



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE OKÜLER VE
SİSTEMİK ENFLAMATUVAR BİYOBELİRTEÇLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İlgin KAYA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Nihal DEMİRCAN**

ADANA-2024



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

DIYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE OKÜLER VE SİSTEMİK ENFLAMATUVAR BİYOBELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İlgin KAYA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Nihal DEMİRCAN**

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2022-14501**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Gerçek bir akademisyen olarak bana her zaman ışık tutan, vizyonu, birikimi, nezaketi ve duruşu ile hepimize rol model olan, kendisinden bir tez yazmaktan çok daha fazlasını öğrendiğim ve kendimi bu yüzden hep çok şanslı hissettiğim sayın Prof. Dr. Ayşe Nihal DEMİRCAN'a tüm emekleri, özverisi ve sabrı için,

Uzmanlık eğitimim süresince benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, göz hekimliğini kendilerinden öğrendiğim, bir aile olduğumuzu bana hissettiren sayın hocalarım Prof. Dr. Meltem YAĞMUR, Prof. Dr. Altan Atakan ÖZCAN, Prof. Dr. Elif ERDEM, Prof. Dr. Ebru ESEN, Doç. Dr. İ. İnan HARBİYELİ, Dr. Öğretim Üyesi Kemal YAR, Dr. Öğretim Üyesi Burak ULAŞ, Dr. Öğretim Görevlisi Püren IŞIK'a,

Onlar olmasa bazı zamanlar devam edemeyecek gibi hissettiğim, her düştüğümde beni kaldıran, aynı anne babadan olmasak bile artık kardeş olduğumuza emin olduğum başta Dr. Begüm SULANÇ ve Dr. Medina BULLUTİ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Yoğun, stresli zamanlarda bile beraber inanılmaz eğlenceli günler geçirdiğim, uzman olsalar dahi ayrılmadığım, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, bana her zaman destek olan kıdemlilerim Uzm. Dr. Ahsen ÇAVUŞOĞLU, Uzm. Dr. Anıl UYSAL ve çok uzun seneleri beraber devirdiğim Uzm. Dr. Ahmet Emin DEMİRTAŞ'a,

Başım ne zaman sıkışsa, ne zaman derdim olsa bana kol kanat geren, enerjisiyle kendimi toparladığım, uzakta olan ailemi aratmayan, iyi ki var dediğim güzel insanlar Ayşegül Gümüş ANDIRIN ve Ezgi SAVAŞER'e,

Bu işin bir ekip işi olduğunu bana her zaman hatırlatan, elimiz ayağımız olan poliklinik, servis, ameliyathanede görevli hemşire ve personellerimize,

Tez çalışmamda bana destek olan sayın Prof. Dr. Salih ÇETİNER ve Çukurova Üniversitesi Merkez Laboratuvar çalışanlarına, istatistiksel analizde bana yardımcı olan Hülya BİNOKAY'a

Onların kızları olduğum için her zaman gurur duyduğum, tüm olanaklarını eğitimim ve mutluluğum için önüme seren, sevgisini ve desteğini bir gün benden esirgemeyen, bence dünyanın en mükemmel insanları canım annem ve babam; Nur KAYA ve meslektaşım Dr. Halil İbrahim KAYA'ya,

Çok özlediğim, hep uzakta yaşasak da desteğini her zaman hissettiğim, sanki bir kardeş değil de bir abi gibi bana akıl hocası olan, kendisine hayran olduğum canım kardeşim Ege KAYA'ya,

Bana dünyanın en güzel ilişkisini yaşatan, tüm yükümü ve stresimi hafifleten, beraberken her şeyin çok daha güzel ve katlanılır olduğu, hayatı paylaşmak için bir gün bile tereddüt etmediğim sevgilime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlgin KAYA
Adana, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.2. Diyabetik Retinopati	4
2.2.1. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması ve Evrelemesi	4
2.3. Diyabetik Makula Ödemi.....	5
2.3.1. Diyabetik Makula Ödemi Sınıflandırılması ve Evrelendirilmesi	6
2.4. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi Patofizyolojisi	9
2.5. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Hiperglisemi & Biyokimyasal Yolaklar	11
2.5.1. Biyokimyasal Yolaklar	11
2.5.2. Oksidatif Stres ve Süperoksit Üretimi	14
2.5.3. Enflamasyon ve Mikroglia Aktivasyonu	14
2.5.4. Sitokinler.....	16
2.5.5. Kemokinler	17
2.5.6. Adezyon Molekülleri	17
2.5.7. Anjiyogenez İlişkili Büyüme Faktörleri	18
2.6. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri	19
2.6.1. Oftalmoskopi ve Renkli Fundus Görüntüleme	20
2.6.2. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)	20
2.6.3. Optik Koherens Tomografi (OKT).....	21

2.6.3.1. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi OKT	
Biyobelirteçleri	21
2.6.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi	25
2.6.5. Oküler Ultrasonografi	26
2.7. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makular Ödemde Sistemik	
Biyobelirteçler.....	26
2.8. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi	28
2.8.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü	28
2.8.2. Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi	28
2.8.3. İntravitreal Anti-VEGF Ajanlar.....	29
2.8.4. İntravitreal Kortikosteroid Ajanlar	31
2.8.5. Yeni Tedavi Stratejileri.....	32
2.8.6. Cerrahi Tedavi	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	90
KAYNAKLAR	91
EKLER	112
EK 1. Aydınlatılmış Onam Formu	112
EK 2. Etik Kurul Onayı.....	115

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Grup 1, grup 2 ve grup 3'te yaş, DM süresi, HbA1c, AKŞ, VKİ, EİDGK verileri.....	43
Tablo 2. Grup 1, grup 2 ve grup 3'te cinsiyet ve DM tedavisine ait veriler.....	43
Tablo 3. Grup 2 ve grup 3'te NPDR ve PDR olgularının dağılımı	44
Tablo 4. Grup 2 ve 3'te hafif/orta NPDR ve ağır NPDR olgularının dağılımı	44
Tablo 5. Grup 1, grup 2 ve grup 3'te SMK ve SMV değerleri.....	45
Tablo 6. Grup 3'teki olguların DMÖ morfolojisine göre dağılımı.....	46
Tablo 7. Grup 3'te intraretinal kist, DRIL, HRN, ERM, SRS, dış retina katlarında defekt varlığı dağılımı	47
Tablo 8. Grup 3'teki olguların HRN yoğunluğuna göre dağılımı	47
Tablo 9. Üç grup arasında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması	48
Tablo 10. Grup 2'de NPDR ve PDR gruplarında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması	50
Tablo 11. Grup 2'de hafif/orta NPDR ve ağır NPDR gruplarında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 12. Grup 3'te NPDR ve PDR olgularında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması	54
Tablo 13. Grup 3'te hafif/orta NPDR ve ağır NPDR olgularında ortalama serum IL-6, IL-1 β ,.....	56
Tablo 14. Grup 3'te SMK ve SMV ile IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki korelasyon.....	58
Tablo 15. Grup 3'te ödem morfolojisi ile IL-6, IL-1 β , TNF- α ,VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki	62
Tablo 16. Grup 3'te en büyük intraretinal kist boyu ile IL-6, IL-1 β , TNF- α ,VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki korelasyon	63
Tablo 17. Grup 3'te SRS varlığı ile IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki	64
Tablo 18. Grup 3'te HRN yoğunluğu ile IL-6, IL-1 β , TNF- α ,VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki	65
Tablo 19. Grup 3'te ERM varlığı ile IL-6, IL-1 β , TNF- α ,VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki	65
Tablo 20. Grup 3'te dış retina katlarında defekt varlığı ile IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve	67
Tablo 21. Grup 3'te dış retina katları defekti uzunluğu ile IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyeleri arasındaki korelasyon	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Hafif/orta NPDR (A), ağır NPDR (B), PDR (C) olgularının FFA görüntüleri.....	36
Şekil 2. Diffüz makula ödemi (A), KMÖ (B), mikst tip makula ödemi (C) olgularına ait OKT görüntüleri.....	37
Şekil 3. Spektalis OKT ile SMK ve SMV ölçümü.....	38
Şekil 4. OKT’de intraretinal kist (A), SRS (B), ERM (C) ve dış retina katlarında defekt (D) görünümü	39
Şekil 5. Hafif/orta HRN (A) ve yoğun HRN (B) olan olguların OKT görüntüsü.....	40
Şekil 6. Grup 2 ve 3’te NPDR (A) ve PDR (B) olgularının dağılımı	44
Şekil 7. Grup 2 ve 3’te hafif/orta NPDR (A) ve ağır NPDR (B) olgularının dağılımı	44
Şekil 8. Grup 1, grup 2 ve grup 3’te SMK (A) ve SMV(B) değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Şekil 9. Grup 3’teki olguların DMÖ morfolojisine göre dağılımı	46
Şekil 10. Grup 3’teki olguların HRN yoğunluğuna göre dağılımı.....	47
Şekil 11. Üç grup arasında serum IL-6 (A), IL-1 β (B), TNF- α (C), VCAM-1(D), ICAM-1(E) seviyelerinin karşılaştırılması.....	49
Şekil 12. Grup 2’de NPDR ve PDR gruplarında ortalama serum IL-6 (A), IL-1 β (B), TNF- α (C), VCAM-1(D), ICAM-1(E) seviyeleri.....	51
Şekil 13. Grup 2’de hafif/orta NPDR ve ağır NPDR gruplarında ortalama serum IL-6(A), IL-1 β (B), TNF- α (C), VCAM-1(D), ICAM-1(E) seviyeleri.....	53
Şekil 14. Grup 3’te NPDR ve PDR olgularında ortalama serum IL-6 (A), IL-1 β (B), TNF- α (C), VCAM-1(D), ICAM-1(E) seviyeleri.....	55
Şekil 15. Grup 3’te hafif/orta NPDR ve ağır NPDR olgularında ortalama serum IL-6(A), IL-1 β (B), TNF- α (C), VCAM-1(D), ICAM-1(E) seviyeleri.....	57
Şekil 16. Grup 3’te SMK değerleri ile IL-6(A), IL-1 β (B), TNF- α (C) ve ICAM-1(D) seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon.....	59
Şekil 17. Grup 3’te SMV değerleri ile IL-6(A), IL-1 β (B), TNF- α (C) ve ICAM-1(D) seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon	60
Şekil 18. Grup 3’te ödem morfolojisine göre ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması.....	61
Şekil 19. Grup 3’te en büyük intraretinal kist boyu ile IL-6(A) ve TNF- α (B) seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon.....	63
Şekil 20. Grup 3’te SRS olan ve olmayan hastalarda IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması	64
Şekil 21. Grup 3’te dış retina katlarında defekt olan ve olmayan hastalarda IL-6(A), TNF- α (B), ICAM-1(C) seviyelerinin karşılaştırılması.....	66
Şekil 22. Grup 3’te dış retina katlarındaki defekt uzunluğu ile ICAM-1 seviyeleri arasındaki negatif korelasyon	68

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AGE	: İleri glikasyon son ürün
AKŞ	: Açlık kan şekeri
CRP	: C-reaktif protein
DAG	: Diaçil gliserol
DCCT	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DEX	: Deksametazon
DM	: Diyabetes mellitus
DMÖ	: Diyabetik makula ödemi
DR	: Diyabetik retinopati
DRCR	: Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı
DRIL	: İç retina katlarında disorganizasyon
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ELM	: Eksternal limitan membran
EPO	: Eritropoetin
ERK	: Ekstrasellüler sinyaller ile düzenlenen kinaz
ERM	: Epiretinal membran
ETDRS	: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
EZ	: Elipsoid zon
F6P	: Fruktöz-6-fosfat
FA	: Fluosinolon asetonid
FAZ	: Foveal avasküler zon
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
G3P	: Gliseraldehit-3-fosfat
GAPDH	: Gliseraldehit-3-fosfat-dehidrogenaz
GİB	: Göz içi basıncı
GlcNAc	: N-asetilglukozamin-6-fosfat
HbA1c	: Hemoglobin A1c

HIF-1	: Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1
HRN	: Hiperreflektif nokta
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü-1
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-1R	: İnsülin benzeri büyüme faktörü- reseptörü
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
IL-6R	: İnterlökin-6 reseptörü
IL-8	: İnterlökin-8
ILM	: İnternal limitan membran
INL	: İç nükleer tabaka
IRMA	: İntraretinal mikrovasküler anormallikler
IRS	: İntraretinal sıvı
İVTA	: İntravitreal triamsinolon asetonid
KAMÖ	: Klinik olarak anlamlı makula ödemi
KMÖ	: Kistoid makula ödemi
KRB	: Kan retina bariyeri
LFK	: Lazer fotokoagülasyon
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
NPDR	: Nonproliferatif diyabetik retinopati
NSAİ	: Nonsteroid antienflamatuvar
NVD	: Optik disk neovaskülarizasyonu
NVE	: Retinal neovaskülarizasyon
OAD	: Oral antidiyabetik
OKT	: Optik koherens tomografi
OKTA	: Optik koherens tomografi anjiyografi
ONL	: Dış nükleer tabaka
OPL	: Dış pleksiform tabaka

PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PARP	: Poli ADP-riboz polimeraz
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
PGF	: Plasental büyüme faktörü
PKC	: Protein kinaz C
PPV	: Pars plana vitrektomi
PVD	: Posterior vitreus dekolmanı
RAAS	: Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi
ROS	: Reaktif oksijen radikalleri
RPE	: Retina pigment epiteli
SDF-1	: Stromal hücre kaynaklı faktör-1
SII	: Sistemik enflamatuvar indeks
SMK	: Santral makula kalınlığı
SMV	: Santral makula volümü
SRS	: Subretinal sıvı
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
UDP-GlcNAc	: Üridin-difosfo-N-asetilgalaktozamin
USG	: Ultrasonografi
VAP-1	: Vasküler adezyon molekülü-1
VB	: Venöz boncuklanma
VCAM-1	: Vasküler sellüler adezyon molekülü-1
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VH	: Vitreus içi hemoraji
VKI	: Vücut kitle indeksi
VMA	: Vitreomaküler adezyon
VMT	: Vitreomaküler traksiyon

ÖZET

Diyabetik Makula Ödeminde Oküler ve Sistemik Enflamatuvar Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan ve olmayan hastalarda sistemik enflamatuvar biyobelirteçlerin serum düzeylerini belirlemek, optik koherens tomografideki (OKT) morfolojik bulgular ile aralarındaki korelasyonu değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel çalışmaya 120 tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastasının 120 gözü dahil edildi. Hastalar DR ve DMÖ varlığına göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1 DR bulgusu olmayan, grup 2 DMÖ olmaksızın DR tanılı, grup 3 ise DMÖ'nün eşlik ettiği DR tanılı hastaları içermektedir. Yaş, cinsiyet, DM süresi ve tedavisi, hemoglobin A1c (HbA1c) seviyesi, açlık kan şekeri (AKŞ), vücut kitle indeksi (VKİ) ve DR evresine ait veriler kaydedildi. Tüm hastalara ayrıntılı tam oftalmolojik muayene yapıldı ve OKT çekildi. Santral makula kalınlığı ve volümü (SMK, SMV), ödem morfolojileri, intraretinal kist varlığı ve en büyük intraretinal kist boyu, iç retina katlarında disorganizasyon (DRIL), hiperreflektif nokta (HRN), subretinal sıvı (SRS), epiretinal membran (ERM) ve dış retina katlarında defekt varlığı ve uzunluğu kaydedildi. Serum örneklerinde interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), vasküler sellüler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeyleri insan mikro ELISA kitleri ile manuel olarak ölçüldü.

Bulgular: Serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 seviyeleri arasında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). Serum VCAM-1 düzeyi üç grupta benzerdi. ($p = 0,268$). Grup 2 ve 3'te proliferatif diyabetik retinopati (PDR) grubunda IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 seviyeleri nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). En fazla IL-6 ile olmak üzere, IL-1 β , TNF- α ve ICAM-1 ile SMK ve SMV arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı ($p < 0,001$, sırasıyla $r = 0,792$, $r = 0,623$, $r = 0,586$, $r = 0,531$). Serum ICAM-1 seviyeleri kistoid makula ödeminde (KMÖ) diğer ödem tiplerine göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,035$). En büyük intraretinal kist boyu ile serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p < 0,010$, $p = 0,006$, $r = 0,557$, $r = 0,366$). Subretinal sıvı varlığı ile IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p = 0,026$). Dış retina katlarındaki defekt uzunluğu ile serum ICAM-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Negatif korelasyon mevcuttu ($p = 0,049$, $r = -0,555$).

Sonuç: Serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 seviyeleri ile DR ve DMÖ'nün varlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin serum seviyeleri klinisyenlere hem prediktif hem prognostik süreçte yarar sağlayabilir, hastaya uygun terapötik ajanın seçiminde yardımcı olabilir. Hastaya özel, hedef sitokine yönelik tekli ya da kombine tedavi seçenekleri için daha fazla hasta sayısını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Adezyon molekülü, diyabetik makula ödemi, enflamasyon, optik koherens tomografi, sitokin

ABSTRACT

Evaluation of Ocular and Systemic Inflammatory Biomarkers in Diabetic Macular Edema

Purpose: To determine the serum levels of systemic inflammatory biomarkers in patients with and without diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) and to evaluate their correlation with morphological findings on optical coherence tomography (OCT).

Material and Methods: The cross-sectional study included 120 eyes of 120 type 2 diabetes mellitus (DM) patients. Patients were divided into 3 groups according to the presence of DR and DME. Group 1 included patients without DR, group 2 included patients with DR without DME and group 3 included patients with DR with DME. Age, gender, duration and treatment of DM, hemoglobin A1c (HbA1c) level, fasting blood glucose (FBG), body mass index (BMI) and DR stage were recorded. All patients underwent a detailed ophthalmological examination and OCT was performed. Central macular thickness and volume (CMT, CMV), edema morphology, presence of intraretinal cysts and the length of the largest intraretinal cyst, disorganisation of inner retinal layers (DRIL), hyperreflective spot (HRN), subretinal fluid (SRF), epiretinal membrane (ERM) and presence and length of defects in outer retinal layers were recorded. Interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), tumour necrosis factor- α (TNF- α), vascular cellular adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels in serum samples were measured manually with human micro ELISA kits.

Results: There was a statistically significant difference in serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 levels between the three groups ($p < 0.001$). Serum VCAM-1 levels were similar in the three groups ($p = 0.268$). In groups 2 and 3, IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 levels were significantly higher in the proliferative diabetic retinopathy (PDR) group than in the nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) group ($p < 0.001$). IL-1 β , TNF- α and ICAM-1 were positively correlated with SMC and SMV ($p < 0.001$, $r = 0.792$, $r = 0.623$, $r = 0.586$, $r = 0.531$, respectively). Serum ICAM-1 levels were significantly higher in cystoid macular edema (CME) compared to other edema types ($p = 0.035$). There was a positive correlation between the largest intraretinal cyst size and serum IL-6 and TNF- α levels ($p < 0.010$, $p = 0.006$, $r = 0.557$, $r = 0.366$, respectively). There was a statistically significant correlation between the presence of subretinal fluid and IL-6 levels ($p = 0.026$). There was a statistically significant correlation between the defect length in the outer retinal layers and serum ICAM-1 levels. There was a negative correlation ($p = 0.049$, $r = -0.555$).

Conclusion: A significant correlation was found between serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 levels and the presence and severity of DR and DME. Serum levels of cytokines and adhesion molecules may be useful for clinicians in both predictive and prognostic processes and may help in the selection of the appropriate therapeutic agent for the patient. Prospective studies with a larger number of patients are needed for patient-specific, cytokine-targeted single or combined treatment options.

Keywords: Adhesion molecule, cytokine, diabetic macular edema, inflammation, optical coherence tomography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıktır. Diyabetes mellitus, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Dünya genelinde, diyabetik kişi sayısının 2045 yılına kadar 700 milyona ulaşacağı ve nüfusun % 10,9'unu oluşturacağı tahmin edilmektedir.¹ Diyabetes mellitusun geç dönem komplikasyonları arasında diyabetik retinopati (DR), diyabetik nefropati, diyabetik polinöropati ve diyabetik ayak yer almaktadır. Mikrovasküler düzeyde gelişen bu komplikasyonlar genellikle eş zamanlı görülmektedir.²

Diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödemi (DMÖ), DM'nin önemli oküler komplikasyonlarıdır. Çalışma çağındaki yetişkin nüfus arasında önlenabilir körlük ve görme bozukluğunun önde gelen nedenleridir.^{3,4} Diyabetik bireylerin yaklaşık % 30-40'ında DR görülür ve dünya genelinde 100 milyondan fazla birey DR ile yaşamaktadır.⁵ Diyabetik retinopatisi olan hastalarda DMÖ prevalansı % 2,7-11'dir. Bu oran diyabetin tipine ve hastalığın süresine bağlıdır.⁶ Hastalığın küresel prevalansının ve yükünün önümüzdeki birkaç dekad içinde önemli ölçüde artması, 2030'da prevalansların DR ve DMÖ'de sırasıyla 130 milyon ve 24 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Bu hızlı artış, yaşam tarzı değişiklikleri, uzayan yaşam süreleri ve yaşlanan küresel nüfus gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Diyabete ait komplikasyonlar ile ilişkili ekonomik maliyetlerin oldukça yüksek olması sağlık sistemlerini ve kaynaklarını zorlamaktadır.^{7,8}

Diyabetes mellitus, metabolik dengesizlikleri takiben vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli proanjiyogenik, immünolojik ve proenflamatuvar mediatörlerin lokal ve sistemik üretiminin artmasına neden olur.⁹ Bu moleküllerin yüksek konsantrasyonları lökositlerin aktivasyonunu ve göçünü, lökositozu ve ardından kapiller oklüzyonu, retinal hipoksiyi ve endotel hücre hasarını artırır. Tüm bu olaylar kan retina bariyerinin (KRB) bozulmasına ve vasküler geçirgenliğin artmasına neden olur. Sonuç olarak eksudalar, mikroanevrizmalar, kanamalar ve retina ödemi içeren karakteristik değişiklikler gelişir.^{10,11}

Diyabetik retinopati hastalarında görme kaybının en yaygın nedeni DMÖ'dür. Anti-VEGF ajanların intravitreal uygulamaları günümüzde DMÖ tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Ancak, Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (DRCR) (Protokol I) çalışmasına göre iki yıllık anti-VEGF tedavisi alan DMÖ hastalarının sadece % 29'unda

en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) ≥ 3 sıra iyileşme sağlanmıştır.¹² Hastaların yaklaşık % 40'ı bu tedavilere ya direnç göstermekte ya da yetersiz yanıt vermekte, bu da daha etkili tedavi yöntemlerine gereksinim olduğunu göstermektedir.^{13,14}

Anti-VEGF'e yetersiz yanıt, DR patogenezinde VEGF'ten başka moleküler yolların da rol oynamasıyla ilişkili olabilir. Diyabetik retinopatinin altında yatan mekanizmaları araştıran çalışmalar, yeni alternatif tedavilerin geliştirilmesi için yeni seçenekler sağlayabilir.¹⁵ Erken evrelerde ise, mevcut tek tedavi yaklaşımı değiştirilebilir DR risk faktörlerinin sıkı kontrolü, özellikle de glisemik kontrol, kan basıncı ve serum lipid konsantrasyonunun düzenlenmesidir. Bu nedenle, diyabetik komplikasyonu erken evrede belirlemek ve uygulanan tedavinin etkilerini izlemek için yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.^{9,11,15,16}

Biyobelirteçler, kan veya diğer vücut sıvıları ve dokularında bulunan ve hastalık açısından yüksek risk altında olan bireylerin belirlenmesine, hastalığın progresyonunun ve tedavinin etkinliğinin izlenmesine yardımcı olan moleküllerdir.¹⁷⁻¹⁹ Diyabetik retinopati ve DMÖ'de sistemik dolaşımda, vitreus, hümör aköz, gözyaşı gibi oküler örneklerde çeşitli biyobelirteçlerin değişen seviyeleri tespit edilmiş ve tanımlanmıştır.²⁰⁻²³ Sistemik enflamatuvar biyobelirteçler ile DMÖ arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda kaynak mevcuttur ancak DMÖ'nün evresi ve şiddeti ile ilişkisi hakkındaki çalışmalar kısıtlıdır.

