokines in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1992;114(6):731–6.