Bu çalışmada DR ve DMÖ olan ve olmayan hastalarda patogeneizde önemli bir yere sahip olan enflamatuvar biyobelirteçlerin serum düzeylerini belirlemek, optik koherens tomografi (OKT)'de morfolojik bulgular ile aralarındaki korelasyon analizini değerlendirmek amaçlanmıştır. Diyabetik retinopati ve DMÖ tanısında, izleminde ve yeni tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yardımcı olabilecek biyobelirteçler araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, glukozun enerji kaynağı olarak yetersiz kullanıldığı, uygunsuz glukoneogenez ve glikojenoliz nedeniyle aşırı üretildiği, hiperglisemi ile sonuçlanan karbonhidrat metabolizması bozukluğudur.²⁴ Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), global DM prevalansının 2030 yılında %10,2'ye (578 milyon) ve 2045 yılında %10,9'a (700 milyon) yükseleceğini öngörmektedir.¹ Diyabetes mellitus, venöz kanda artmış glukoz konsantrasyonları ve/veya HbA1c seviyeleri gösterilerek teşhis edilebilir.²⁵

Diyabetes mellitus aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

1. Tip 1 DM (otoimmün b hücresi yıkımına bağlı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan, yetişkinlik dönemindeki gizli otoimmün diyabet dahil)
2. Tip 2 DM (sıklıkla insülin direnci ve metabolik sendrom zemininde, yeterli b hücresi insülin salgısının otoimmün olmayan ilerleyici kaybına bağlı olarak)
3. Monojenik DM sendromları (yenidoğan diyabeti ve genç yaşta başlayan diyabet)
4. Ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit) ve sistemik ilaç kullanımı (glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi veya organ nakli sonrası immunsupresif ajan kullanımı) kaynaklı spesifik diyabet türleri
5. Gestasyonel DM (gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve gebelik öncesinde belirgin olmayan diyabet)²⁶

Diyabetes mellitus, şiddetli hiperglisemi, poliüri, polidipsi, yorgunluk, açıklanamayan kilo kaybı, görme bozuklukları ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi klasik semptomlara yol açarak ketoasidoz veya non-ketoasidotik koma riski taşıyan hiperosmolar sendroma kadar gidebilir. Kronik hiperglisemi ayrıca insülin salgılanmasında ve/veya etkisinde bozukluklara neden olur. Çeşitli doku ve organlarda uzun dönemde hasar, fonksiyon bozukluklarının yanı sıra kanserle de ilişkilidir.²⁷

Diyabetin komplikasyonları arasında görme kaybına yol açan retinopati; böbrek yetmezliğine yol açan nefropati; ayak ülseri, amputasyon ve Charcot eklemi riskine yol açan periferik nöropati, gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara,

cinsel işlev bozukluğuna neden olan otonom nöropati yer almaktadır. Diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalık insidansı artmıştır. Bu olgularda hipertansiyon ve lipoprotein metabolizmasında bozulma da mevcuttur.²⁵

2.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, hiperglisemi, lökostat, mikrovasküler hasar, enflamasyon, vasküler geçirgenlik, oklüzyon, iskemi ve nörodejenerasyonun eşlik ettiği, körlükle sonuçlanabilen ciddi bir oküler komplikasyondur.²⁸ Yirmi yıllık DM geçmişi sonrası tip 1 diyabetli hastaların tümüne yakınında, tip 2 diyabetli hastaların % 60'ından fazlasında retinopati gelişmekte ve hasta sayısı her yıl kademeli olarak artmaktadır.^{2,29} Teo ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde, DR'nin küresel prevalansı yaklaşık % 22, görmeyi tehdit eden DR'nin prevalansı ise % 6'dır. Dünya çapında DM nüfusunun artmasıyla birlikte, DR'nin küresel prevalansının 2045'te 160,5 milyona yükselmesi beklenmektedir.⁷

Diyabetik retinopati, nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)(hafif, orta, şiddetli) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olarak iki ana gruba ayrılır. Nonproliferatif diyabetik retinopatide, retinal perivasküler hücrelerin kaybı, genişleyen mikrodamarlardan sızıntı ve mikroanevrizmalar mevcuttur. Proliferatif diyabetik retinopatide KRB bozulur ve vasküler perfüzyon basıncı azalır. Proliferatif diyabetik retinopatinin en tipik özelliği, iskemi aracılı anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörler arasındaki dengesizliğin neovaskülarizasyona yol açarak vitreus içi hemoraji (VH) ve retina dekolmanına neden olabilen proliferasyonudur. Görme kaybı nedeni DMÖ ve PDR'dir. Diyabetik makula ödemi, DR'nin herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir ve PDR'li hastalarda % 71'e varan bir prevalansa sahiptir.³⁰ Tip 1 DM'li hastalarda PDR, görme kaybı yapan en önemli nedendir. Tip 2 DM'li hastalarda ise DMÖ daha yaygındır ve bu durum son yıllarda DMÖ prevalansında görülen önemli artışı açıklamaktadır; bu artışta giderek artan obezite seviyeleri de rol oynamaktadır.²

2.2.1. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması ve Evrelemesi³¹

1. Retinopati yok : Retina normal görünümde
2. NPDR

A. Çok hafif NPDR : Yalnızca mikroanevrizmalar

B. Hafif NPDR : Orta evre NPDR seviyesine kadar mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, eksudalar ve atılmış pamuk bulgularından herhangi biri veya hepsinin varlığı. İntraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) veya belirgin venöz boncuklanma (VB) yok.

C. Orta evre NPDR: 1-3 kadranda şiddetli retinal hemorajiler veya hafif IRMA, 1 kadranda fazla olmamak kaydı ile VB olabilir, genellikle atılmış pamuk bulgusu mevcut.

D. Şiddetli NPDR : 4-2-1 kuralı; aşağıdakilerden birinin varlığı:

- 4 kadranda şiddetli retinal hemorajiler
- 2 veya daha fazla kadranda belirgin VB
- 1 veya daha fazla kadranda IRMA

E. Çok şiddetli NPDR : Şiddetli NPDR kriterlerinden en az 2 tanesinin varlığı

3. PDR

A. Hafif-orta PDR : Optik disk neovaskülarizasyonu (NVD) veya herhangi bir lokalizasyonda retinada neovaskülarizasyon (NVE)

B. Yüksek riskli PDR :

- 1/3 optik disk alanından büyük NVD
- NVD ile beraber VH
- 1/2 disk alanından büyük NVE ile beraber VH

C. İleri diyabetik göz hastalığı : Persistan preretinal ve/veya VH, traksiyonel retina dekolmanı, iris neovaskülarizasyonu, neovasküler glaukom, diyabetik papillopati gelişmesi

2.3. Diyabetik Makula Ödemi

Diyabetik makula ödemi dünya çapında görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir. Semptomları arasında bulanık görme, metamorfopsi, renkli görmeye değişiklikler ve okuma güçlüğü mevcuttur. Bir meta-analize göre, 22,896 diyabetli bireyin % 10,2'sinde DR ve % 6,81'inde DMÖ görülmüştür.³ Diyabetes mellitus hastalarında DMÖ'nün on yıllık süreçte görülme sıklığı 30 yaşından önce tanı almış hastalarda yaklaşık % 20, 30 yaşından sonra tanı almış hastalarda ise % 40 'tır. Başka bir çalışmada, hastaların yaklaşık % 27'sinde diyabet başlangıcından sonraki 9 yıl içinde DMÖ geliştiği bulunmuştur.^{32,33} Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati

Çalışması'nda (WESDR), 10 yıllık DMÖ gelişme oranı tip 1 diyabetli hastalarda % 20,1, tip 2 diyabette insülin kullananlarda % 25,4, insülin kullanmayanlarda ise % 13,9'dur.³⁴

Diyabetik makula ödeminin patofizyolojisinde rol alan KRB'nin hasarından sorumlu en önemli molekül VEGF'tir. Diyabetik makula ödeminin patofizyolojisine dair bilgilerimizin artması tedavinin değişip gelişmesine yol açmıştır. Günümüzde, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu, fonksiyonel ve morfolojik iyileşme sağlaması nedeniyle DMÖ tedavisinde ilk basamak haline gelmiştir. Bununla birlikte, bazı hastalar anti-VEGF enjeksiyonlarına yetersiz yanıt vermektedir. Örneğin, DRCR (Protokol T) çalışması bulgularına göre DMÖ hastalarının % 31,6-65,6'sında 24 hafta içinde düzenli olarak yapılan en az 4 intravitreal enjeksiyondan sonra bile makula ödemi devam etmektedir. Bu kadar çok hastanın tedaviye dirençli olması, başka mekanizmaların da patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir.^{13,14,35}

2.3.1. Diyabetik Makula Ödemi Sınıflandırılması ve Evrelendirilmesi

Klinik uygulamada DMÖ'nün ağırlık derecesini belirlemek ve tedavi şemasını daha standart yapabilmek için Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) klinik olarak anlamlı makula ödemi (KAMÖ) ve klinik olarak anlamsız makula ödemi terimlerini tanımlamıştır. Klinik olarak anlamlı makula ödemi, görme kaybı tehdidi ve tedavi gereksinimi taşıyan makula ödemidir ve kriterleri aşağıdaki gibidir:³¹

- Foveal avasküler zonun (FAZ) merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması.
- FAZ'ın merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.
- Herhangi bir bölümü, FAZ'ın merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması

Bresnick ve arkadaşları DMÖ'yü fokal ve diffüz olarak alt tiplere ayırmıştır ancak klinik pratikte bu ayrım her zaman net olmayabilir ve her iki sızıntı paterni de izleniyor ise mikst form olarak tanımlanabilir.³⁶

Fokal DMÖ, başlangıçta mikroanevrizmaların fokal sızıntısının neden olduğu ödem olarak tanımlanmıştır. Mikroanevrizma kümeleri tipik olarak fokal olarak retina

kalınlığının arttığı bölgelerde bulunur. Zaman içerisinde sıvı komponentlerin rezorbe olması ve serum içindeki lipid ve lipoprotein türevlerinin iç ve dış pleksiform tabakada çökmesi sert eksudaların oluşmasına yol açar. Mikroanevrizmalar genellikle sert eksudadan oluşan sirküler bir halka ile çevrilidir. Fokal DMÖ'de atılmış pamuk bulgusu olabilir, bu görünüme yol açan tıkalı terminal arteriyolü çevreleyen genişlemiş kapiller yatakta sıklıkla sızıntıya neden olan mikroanevrizmalar bulunur. Fokal ödem oluşturan bu mikroanevrizmalardan fokal sızıntıyı tanımlamak fokal lazer tedavisini uygulamak adına oldukça önemlidir.

Diffüz DMÖ'de KRB'nin hasarlanması sonucu yalnızca mikroanevrizmaların yanı sıra retinal kapiller ve arteriyollerden de sızıntı oluşur. Diffüz DMÖ bilateral ve simetrik olmaya eğilim gösterir, sert eksudalar genellikle bu tipte görülmez. Sert eksuda görülmemesi KRB'de daha büyük molekül ağırlıklı lipoprotein moleküllerinin ekstrasvasküler alana girmesi için yeterli genişlikte bir defekt olmadığını gösterir. Kapiller yatak yaygın olarak genişlemiştir ve fundus floresein anjiyografi (FFA) ile, histolojik olarak gösterilmiş aselüler tıkalı kapillerler ve buna karşılık gelişen dilate hiperselüler kapillerler ile ilişkili geniş interkapiller boşluklar görüntülenebilir.³⁶

Mikroanevrizmadan floresein sızıntısının oranı fokal ve diffüz DMÖ arasında ayırım yapmak için ETDRS'de kullanılmıştır. Sızıntının $\geq$ % 67'si mikroanevrizmalardan kaynaklanıyor ise fokal DMÖ, mikroanevrizma sızıntısı % 33 ile % 66 arasında ise orta DMÖ, sızıntının % 33'ü ve daha azı mikroanevrizma kaynaklı ise diffüz DMÖ olarak sınıflandırılmıştır.³¹

Ayrıca yine ETDRS sınıflaması temel alınarak yapılan Uluslararası Klinik Maküler Ödem Şiddet Ölçeği DMÖ sınıflandırılmasında kullanılabilir. Bu ölçeğe göre retinal kalınlaşma veya sert eksuda varlığında DMÖ 3 evrede incelenmiştir:³⁷

- Hafif DMÖ: Arka kutupta bir miktar sert eksuda veya retinal kalınlaşma var fakat makula merkezinden uzak
- Orta DMÖ: Makula merkezine yakın fakat merkezi içermeyen sert eksuda veya retinal kalınlaşma
- Ağır DMÖ: Makula merkezinde sert eksuda veya retinal kalınlaşma

Diyabetik makula ödeminin daha ayrıntılı teşhisi ve sınıflandırılmasında morfolojik retinal değişikliklerin analizi, tanımlanmış biyobelirteçlerin tespiti ve 1 mm

apında subfoveal bölgenin kalınlığının değerlendirilmesi anahtar rol oynamaktadır. Santral tutulum olmayan DM, merkezi subfoveal bölgenin 1 mm çapının dışında makula kalınlığında artış olarak tanımlanır. Santral tutulumu olan DM, merkezi subfoveal bölgenin 1 mm çapı içinde makula kalınlığında artış olarak tanımlanır.³⁸

Günümüzde OKT, DM tanı ve takibinde çok önemli avantajlar sağlamıştır. Makula kalınlığı, maküler hacim, ödemin yayılımı, vitreomaküler arayüzey ve maküler morfoloji hakkında önemli bilgiler sağlar. Ayrıca güvenliği, hızlı ve noninvaziv olması diğer avantajlarındandır. Optik koherens tomografi bulgularına dayanarak DM sınıflaması ilk kez 1999’da Otani ve arkadaşları tarafından yapılmıştır:³⁹

- 1) Tip 1: Diffüz makula ödemi: Süngerimsi, yaygın, homojen optik reflektivite ile retinal kalınlaşma
- 2) Tip 2: KM: İntaretinal kistoid değişiklikler ile birlikte dış katmanlarda belirgin azalmış optik reflektivite ile retinal kalınlaşma
- 3) Tip 3: Seröz retina dekolmanı: Subretinal sıvının (SRS) eşlik ettiği maküler kalınlık artışı ve belirgin nörosensoryel retina dekolmanı
 - a. Tip 3a: Vitreofoveal traksiyon yok
 - b. Tip 3b: Vitreofoveal traksiyon var
- 4) Mikst tip makula ödemi (en az iki farklı ödem tipini içeren makula ödemi)

Diffüz makula ödemi, iskemiye bağlı olarak Müller hücrelerinin intrasitoplazmik şişmesini gösterir ve bu da sitotoksik demle sonuçlanır. Sitotoksik ödem daha sonra VEGF gibi vasküler geçirgenlik ile ilişkili büyüme faktörlerini ve iskemik retinadan diğer enflamatuvar sitokinlerin salındığı vazojenik ödeme ilerler. Diffüz makula deminde, Müller hücrelerinin likefaksiyon nekrozu ile beraber kistoid boşluklar oluşur ve KM gelişir.^{40,41}

Literatürde seröz makula dekolmanının DM’nn bir tipi olarak sınıflandırılmaması gerektiği, bunun eşlik eden morfolojik bir değişiklik olduğu bildirilmiştir. Kistoid maküler dejenerasyonun da KM’den ayırt edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Optik koherens tomografi sınıflandırmasına göre KM; kistoid benzeri boşlukları ayıran yüksek oranda hiperreflektif septalar ile intraretinal hiporeflektif boşluklar olarak kabul edilirken, kistoid boşlukların yatay çapı 600 m’den ($\geq 600 \mu\text{m}$)

büyük olduğunda kistoid makula dejenerasyonu kabul edilir, ancak tanımı üzerinde bir fikir birliği yoktur.⁴²

Literatürde kistlerin yatay ve vertikal çaplarına göre yapılan farklı DMÖ sınıflamaları da mevcuttur. Koleva-Georgieva ve Sivkova kistoid alanların büyüklüğü ve maküler ödemin progresyonunu değerlendiren bir sınıflama yapmıştır. Bu çalışmaya göre DMÖ sınıflandırılması aşağıdaki şekildedir: ⁴³

- Hafif DMÖ: yatay çapı < 300 µm kistoid alanlar
- Orta DMÖ: yatay çapı 300–599 µm kistoid alanlar
- Ağır DMÖ: yatay çapı ≥ 600 µm veya geniş birleşmiş boşuklarla beraber retinoskizis görünümü

Helmy ve arkadaşları ise en büyük maküler kistin vertikal uzunluğunun maksimum retina kalınlığına oranına göre bir sınıflama ortaya koymuştur: ⁴⁴

- DMÖ 1: Maküler kalınlığın % 30'undan az kist yüksekliği
- DMÖ 2: % 30-60 arası kist yüksekliği
- DMÖ 3: % 60-90 arası kist yüksekliği
- DMÖ 4: > % 90 kist yüksekliği

2.4. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi Patofizyolojisi

Diyabetik retinopati ve DMÖ patofizyolojisi oldukça karmaşıktır, mekanizmaların çoğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Sağlıklı retinada, vasküler endotelial hücreler ve perisitler KRB'yi oluşturur. Diyabetik retinopatinin başlangıcındaki temel tetikleyici faktör hiperglisemidir ve bu da çeşitli mekanizmalar yoluyla mikrosirkülasyon bozukluğuna yol açar. Kontrolsüz DM, metabolik bozukluklara neden olan hiperglisemik ataklara yol açarak oksidatif strese ve reaktif oksijen radikallerinin (ROS) oluşumuna neden olur. Mitokondriyal bozukluklar apoptozu indükleyebilir ve enflamatuvar faktörler hipoksi aracılı VEGF salgılanmasını artırabilir. Nörovasküler disfonksiyon, vasküler hiperpermeabilite ve/veya neovaskülarizasyon bunu takip edebilir. Bütün bu değişiklikler PDR ile DMÖ'nün patolojik özelliklerine yol açabilir.⁴⁵

Lökostaz, mikrotromboz ve Müller hücrelerinin vasküler lümene invazyonu mikrovasküler düzeyde değişikliklere neden olur. Diyabetik retinopatide, artmış kapiller geçirgenlik ve kapiller oklüzyon ana patolojilerdir. Mikroanjiyopati gelişiminde sırasıyla perisit kaybı, kapiller dilatasyon, mikroanevrizma oluşumu, kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller oklüzyon, retinal iskemi, artmış vasküler geçirgenlik ve KRB hasarı rol oynar.⁴⁶ Kan retina bariyerindeki bozulmalar dolaşımdaki sitokin ve kemokin gibi serum proteinlerinin yanı sıra hiperglisemi sonucu oluşan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'lerin) retina parankimine invazyonuna sebep olur ve böylece mikroglia aktivasyonu ile enflamasyon tetiklenir. Bu bariyerin bozulması ayrıca nörotoksik glutamat seviyelerinin artmasına ve nörodejenerasyona sebep olur.⁴⁷

Diyabetik makula ödemi esas olarak iki ana mekanizmaya bağlı olarak gelişir. Kan retina bariyerinin bozulması, retina parankimine sıvı akışının artmasına ve Müller hücreleri ve retina pigment epiteli (RPE) tarafından drenaj fonksiyonlarının azalması, retinadan sıvı çıkışının azalmasına neden olur. Diyabetik makula ödemi retinal sıvı girişi ile çıkışı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır ve bu dengesizlik intraretinal sıvı (IRS) veya SRS birikimine yol açar. İntraretinal sıvı, retina parankiminde, özellikle iç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform tabaka (OPL) ve dış nükleer tabaka (ONL) 'nin ekstrasellüler boşluklarında biriken sıvıdır. Subretinal sıvı ise nörosensöriyel retinanın hemen altında ve RPE üzerinde subretinal boşlukta biriken sıvıdır. Starling denklemine göre, sağlıklı retinada, retinadaki sıvının giriş ve çıkış dengesi, KRB bütünlüğü, Müller hücreleri ve RPE'nin aktif drenaj fonksiyonu ile korunur.⁴⁸ Sağlam KRB, Müller hücreleri ve RPE'nin aktif drenaj işlevi, retinayı göreceli olarak kuru bir durumda ve normal işlevde tutar. Fizyolojik koşullar altında, Müller hücreleri sıvıyı retinal interstisyel dokudan kan damarlarına veya vitreusa uzaklaştırırken, RPE aktif taşıma ile SRS'yi koroide doğru uzaklaştırır.⁴⁹

Enflamasyon da KRB yıkımına katkıda bulunarak DMÖ'yü tetikler.^{10,50} Diyabetik makula ödeminin patogenezi retinal hipoksi ile başlar, retinal kapiller hiperpermeabilite ve vasküler otoregülasyonun disfonksiyonuna bağlı olarak intravasküler basınç artışı ile sonlanır.¹⁴ Ekstravazasyon retinal ödem oluşumuna, protein ve lipidlerin sert eksudalar şeklinde birikmesine yol açar. Retina sinir lifi tabakasında aksonal taşıma bozuklukları meydana gelir ve atılmış pamuk bulgusu ortaya çıkar. Retinal iskemi ve hipoksi, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1)'in aktivasyonu yoluyla VEGF üretiminin artmasına

neden olur. Hipoksi ile indüklenabilir faktör 1, kılcal damarların geçirgenliğini artırır ve bunu ekstrasellüler sıvı birikimi izler.⁵¹

Anjiyogenez, endotel hücre göçü, çoğalması, yeni damar oluşumu ve vasküler sistemin yeniden şekillenmesi sürecidir. Mevcut damarlardan yenilerinin oluşması, hücre dışı matriksin bozulmasına bağlıdır. Neovaskülarizasyon, proanjiyojenik mediatörlerin dengesizliği ve iskemiden kaynaklanır. Neovasküler kılcal damarlar frajil olup kanamaya yatkındır. Yeni gelişen anormal damarların sızdırması sonucunda da ekstrasellüler sıvı ve protein birikimi olur.⁵² Anjiyogenez ve enflamasyon birbirinden bağımsız değil, aksine çeşitli araçları ve sinyal yollarını paylaşan etkileşimli bir süreçtir. Başlıca proanjiyojenik faktör, hiperglisemi ve hipoksiden sonra artan VEGF'dir ve bu molekülün ekspresyonundaki dengesizlik DR'de artan neovaskülarizasyondan sorumludur.⁵³ Anjiyopoietin-2 de anjiyogenezin önemli bir modülatörüdür ve DMÖ'lü hastalarda artmış seviyeleri tespit edilmiştir. Her iki mediatör de KRB'nin düzenleyicisi olup enflamasyonda rol oynar ve proenflamatuvar olarak hareket ederek mikroglia aktivasyonunu ve enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır.⁵⁴ Proliferatif diyabetik retinopatinin ileri evrelerinde yüksek seyreden enflamatuvar mediatör seviyeleri fibrozis gelişimi ile ilişkilidir. Fibrovasküler membranlar traksiyon oluşumuna ve son aşamada traksiyonel retina dekolmanına yol açar.⁵²

2.5. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Hiperglisemi & Biyokimyasal Yolaklar

Hiperglisemi farklı, iç içe geçmiş metabolik yolları tetikleyerek DR ve DMÖ gelişimi ve ilerlemesiyle sonuçlanan bir kaskadı başlatır. Diyabetik retinopati ve DMÖ'nün hiperglisemi kaynaklı patogenezi 4'ü ana yolak olmak üzere birçok biyokimyasal yolak ile ilişkilidir. Birbirini tetikleyen mekanizmalar ile patogeneizde oksidatif stres, süperoksit üretimi, enflamasyon, mikroglia aktivasyonu rol almaktadır. Çeşitli sitokin, kemokin, büyüme faktörü ve adezyon molekülleri salınarak sürece katkı sağlar.

2.5.1. Biyokimyasal Yolaklar

A. Poliol yolağı

B. İleri glikasyon son ürün formasyonu

- C. Protein kinaz C aktivasyonu
- D. Hekzosamin yolağı
- E. Poli ADP-riboz polimeraz aktivasyonu
- F. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu

A. Poliöl yolağı

Kontrollsüz DM ilişkili hiperglisemi, DR hastalarında çeşitli biyokimyasal yolların anormal şekilde düzenlenmesine yol açarak fazla glikozun sorbitol üreten aldoz redüktaz aracılı bir yol aracılığıyla poliöl yolu üzerinden metabolize edilmesine neden olur. Sorbitol hücre membranlarından geçemediğı için hücre içinde birikir ve ozmotik hasara neden olur. Sorbitol ayrıca sorbitol dehidrojenaz aracılı bir yolla fruktoza ve ardından her ikisi de güçlü glikoliz ajanları olan ve AGE'lerin birikmesine yol açan fruktoz-3 fosfat ve deoksigluktoza metabolize edilebilir.⁵⁵ Poliöl yolunun aktive olması nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidazda (NADPH) azalmaya yol açarak etkilenen hücrelerin oksidatif strese duyarlılığını artırır ve ayrıca indirgenmiş glutatyon deposunu tüketerek ROS düzeylerinin yükselmesine neden olur.⁵⁶

B. İleri glikasyon son ürün formasyonu

İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu ve birikimi, diyabetik hastalarda kanda glikozun artmasına bağılı olarak belirgin şekilde artmaktadır.⁵⁷ İleri glikasyon son ürünlerinin temel patolojik özelliklerinden biri, proteinleri çapraz bağlayarak yapılarını ve işlevlerini değıştirme kapasiteleridir ve diyabette buna bazal membranlar, hücresele reseptörler ve vasküler duvar bileşenleri dahildir. İleri glikasyon son ürünleri prooksidan ve proenflamatuvar olayları indüklemek için ilgili reseptörlerini aktive edebilir, böylece DR hastalarında oksidatif stresi ve lökosit adezyonunu şiddetlendirebilir.⁵⁸ Bu mekanizmalar DR'nin moleküler patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu ürünlerin birikimi perisit kaybına neden olurken, diyabetik farelerin bir AGE inhibitörü olan aminoguanidin hidroklorür ile tedavisi mikroanevrizma ve aselüler kapiller oluşumunu azaltmıştır.⁵⁹

C. Protein Kinaz C aktivasyonu

Hiperglisemik ataklar glikoliz yolu üzerinden glikoz akışının artmasına neden olur. Bu da diaçil gliserol (DAG) sentezini artırarak protein kinaz C (PKC) yolunu aktive eder.⁶⁰ Protein kinaz C, çok sayıda biyokimyasal sinyal yolağına aracılık eder ve

mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) faktörlerinin aktivasyonu da dahil olmak üzere bir dizi moleküler süreci etkiler. Bu yolak DR'de aktive olduğunda vasküler fonksiyonun iki önemli aracısı olan c-Jun kinazlar ve ısı şok proteinleri gibi stresle ilişkili proteinlerin ekspresyonunda artışa yol açar.⁶¹ Özellikle PKC- β izoformunun, DR'nin moleküler patofizyolojisinin temelini oluşturan vasküler geçirgenlik ve anjiyogenezin önemli bir düzenleyicisi olan VEGF ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.⁶² Bu yolağın aktivasyonu endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve perisitler dahil olmak üzere bir dizi vasküler hücrede NADPH oksidaz ve nükleer faktör kappa B'nin (NF κ B) aşırı ekspresyonunu tetikleyerek DR ile ilişkili oksidatif stresleri ve enflamatuvar patofizyolojik bileşenleri artırır.⁶³

D. Heksozamin yolağı

Heksozamin yolunda, fruktoz-6-fosfat (F6P) “glutamin F6P amidotransferaz” tarafından N-asetilglukozamin-6-fosfata (GlcNAc) dönüştürülür. Bu molekül daha sonra çok sayıda transkripsiyon faktörünün ana düzenleyicisi olan üridin-difosfo-N-asetilgalaktozamine (UDP-GlcNAc) dönüştürülür.⁶⁴ Diyabetik retinopatide SP1 transkripsiyon faktörüne bağlı olarak düz kas hücrelerinde, glomerüler mezangial hücrelerde ve aortik endotel hücrelerinde dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ekspresyonunda artışlar olduğu öne sürülmüştür.⁶⁵ Glukoza duyarlı gen transkripsiyonunun düzenlendiği bu mekanizma DR patofizyolojisinde bir dizi proteinin ekspresyonunun düzensizleşmesine yol açmaktadır.⁶⁶

E. Poli ADP-riboz polimeraz aktivasyonu

Hiperglisemi kaynaklı oksidatif stresin, ROS aracılı DNA hasarına bağlı bir mekanizma yoluyla artan poli ADP-riboz polimeraz (PARP) aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da NAD⁺ tükenmesine ve PARP aracılı ribozilasyon yoluyla gliseraldehit-3-fosfat-dehidrogenazın (GAPDH) eş zamanlı inhibisyonuna yol açar. Bu moleküler mekanizmaların birlikte, DR dahil çeşitli diyabetik komplikasyonlarda endotel hücre disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Poli ADP-riboz polimerazın inhibisyonu DR'ye karşı koruma sağlamış ve böylece bu yolun DR patolojisindeki rolünü kanıtlamıştır.^{67,68}

F. Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu

Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) sistemik kan basıncını düzenleyen bir endokrin mekanizmadır. Bu yolağın DR'de oynadığı tam mekanizma henüz

aydınlatılmamıştır. Vasküler hidrodinamiğin düzenleyicisi olarak rolü ve DR hastalarında RAAS bileşenlerinin aktivasyonunu gösteren bulgular mevcuttur. Diyabetik retinopatide RAAS'ın aktivasyonu glukoz ve metaboliti olan süksinatın lokal olarak birikmesiyle başlar. Bu da G-proteinine bağlı bir reseptör olan GPR91'in aktivasyonuna yol açarak jukstaglomerüler hücreleri prorenin ve renin salgılamaları için uyarır. Ayrıca, retinada anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ekspresyonunun VEGF artışı ve DR progresyonu ile ilişkili olduğu, kapiller perfüzyonu ve vasküler yapıyı olumsuz etkilediği bildirilmiştir.⁶⁹

Bu yolların tümü oksidatif stres, enflamasyon ve vasküler disfonksiyonun artmasına neden olur. Oksidatif stres ve enflamasyon, VEGF, anjiyopoietinler, tümör nekroz faktör (TNF) ve interlökinler (IL) gibi anjiyogenez ile ilişkili büyüme faktörlerinin, sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin artmasına KRB'nin parçalanmasına ve DMÖ gelişimine neden olur.⁷⁰

2.5.2. Oksidatif Stres ve Süperoksit Üretimi

Oksidatif stres ve süperoksit üretimi, DR'nin hiperglisemi kaynaklı tüm biyokimyasal ve moleküler yollarını birbirine bağlayan ortak bir unsur olarak hareket eden 'birleştirici bir mekanizması' olarak görülmektedir. Bunun başlıca nedeni, tüm patojenik mekanizmaların elektron taşıma zinciri tarafından süperoksit üretimini tetiklediğine dair kanıtlardır. Süperoksit iyonlarının GAPDH aktivitesini inhibe etme kapasitesine bağlı olarak GAPDH aktivitesinde % 66 oranında azalma tespit edilmiştir. Reaktif oksijen radikalleri (ROS) aracılı GAPDH inhibisyonu gliseraldehit-3-fosfat (G3P) seviyelerinde artışa neden olur ve çeşitli mekanizmalar ile PKC, heksozamin ve poliol yolağını tetikleyerek metabolik bozukluklara yol açmaktadır. Bu molekül, trioz fosfatların AGE öncüsü olan metil-glioksal'a eklenmesini hızlandırarak AGE'lerin birikimini artırır.⁷¹

2.5.3. Enflamasyon ve Mikroglia Aktivasyonu

Enflamasyon, kapiller oklüzyon ile hipoksiyi ve sonuçta VEGF salınımı ile karakteristik vasküler anormallikleri tetikler. Diyabetik retinopati hastalarında sistemik proenflamatuvar sitokin ekspresyonunda ve retinal kemokin sentezinde önemli bir artış vardır. Birçok çalışma bu faktörlerin DR'nin progresyonu ile ilişkili olduğunu

bildirmiştir.⁷²⁻⁷⁴ İntravitreal triamsinolon asetonid (IVTA) ve nepafenak gibi nonsteroid antienflamatuvar (NSAİ) ilaçların kullanımının VEGF salınımı, vasküler geçirgenlik ve lökostazı azalttığı, retinal hücre ölümünü engellediği ve sonuç olarak görme keskinliğini iyileştirdiği gösterilmiştir.⁷⁵⁻⁷⁷ Enflamasyon DR'nin yanı sıra diğer birçok retina hastalığıyla ilişkili olabilir. Diyabetik retinopatide enflamasyon, retinal vasküler sistemdeki lökosit adezyonu ve KRB'de bozulmalar ile indüklenir. İlk adım, aktive olmuş mikrogial hücrelerin perivasküler birikimi olabilir.

Hiperglisemi, ROS yoluyla mikrogia aktivasyonunu tetikler.⁷⁸ Bu radikallerin üretimi, mikrogialarda NFκB aracılı translokasyonu ve ekstrasellüler sinyaller ile düzenlenen kinaz (ERK) fosforilasyonunu artırır.^{79,80} Tümör nekroz faktör-α, IL-1β, IL-6, IL-8, vasküler sellüler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi sitokinlerin üretimi artar.⁸¹⁻⁸³ Retinadaki mikrogiaların aktivasyonu proliferasyon, migrasyon ve morfolojilerindeki değişiklikleri içerir.⁸⁴ Diyabetik retinopatinin farklı evrelerinde farklı mikrogial aktivasyon mevcuttur. Proliferatif olmayan diyabetik retinopatide mikrogialar pleksiform katmanlara göç etmiş ve sayıca artmış, mikroanevrizmalar ve intraretinal kanamalar etrafında, PDR'de ise mikrogia sayıca önemli ölçüde artmış ve iskemik alanların etrafında kümelenmiştir. Diyabetik makula ödeminde, intraretinal ve subretinal alanda mikrogia sayıları oldukça artmıştır.^{85,86}

Diyabetik retinopati ve DMÖ'de enflamasyona karmaşık mekanizmalar, mediatörler ve sinyal kaskad yolları katkıda bulunur. Bunlar arasında mikrogia ve nötrofiller gibi enflamatuvar hücrelerin yanı sıra sitokinler, kemokinler, nörotoksinler, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri gibi enflamatuvar araçlar yer alır.⁸⁷ Başlangıçta, büyüme faktörleri ve sitokinlerin ekspresyonu nöronal işlevi sürdürmek ve retinal hücre sağkalımını desteklemek için nörotrofik sinyaller sağlayabilir ancak kronik dönemde kemokinlerin ve sitokinlerin artan ekspresyonu vasküler hasara, DMÖ'ye ve neovaskülarizasyona neden olur.⁸⁸ Diyabetik retinopati ve DMÖ'de enflamasyona ilişkin birçok moleküler yolak tanımlanmıştır.

2.5.4. Sitokinler

A. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6, lökositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tiplerine etki ederek enflamasyon ve immün yanıtları düzenleyen bir sitokindir. Vasküler geçirgenliğin artmasında ve anjiyogenezin uyarılmasında doğrudan ve VEGF ekspresyonunu indükleyerek dolaylı olarak rol oynar. Vitreustaki IL-6 konsantrasyonları DR gelişimi ile ilişkilidir ve özellikle PDR ve DMÖ'de retinopatinin şiddeti ile pozitif bir korelasyon gösterir.⁸⁹ İnterlökin-6'nın serum konsantrasyonları ile her iki DM tipinde DR'nin varlığı ve evresi arasında ilişki bulunmuştur.²² Shimizu ve arkadaşları 159 DM hastasını içeren kesitsel bir çalışmada, serum IL-6 konsantrasyonlarının makula ödeminin şiddetiyle de önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve PDR'nin bir öngörücüsü olabileceğini öngörmüştür⁹⁰.

B. İnterlökin-1 beta (IL-1 β)

İnterlökin-1 beta, çoğunlukla monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan ve DR patogeneğinde yer alan enflamatuvar süreçlerde önemli bir role sahip olan önemli bir proenflamatuvar sitokindir. İnterlökin-1 β anjiyojenik aktiviteden sorumlu olup kollajen sentezini uyarır. Ayrıca glial hücreler ile fibroblastları da uyararak proliferasyon ve kontraksiyona neden olur.⁹¹ Bu molekülün stabil olmaması ve kitlerle tespitinin zorluğu sebebi ile literatürde az çalışma mevcuttur. Mevcut çalışmalar, DR ve DMÖ'lü hastaların serum ve göz içi sıvı örneklerinde IL-1 β konsantrasyonlarının arttığını göstermiştir.⁹²

C. İnterlökin-8 (IL-8)

İnterlökin-8, nötrofiller, monositler ve lenfositler için kemotaksisi aktive eden ve anjiyogenezi tetikleyen proenflamatuvar bir kemokindir. Diyabetik makula ödemi oluşumunda spesifik bir rolü olan IL-8'in serum düzeyi yüksek bulunmuştur. Proliferatif diyabetik retinopati ve DMÖ'lü hastaların vitreus ve hümör aközünde de artmış konsantrasyonları bulunmuştur.⁹³

D. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktör alfa, lökosit adezyonu ve lökostazı, ROS üretimini, retina endotel hücrelerinin geçirgenliğini artıran proenflamatuvar bir sitokindir ve KRB ile ilişkilidir.⁹⁴ Bu molekül, ICAM-1'i aktive ederek lökostazda , kaspaz-3 ekspresyonunu artırarak KRB yıkımında ve nöronal apoptoziste önemli bir rol oynar.⁹⁵ Artmış TNF- α konsantrasyonları birçok kronik enflamatuvar hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır.

Güncel çalışmalar DM'li hastaların sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek serum TNF- α düzeyine sahip olduğunu ve bu konsantrasyonların DR'nin evresi ile korele olduğunu, en yüksek seviyenin PDR'li hastalarda bulunduğunu göstermiştir.⁹⁶ Ayrıca, diyabetik hastaların vitreus sıvısında TNF- α konsantrasyonlarında artış ve PDR'li hastaların epiretinal membranlarında (ERM'lerinde) TNF- α ekspresyonu bulunmuştur. Bu durum, DR gelişimi için lokal TNF- α üretiminin önemini doğrulamaktadır.^{74,97}

E. C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein, bir akut faz proteini olmasının yanı sıra iltihap ve doku hasarının bir belirticidir. İnterlökin-6, IL-1 β ve TNF- α aktivitesine yanıt olarak karaciğer ve yağ dokusunda üretilir.¹¹ Bu molekülün DR patogenezindeki rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır, ancak CRP serum ve plazma konsantrasyonları ile DR arasındaki ilişkiyle ilgili klinik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar CRP konsantrasyonlarının her iki DM tipinde de DR ile ilişkili olduğunu doğrularken, diğerleri karşıt sonuçlar vermiştir.^{96,98,99} Proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda NPDR'li hastalara kıyasla daha yüksek CRP konsantrasyonları gösterilmiştir. Bu bulgular Song ve arkadaşlarının CRP konsantrasyonunun DR şiddetinin bir biyobelirteci olarak kullanılabileceğini gösteren metaanaliz sonuçlarını destekleyebilir.^{100,101}

2.5.5. Kemokinler

Proliferatif diyabetik retinopati hastalarının vitreus örneklerinde CCL-2, CCL-4, CXCL 9 ve CXCL-10 gibi kemokinlerin artmış seviyeleri tespit edilmiştir.¹⁰² Diyabetik retinopatide mikrogliya ve lökositlerin kemotaksisi yanı sıra fibrozis ve anjiyogenezde rol oynayan kemokin monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) seviyeleri de artmaktadır.¹⁰³ Streptozotosin ile indüklenen diyabetik kemirgenlerde, MCP-1'in aktivasyonu DR'nin ilk evrelerinde başlamış ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte daha da artmıştır.¹⁰⁴ Monosit kemoatraktan proteinin ana kaynağı nöronlardır ve bu molekül, p38 ve ERK yolu aracılığıyla mikrogliyalardan TNF- α salınımını indükleyerek mikrogliya aktivasyonunda rol oynar.¹⁰⁵

2.5.6. Adezyon Molekülleri

Hücre adezyon molekülleri lökostazda ve anjiyogenez süreçlerinde yer alır, vasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynar. Diyabetik retinopatinin erken

evrelerinde bile lökosit adezyonunda artışa, vasküler sızıntıya, kapiller nonperfüzyona ve endotel hücre hasarına neden olurlar.⁹² En önemli adezyon molekülleri ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektindir. Nowak ve arkadaşları, ICAM-1'in serum konsantrasyonunun DR'de kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde yükseldiğini bulmuşlardır.¹⁰⁶ Serumdaki yüksek ICAM-1 seviyeleri Mroczek ve arkadaşları tarafından PDR ile ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁷ Vitreus örneklerindeki ICAM-1 konsantrasyonları, PDR olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur.¹⁰⁸ Bu molekülün ekspresyonu retina ve koroid damarlarının yanı sıra diyabetik hastaların fibrovasküler membranlarında da artarak lökosit geçişine olanak sağlar.¹⁰⁹ E-selektin ve VCAM-1, DR patogeneğinde rol oynar. İki molekül de VEGF ile arasındaki pozitif korelasyon sebebi ile endotel hücreleri üzerinde dolaylı olarak anjiyojenik etkiye sahiptir.¹¹⁰

2.5.7. Anjiyogenez İlişkili Büyüme Faktörleri

A. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, retinal vasküler geçirgenlik ve anjiyogenezin etkili bir indükleyicisi olarak işlev gören büyüme faktörleri ailesinden bir glikoproteindir.¹¹¹ Bu glikoprotein, periferik ve merkezi nöronlarda nöroprotektiftir ve hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) aracılığıyla hipoksi tarafından indüklenir.¹¹² Sıkı bağlantılarda değişikliklere neden olur ve PKC aracılığıyla vasküler geçirgenliği artırır.¹¹³ Diyabetik retinopati gelişiminde rol oynayan ana anjiyojenik büyüme faktörü olarak kabul edilmektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü ailesi altı proteinden oluşmaktadır: VEGF-A,B,C,D,E ve plasental büyüme faktörü (PGF); VEGF-A en iyi bilineni ve klinik uygulamada en yaygın kullanılanıdır. Retinal ICAM-1 ekspresyonunu ve lökosit adezyonunu indükleyerek KRB yıkımı ile kapiller perfüzyon ve endotel hücre hasarına yol açar.

Güncel araştırma sonuçları serum ve vitreustaki VEGF'nin DR ve DMÖ ile anlamlı bir korelasyonu olduğunu göstermektedir.¹¹⁴ Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan metaanaliz, serumdaki VEGF konsantrasyonlarının DR varlığı ve evresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yazarlar VEGF'nin DR'nin progresyonunu değerlendirmek için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini ancak serum VEGF konsantrasyonlarının trombosit aktivasyonundan etkilenebileceği bildirmişlerdir.¹¹⁵

B. Plasental büyüme faktörü (PGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü ailesinin bir üyesi olan PGF, özellikle retinal bozukluklar olmak üzere patolojik anjiyogenezde rol oynamaktadır. Düşük konsantrasyonlarda VEGF aktivitesini artırabilir ve dolaylı olarak endotelyal hücre proliferasyonunu ve göçünü uyarabilir.¹¹⁶ Proliferatif diyabetik retinopatili hastaların vitreus örneklerinde artmış PGF konsantrasyonları gözlenir ve bu konsantrasyonlar VEGF ile önemli ölçüde koreledir.¹¹¹ Hayvan modelleri, PGF'nin hem vasküler geçirgenlik ve neovaskülarizasyon hem de enflamasyona aracılık ettiğini göstermektedir. Bu da PGF'nin anormal anjiyogenezde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.¹¹⁷ Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve PGF'yi inhibe eden tedavilerin, sadece VEGF'yi inhibe eden ajanlara göre daha üstün sonuçlar sağladığı gösterilmiştir.¹¹⁸

C. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF)

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, insüline benzer bir yapı ve işleve sahip olan, karaciğer, fibroblastlar ve kondrositlerde salgılanan bir polipeptit hormondur.¹¹⁹ Bu molekülün mitotik etkisi, vasküler endotelyal hücrelerin büyümesinin ve çoğalmasının ana nedenidir. Retina pigment epitel hücrelerinde VEGF'in aktivasyonuna katılır ve reseptörü (IGF-1R) ile proliferatif vitreoretinal bozuklukların patogenezinde veya progresyonunda rol oynar.¹⁵ Deneysel çalışmalar, IGF-1'in PDR'li hastaların gözlerinde kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artmış konsantrasyonlarda VEGF üretimini uyardığını göstermektedir.⁹⁹

D. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β)

Transforme edici büyüme faktörü-beta, immünoregülatör aktiviteye sahip olmasının yanında anjiyogenez ve kondrojenezi artırır.⁹⁹ Diyabetik retinopati ve neovasküler glokomu olan hastaların serumlarında ve hümeör aköz örneklerinde TGF-β konsantrasyonları yüksek bulunmuştur ve PDR'nin şiddetiyle ilişkili olduğunu öne sürülmüştür. Özellikle tedaviye dirençli neovasküler glokomu olan hastalarda bu konsantrasyonlar diğer PDR hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur.¹²⁰

2.6. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri

Diyabetik retinopati ve DMÖ'de tanı yöntemleri; oftalmoskopi, renkli fundus fotoğraflama, fundus floresin anjiyografi (FFA), optik koherens tomografi (OKT) ve

optik koherens tomografi-anjiyografi (OKTA) ve oküler ultrasonografiden (USG) oluşmaktadır.

2.6.1. Oftalmoskopi ve Renkli Fundus Görüntüleme

Steroskopik görüntü elde edilebildiği için en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. İndirekt oftalmoskopi kontakt lensler ile (Goldman, Hruby Lensi) veya non kontakt 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Mikrohemorajilerin, eksudasyon varlığı, neovaskülarize alanların tespiti, DR sınıflaması için önemlidir. Muayenede DMÖ ilişkin elde edilecek temel bulgu makulanın kalınlaşmasıdır. Klinik olarak anlamlı makula ödemi tanısı oftalmoskopi ile gerçekleşir.³¹ Hastalığın prognoz takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için muayenelerde renkli fundus görüntülerin kayıt altına alınması yararlıdır.

2.6.2. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Kan retina bariyerindeki hasara bağlı kapiller sızıntıyı ve perfüze olmayan alanları göstermede kullanılan etkin bir görüntüleme sistemidir. Normal retina damarlarında sızıntı olmaması, yeni oluşmuş fragil damarsal yapıların sodyum floreseini damar dışına sızdırması prensibine dayanır. Erken fazda floresein perifoveal kapillerlerden geçer ve DMÖ olgularında kapiller nonperfüzyon ve hipofloresan alanlar görülebilir. Geç fazda ise fokal veya diffüz floresein sızıntısı varlığı ile hiperfloresans görüntü oluşmaktadır.¹²¹ Fundus floresein anjiyografi, makula ödemi tiplerinin tanısında kullanılan bir önemli görüntüleme aracıdır. Özellikle makuler iskemi ve buna bağlı olarak gelişen iskemik ödemi diğer makula ödemlerinden ayırmaya yardımcıdır. Sodyum floresein suda çözünen turuncu bir boyadır ve moleküler ağırlığı 376,3 Da'dır. Kanda öncelikle proteinlere %80 oranında bağlı kalır. Fundus floresein anjiyografi, intravenöz olarak sodyum floresein enjekte edildikten sonra her iki gözün bir dizi fotoğrafının çekildiği girişimsel bir prosedür olması sebebiyle çeşitli sistemik yan etkiler mevcuttur.¹²² Bulantı ve kusma, vazovagal, anafilaktik, alerjik reaksiyonlar, nörolojik hadiseler, tromboflebit, ateş ve damar dışına sızmaya bağlı doku nekrozu FFA'nın yan etkilerindendir.¹²³

2.6.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Diyabetik makula ödeminin tanımlanması, tedavisinin planlanması ve takibinde en çok kullanılan görüntüleme yöntemi OKT'dir. Dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan bir yöntemdir. Optik koherens tomografi ile retina ve ön segmentin gerçek zamanlı, nonkontakt, noninvaziv kesitsel görüntüleri elde edilmektedir. Optik disk ve makula gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanı sıra retina sinir lifi, fotoreseptörler ve RPE gibi intraretinal yapıların da incelenmesini sağlar.¹²⁴ Optik koherens tomografi, 840 nm'lik bir diod lazer ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtıcı özelliklerini kullanarak retinanın yapısal özellikleri hakkında yüksek çözünürlüklü ve derinlemesine bilgiler sağlayan yüksek kalitede bir cihazdır. Bazı araştırmacılar tarafından “non-invaziv biyopsi” aracı olarak adlandırılmaktadır.¹²⁵

Diyabetik makula ödeminde retinada oluşan temel değişiklikler; retinal kalınlaşma, diffüz ve/veya kistoid ödem, seröz retina dekolmanı detaylı olarak OKT ile tespit edilebilmektedir. Optik koherens tomografi, makula kalınlığının nicel olarak tespiti ve foveal yapının kantitatif analizi gibi özellikleri sayesinde maküler ödemi takip etmek için kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir.¹²⁶ Optik koherens tomografi tabanlı yeni DMÖ sınıflamalarında makula ödemi değerlendirilmesi yalnızca santral retina kalınlığı ve maküler hacime göre değil, bunun yanında intraretinal kistler, eksternal limitan membran (ELM), elipsoid zon (EZ), hiperreflektif noktalar (HRN), retina iç katlarında disorganizasyon (DRIL), SRS, vitreomaküler ara yüzeyin durumu da değerlendirilerek yapılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemi, patolojik morfolojik bulguları tanımlamak ve değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.¹²⁷

2.6.3.1. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi OKT Biyobelirteçleri

A. Santral Makula Kalınlığı ve Maküler Volüm

Santral makula kalınlığı (SMK), fovea çevresindeki yarıçapı 500 mikronluk merkezi alanın ortalamasını ifade etmektedir. Optik koherens tomografide kolaylıkla ölçülebilen, pratik ve takibi kolay bir parametre olması sebebi ile çalışmalarda çok sık kullanılır. Bununla birlikte SMK birlikte değerlendirildiği, görme keskinliği, tedavi endikasyonu, progresyon ve tedaviye cevap gibi parametrelerle tam bir korelasyon göstermemektedir. Günlük pratikte OKT'de ödem olmakla birlikte görmenin tam olması,

görme keskinliğinin mevcut kalınlıkla uyumsuz olduğunu gösterir.¹²⁸ Yine de bir topografik belirteç olarak 500 mikron yarıçaplı alandaki 512 noktadan alınan verilerin ortalaması değerli sayılmalıdır. Optik koherens tomografi çıktısında foveadan geçen 6 adet çizgi ve 3 halka ile elde edilen 9 bölümlük topografinin renklendirilmesiyle santral bölgenin kalınlık değişimleri hakkında daha geniş fikir sahibi olunabilir. Halkalar sırası ile 1,3,6 mm çaplıdır. Kalınlık arttıkça kırmızıya doğru sıcak renkler, incelme oldukça maviye doğru soğuk renkler ön plana çıkar.¹²⁹

Kalınlık olarak Spectralis® SD-OCT (Heidelberg Engineering , Vista, CA, USA) otomatik ölçüm sisteminde normal gözlerde SMK santralde 500 mikron yarıçaplı alan içinde ortalama 225-315 mikron aralığında değişmektedir. Başlangıç kalınlığına göre % 10 artış, % 10-30 artış ve % 30'dan fazla artış sırasıyla, hafif, orta ve ağır SMK artışı olarak değerlendirilir.¹³⁰

Santral maküler volüm (SMV) den de bir parametre olarak bahsedilebilir. Bir mm'lik santral alanın hacmi 0,17-0,26 mm³ olarak hesaplanmıştır.¹³¹ Bahsedilen bu iki parametre kolay ölçülebilir olmaları nedeniyle, çalışmalarda DR ve DMÖ açısından en önemli belirteçler olarak kabul edilir ve kullanılır.

B. İntraretinal Kistler

Kalınlığı artmış retinada özellikle intraretinal kistlerin varlığı, OKT değerlendirilmesinde en önemli görüntü parametrelerinden birisidir. Bu kistlerin büyüklüğü, aralarında septaların varlığı ve kalınlığı hızlı değerlendirilebilecek belirteçler arasındadır. Bu kistlerin varlığı ve tedaviye karşı gösterdikleri cevap hastaların takibinde önemlidir. Tedaviyle değişime uğrayıp küçülmeleri ile görme keskinlikleri arasında ilişki gösterilmiştir.¹³² İntraretinal kistler, büyüklüklerine göre <300 mikron, 300-600 mikron ve >600 mikron olarak sınıflandırılır⁴³ Avrupa İleri Oftalmoloji Çalışmaları Kurumu (ESASO) çalışmasında ise kistler “yok“, “küçük“, “orta“, “ciddi” gibi daha subjektif bir şekilde sınıflandırılmıştır.¹³⁰

Çalışmalarda kist büyüklüğü, SMK ve görme keskinliği arasında korelasyon bulunmuştur. Kistlerin derin retina katlarına doğru ilerlemesi ve dış retina katlarına doğru yer değiştirmesinin, intravitreal anti-VEGF veya steroid tedavisine alınan yanıtın az olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹³³

Müller hücrelerinin gövdeleri olduğu düşünülen, kistler arasındaki septaların, giderek kaybolması ve kistlerin giderek artan büyük boşluklar şeklinde retina dokusu

içinde yer alması “retinanın kistik dejenerasyonu” olarak tanımlanmaktadır. Bu olgularda tedaviye alınacak anatomik ve fonksiyonel cevabın sınırlı olacağı bilinmektedir.¹³⁴ Sonuç olarak kistlerin, yerleşimi, büyüklüğü, derinliği, aralarındaki septa varlığı, özellikle DMÖ’de prognoz takibinde önemli belirteçlerdir.

C. Hiperreflektif Nokta

Hiperreflektif noktalar gelişen görüntüleme sistemleri teknolojileri ile daha fazla dikkat çeken DR ve DMÖ dahil birçok retina patolojisinde izlenebilen bir OKT bulgusudur. Retina pigment epiteline oranla daha yüksek bir refleksivite gösteren, retinanın tüm katmanlarında bulunabilen, özellikle kistoid boşlukların çevresinde yer alan, 20-40 mikron büyüklüğünde küçük noktalar. Hiperreflektif noktalar, mikroanevrizma veya eksudaların bulunduğu noktalara uymamakta ve sinir lifi tabakasına eşit bir refleksivite vermektedir. Ancak onlardan farklı olarak gölgelenmeye neden olmazlar. Hiperreflektif noktaların kaynağı konusunda fikir birliği yoktur. Başlangıçta lipid ve protein birikimleri ya da eksudaların prekürsörleri olduğu düşünülse de, klinik seyirleri ve tedaviye davranışlarına bakılarak, retinanın primer immün reaksiyonundan sorumlu, aktive olmuş glial hücre kümeleri olduğu ve proenflamatuvar mediatörlerin üretimini sağladıkları fikri benimsenmiştir.^{135,136}

Vujosevic ve arkadaşları DMÖ gelişmemiş erken evre DR hastalarında esas olarak iç retina katlarında bulunan HRN varlığını göstermiştir. Yazarlar HRN’nin erken dönemde mikrogliya aktivasyonuna karşı enflamatuvar bir yanıtı işaret ettiğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca HRN lokalizasyonunun değişik seviyelerdeki enflamatuvar süreçler ve DR progresyonu ile ilişkili olduğunu, HRN’lerin iç retina katlarından dış retina katlarına göçünü DR progresyonu lehine bir belirteç olduğunu bildirmiştir.¹³⁵ İntravitreal anti-VEGF veya steroid uygulaması sonrası hızla azalmaları, bu fikri desteklemiştir.¹³⁷ Bazı çalışmalar kötü metabolik kontrolün, HRN sayısı ile ilişkili olduğunu ve HRN’nin DR şiddetinin bir belirteci olabileceğini öne sürmüştür.¹³⁸

D. İç Retina Katlarında Disorganizasyon

Gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabaka arasında OKT ile izlenmesi gereken ayırım hatlarının izlenemez bir biçimde bozulması olarak tanımlanır. Gangliyon hücreleri ile fotoreseptörler arasında iletim görevini üstlenmiş, amakrin, bipolar, horizontal hücre gruplarının iki uçtaki iletişim noktalarının iskemiye bağlı bozulmasıdır.¹³⁹ İlk kez DMÖ’de Sun ve arkadaşları

tarafından tanımlanmıştır.¹⁴⁰ Görme keskinliğindeki değişimlerle ilişkilendirilen önemli bir OKT belirticidir. Diyabetik makula ödeminde 4 aylık bir takip periyodunda DRIL'deki 300 mikronluk genişleme, görme keskinliğinde 8.ayda bir satır kaybı olarak kendini göstermektedir.¹⁴⁰

Optik koherens tomografi anjiyografi incelemelerinde DRIL görülen alanlarda, hem yüzeysel hem derin kapiller pleksuslarda kayıplar olduğu ve FAZ'ın genişlediği gösterilmiştir. Perfüzyon yetersizliği sonucu olan ve fonksiyonel olarak görme kaybıyla kendini gösteren bu belirteç, son yıllarda en çok üzerinde durulan konulardan birisidir.¹⁴¹

E. Subretinal Sıvı

Subretinal sıvı ya da subretinal seröz dekolman olarak tanımlanan bu durum DMÖ olgularının yaklaşık %15-30'unda görülmektedir. Patogenezinde KRB hasarı, oksidatif strese bağlı RPE disfonksiyonu ve IL-6 ağırlıklı enflamatuvar süreçler yer alır.¹⁴² RESTORE ve VIVID-VISTA çalışmalarında SRS varlığının DMÖ ciddiyetini arttırdığı, başlangıçtaki görme düzeyini olumsuz etkilediği ancak tedaviye yanıtın yüksek olduğu bildirilmiştir.^{143,144} Subretinal sıvı bulunan DMÖ olgularında, enflamasyon ön planda olması nedeniyle, deksametazon (DEX) implantlarla daha hızlı ve yüksek cevap elde edildiği belirtilmiştir.¹⁴⁵ Subretinal sıvı, DMÖ'de erken evrede dış segment harabiyetinin az ya da hiç olmadığı durumlarda, anti-VEGF ve steroid tedavilerine iyi yanıt veren, enflamasyon ilişkili bir görüntüleme belirteci olarak değerlendirilebilir.

F. Dış Retina Segmentlerinin Bütünlüğü

Dış limitan membran fotoreseptörler ile Müller hücrelerinin anatomik ve histolojik ilişkisinde en önemli unsurlardan biridir. Dış limitan membran, Müller hücrelerinin dış ayaklarından oluşur ve fotoreseptörler için bir iskelet görevi yapar. Dış limitan membranın dış kısmında kalan fotoreseptör bölümleri mioid, elipsoid ve fotopigment bölümler olarak tanımlanmıştır. Fotoreseptörlerin esas olarak enerji ürettiği yer mitokondrilerin olduğu, yüksek reflektivite veren EZ'dir.¹⁴⁶

Elipsoid zon hasarında fotoreseptörlerin fonksiyonel yetersizliği sonucu görme fonksiyonunun geri dönüşsüz olarak düşük kalacağı bildirilmiştir. Dejeneratif bir olayla karşılaşıldığında önce EZ daha sonra ELM bozulması görülmektedir. Yani fotoreseptörlerin dış segmenti, dıştan içe doğru hasarlanır. Bir fonksiyonel geri dönüş beklenmekte ise bunun ELM öncülünde olması, ancak ELM'ın sağlam olduğu yerlerde

EZ iyileşmesi görülmesi beklenebilir.¹⁴⁷ Optik koherens tomografiye göre fonksiyonel değerlendirmede ELM ve EZ bütünlüğü prognostik bir belirteç olarak düşünülebilir.

G. Epiretinal Membran

Retina yüzeyinde gelişen inkomplet posterior vitreus dekolmanı (PVD) ile ilişkilendirilen, yarı saydam, fibrosellüler hücre proliferasyonudur. Zamanla bu membranların kalınlaşıp opaklaştığı, artan traksiyonel etkileri nedeniyle de intraretinal sıvı birikimi ile karakterize değişikliklere ve ödeme neden olduğu görülmektedir.¹⁴⁸

H. Vitreomaküler Adezyon

Arka hyaloid veya vitreus korteksinin internal limitan membrandan, makula bölgesinde tam olarak ayrılmamış olup, makula periferinden itibaren ayrılmış olmasıdır. Adezyon alanı 1500 mikrondan küçükse fokal vitreomaküler adezyon (VMA), büyükse geniş VMA olarak tanımlanır. Asemptomatik bir PVD dönemi olup makulada fonksiyonel veya yapısal bir sorun yaratmaz.¹⁴⁹

I. Vitreomaküler Traksiyon

Perimaküler bölgede PVD görünümü ile birlikte maküler adezyon mevcut ve yapısal değişiklikler var ise vitreomaküler traksiyon (VMT) olarak tanımlanır. Makulada anlamlı bir kalınlaşma, vasküler kaçak, KMÖ gibi değişiklikler eşlik ettiğinde çok geniş VMT düşünülür. Evrelemesinde, evre 1’de makulada kontür değişikliği olmaksızın asemptomatik seyir gözlenirken, evre 2’de intraretinal kist ya da skizis alanları, evre 3’te SRS birikimi görülür.¹⁵⁰

2.6.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), DR tanı ve takibine girmiş olan en güncel görüntüleme aracıdır. Belli bir retina alanının ardışık OKT taramaları ile damar içindeki eritrositlerin hareket kontrastını elde ederek ve bunları işleyerek, retinal ve koroidal vasküler yapılarıdaki kan akımının 3 boyutlu ve kesitsel görüntülerini oluşturan, yüksek çözünürlüklü ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu cihaz ile DR’de klinik bulgular henüz ortaya çıkmadan, retinal mikrodolaşım incelenerek damarsal patolojiler ortaya çıkarılabilmektedir.

Mikroanevrizmalar, OKTA’da küçük ve yuvarlak şekilli ya da fuziform olarak görüntülenir. Ayrıca kapiller nonperfüzyon alanları da gösterilebilir ve kapiller tıkanıklığa bağlı gelişen intraretinal mikrovasküler anormalliklerin değerlendirmesi

yapılabilir.¹⁵¹ Fundus floresein anjiyografi gibi invaziv bir işlem gerçekleşmeden DR ve DMÖ'de FAZ'ın değerlendirilmesine, yüzeysel ve derin kapiller pleksusların vaskülarizasyon değerlerindeki değişimlerinin takip edilmesine, makuladaki iskeminin kantitatif olarak belirlenmesine olanak sağlamaktadır.¹⁵²

2.6.5. Oküler Ultrasonografi

Fundusun direkt olarak aydınlatılamadığı ve görüntü alınamadığı durumlarda yüksek riskli PDR ve ileri diyabetik göz hastalığı olan hastalardan traksiyonel retina dekolmanı, VH ve opasiteleri, traksiyonel fibröz bantların saptanmasında değerli bir yöntemdir.

2.7. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makular Ödemde Sistemik Biyobelirteçler

A. Diyabetin tipi, süresi, insülin bağımlılığı: DM tanısı konulduğunda DR varlığı tip 1 olgularda % 0-3, tip 2 diyabetiklerde ise % 6,7- 38 arasında bildirilmiştir.¹⁵³ Aradaki farkın çok olmasının sebebi tip 1 diyabetiklerin çok ani ve belirgin insülin yetersizliği sebebi ile metabolik sorunlarının hemen ortaya çıkması, ağır insülin yetmezliği ile tanı arasındaki sürenin çok daha kısa olmasıdır. Yirmi yıllık DM geçmişi sonrası tip 1 diyabetli hastaların neredeyse tamamında, tip 2 diyabetli hastaların % 60'ından fazlasında DR gelişmekte ve hasta sayısı her yıl artmaktadır^{2,29}. Süreden bağımsız olarak genel olarak tip 1 olgularda % 16,4-39, tip 2 olgularda ise %38,3-82 sıklıkla DR tespit edilmiştir. Erken başlangıçlı ve insülin bağımlı olanlarda ortalama DR sıklığı % 71 iken, geç başlangıçlı ve insülin bağımlı olanlarda % 70, insülin kullanmayanlarda ise %39'dur. Diyabetin tipi, süresi ve insülin bağımlılığı DR gelişiminde risk analizinde önemli yer tutmaktadır. Bu parametreler yaş, cinsiyet, metabolik kontrol ve vücut kitle indeksi başta olmak üzere pek çok faktörden etkilenir.¹⁵⁴

B. Kan basıncı: Sistemik kan basıncının yüksekliği ile DMÖ arasında paralellik bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bir bölümü ise diffüz makula ödemi ve hipertansiyon arasında anlamlı ilişki olduğunu vurgulamıştır.¹⁵⁵

C. Hiperlipidemi: Kan lipid düzeylerinin yüksekliği veya dislipidemi ile DMÖ arasındaki ilişki araştırılmış ve istatistiksel olarak çok anlamlı sonuçlara ulaşılmasa bile sınırlı kohort ya da olgu serileri çalışmalarında aralarındaki ilişki ortaya konmuştur. Bazı

çalıřmalarda lipid dūřūrūcū ajanların dūzenli kullanımının DR ve DMÖ progresyonunu yavařlattığı bildirilmiřtir. Ancak gōrme keskinliğinin korunmasına ve DMÖ'nün uzun dōnemde kontrol altında kalmasına katkı saėlayamamıřtır.^{156,157}

D. HbA1c seviyesi ve glisemik kontrol: Santral makula kalınlığı ve makular hacim ile HbA1c seviyeleri arasında paralel bir iliřki gōsterilmiřtir. DMÖ olmamasına raėmen diyabetik hastalarda gōrūlen bu paralel iliřki, henūz ōdem geliřmeden HbA1c seviyelerinin sıkı kontrolūnūn ōnemini ortaya koymaktadır.¹⁵⁸ Glikolize hemoglobinin seviyelerinin ōzellikle 8 ve ūzeri olması ile DMÖ arasındaki paralellik dikkat çekicidir.¹⁵⁹ Yūksek seyreden HbA1c seviyelerinin hızla dūřūrūlmesi (7 ve altı) ve kısa zamanda cōk sıkı kontrolū, kan glukozunun dūřūk seyretmeye zorlanması osmotik dengeyi bozarak tedaviye dirençli makula ōdeminde artıřa sebep olduėu ileri sūrūlmūřtur.¹⁶⁰

E. Vūcut kitle indeksi (VKİ): En yaygın kullanılan VKİ, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bōlūnmesiyle hesaplanır. Enflamasyon belirteçleri seviyesindeki artışlar hiperglisemi, AGE ve artmış VKİ ile ilişkilendirilebilir. Aşırı kilolu ve obez olmanın DM iēin risk faktōrū olduğu gōsterilmiřtir.¹⁶¹

F. Sistemik Enflamatuvar İndeks (SII), Nōtrofil/Lenfosit Oranı: SII, periferik kandaki nōtrofillerin lenfositlere oranının platelet sayısı ile cōarpımını temsil eder. Artmış nōtrofiller endotel hūcrelerine yapışarak vaskūler endotel hasara sebep olur ve yaygın kronik enflamasyonla sonuēlanır. Nōtrofil/lenfosit oranı sistemik enflamasyonu gōsterir, DM ve komplikasyonları iēin prognostik ve prediktif bir faktōr olarak kabul edilmiştir.¹⁶²

E. Renal yetmezlik: Diyabetik retinopatili hastaların %30'unda proteinūri, yūksek kan ūre azotu (BUN), yūksek kreatinin seviyeleri bulunmaktadır ve bunlar proliferatif evreye geēiřte ciddi risk faktōrūdūr. Ūremi yaygın retinal ōdem ve makula ōdemine sebep olmaktadır. Kronik bōbrek hastalığı ile DR insidansı arasında yakın bir iliřki vardır. Kronik bōbrek hastalığı olan diyabet hastalarının 5 yıl iēinde yaklařık %50'sinde, 12 yıl iēinde ise %75'inde DR gōrūlmektedir.¹⁶³ Zhang ve arkadařları, dūřūk glomerūler filtrasyon hızının DR řiddeti ile iliřkili olduėunu bildirmiřlerdir.¹⁶⁴

2.8. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi

2.8.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü

Metabolik kontrol, DR'nin gelişimini veya ilerlemesini engellemek için oldukça önemlidir. Diyabetik retinopati insidansının en aza indirilmesinde en önemli faktör hipergliseminin kontrol altına alınmasıdır. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) sonuçlarına göre regüle kan şekerin kontrolü ile yoğun tedavi uygulanan hastalarda DMÖ gelişme riski % 29 oranında, KAMÖ gelişme riski de % 23 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Her % 10'luk HbA1c düşüşünün DR'nin ilerleme riskini % 35-40 oranında azalttığı belirtilmiştir.¹⁶⁵ Diyabetik retinopati ve DMÖ'nün önlenmesi için hastalara iyi bir glisemik kontrol ve kardiyovasküler risk faktörlerinin optimizasyonu tavsiye edilmelidir, aktif sigara içenlere sigarayı bırakmaları önerilmelidir.¹⁶⁶ Amerikan Diyabet Birliği (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. Literatürde DR ile yüksek serum lipit ilişkisi olduğunu tutarlı bir şekilde destekleyen çalışmalar mevcuttur.¹⁶⁷ Sıkı bir kan basıncı kontrolü ve DM ve hipertansiyon ile metabolik sendrom olarak ilişkilendirilen dislipidemiye tedavi etmek (statin/fenofibrat) DR progresyonunu yavaşlatmakta fayda sağlayan yöntemlerdir. Aynı zamanda, yaşam tarzı ve egzersiz rejimi ile ilgili genel kurallara uyulması da dahil olmak üzere hasta işbirliği gereklidir.

2.8.2. Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi

Lazer fotokoagülasyon (LFK), PDR tedavisinde altın standarttır. Fokal/grid maküler lazer tedavisinin makula ödemi etkili bir şekilde hafiflettiği ve üç yıllık ETDRS çalışmasında görme kaybı riskini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Panretinal fotokoagülasyon, PDR tedavisinde kullanılmış ve özellikle VH gibi yüksek riskli komplikasyonları olan vakalarda ciddi görme kaybı riskini önemli ölçüde azaltmıştır.¹⁶⁸

Lazer tedavisinin DMÖ'yü azalttığı ve neovaskülarizasyonun gerilemesine neden olduğu kesin mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Sızıntı yapan mikroanevrizmaların doğrudan kapatılması, iskemik retinal doku hasarı ve tedavi edilen alanların yakınında bulunan alanların oksijenizasyonunun iyileşmesiyle ilişkili olarak

retinal kan akışının azalması ve RPE'nin uyarılmasının rol oynayabileceği varsayılmaktadır.

Yıkıcı doğası göz önüne alındığında, lazer tedavisi retina hücrelerinde kalıcı hasara neden olarak görme alanı kaybı ve gece görüşünde azalma, renkli görmede bozulma, subretinal fibrozis, lazer skarında genişleme ve sekonder gelişen neovaskülarizasyonlar gibi yan etkilere yol açabilir.¹⁶⁹ Günümüzde geleneksel lazer tedavisinin yıkıcı sonuçlarını en aza indiren eşik altı micropulse mod lazer enerjisi kullanılmaktadır. Eşik altı micropulse lazer uygulamaları ışığa maruz kalma süresini azaltarak ve tedavi alanını yalnızca RPE'ye odaklayarak yapılır. Diyabetik makula ödeminde bu tedavinin konvansiyonel lazer tedavisi kadar etkili, yan etki ve komplikasyonlar açısından da daha güvenilir olduğu bildirilmiştir.^{170,171}

Her ne kadar anti-VEGF tedavisi DMÖ tedavisinin temel dayanağı haline gelmiş olsa da, lazer tedavisi adjuvan tedavi veya kurtarıcı tedavi olarak hala önemli bir rol oynamaktadır. Lazer fotokoagülasyonun adjuvan tedavi olarak kullanılması, DMÖ hastalarında tek başına anti-VEGF tedavisi ile karşılaştırıldığında anti-VEGF enjeksiyonlarının sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır. Diyabetik makula ödeminin ortaya çıktığı NPDR ve PDR'de periferel retinanın iskemik bölgeleri için "scatter" tarzı LFK endikedir, VEGF üretimini azaltır ve DMÖ'nün gelişme riskini sınırlar. Lazer fotokoagülasyon, hem monoterapi şeklinde hem de anti-VEGF ajanların intraoküler uygulamaları ile kombinasyon halinde etkilidir.^{172,173}

2.8.3. İntravitreal Anti-VEGF Ajanlar

Günümüzde, anti-VEGF ajanlar santral DMÖ'de ilk basamak tedavi seçeneğidir. Makula ödeminin patogeneze bir çok sitokin ve çeşitli yollar dahil olduğundan, hedefe yönelik tedavi DMÖ tedavisi için temel strateji haline gelmektedir. Hipoksi, hiperglisemi ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinler ile VEGF upregüle olur ve PKC'yi aktive ederek vazopermeabiliteyi artırır. Vasküler endotelial büyüme faktörü; KRB yıkımı, maküler ödem ve neovaskülarizasyona yol açan patogeneze önemli bir rol oynar ve DMÖ' deki sızıntının şiddeti VEGF seviyesi ile korelasyon gösterir.¹⁶⁶ Anjiyogenez, ciddi görme kaybının ve oküler morbiditenin nedenidir. Anti-VEGF tedavisinin gelişimi ile, çok sayıda oküler anjiyojenik hastalık sürecinin tedavisi değişmiştir. Koroid neovaskülarizasyonu, DMÖ, ven tıkanıklıkları, miyopik koroidal neovaskülarizasyon,

santral seröz koriyoretinopati ve prematüre retinopatisi gibi durumlar için tercih edilen tedavi haline gelmiştir.¹⁷⁴

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US), VEGF-A'ye spesifik olarak bağlanan VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili olan bir rekombinant humanize monoklonal antikordur. Metastatik kolorektal kanserlerin sistemik tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış olan ilaç faz 3 çalışmaması olmamasına rağmen tüm dünyada endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.¹⁷⁵

Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US), VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden rekombinant humanize anti-VEGF antikor fragmanıdır. Makula ödemi tedavisinde kullanım için FDA onayını 2011 yılında almış ve bu endikasyon için ülkemizde onaylanan ilk anti-VEGF ajan olmuştur.¹⁷⁶ RESTORE çalışmasında 345 DMÖ olgusunda ranibizumab monoterapisi, ranibizumab ile kombine lazer ve yalnız lazer tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Ranibizumab tedavisinin lazer ile kombinasyonu, monoterapiye göre görme keskinliği artışı yönünden üstün bulunmamıştır.¹⁷⁷

Aflibersept (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals, New York, USA), DMÖ tedavisi için 2015 yılında FDA onayını almıştır. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 1 ve 2'nin ekstrasellüler parçası ile insan immünglobülin G1'in Fc parçasının füzyonuyla rekombinant oluşturulmuş bir proteindir. Vasküler endotelial büyüme faktörü-A, VEGF-B ve PGF 'yi yüksek afinite ile bağlar, çözülebilir bir tuzak reseptörü olarak görev yapar.

DRRCR tarafından yürütülen Protokol T çalışmasında eş zamanlı olarak değişik anti-VEGF ajanlar değerlendirilmiş, bunların etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. Değerlendirilen ajanlar aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab idi. Üç anti-VEGF de 2 yılda başlangıçtan itibaren görme keskinliğini artırmıştır. Başlangıç görme keskinliği 20/50'den düşük olanlarda afliberceptin bevasizumaba üstünlüğü gösterilmiştir.¹⁷⁸ Diğer etkili yeni anti-VEGF ajanlar brolucizumab ve faricimabdır. Brolucizumab VEGF-A'yı hedefleyen daha küçük moleküler ağırlıklı ajandır. Faricimab, diğer faktörlerle kombinasyon halinde VEGF-A'yı hedefleyen bir füzyon proteinidir. Bu ilaçlar prospektif randomize çalışmalarda aflibercept ile karşılaştırılabilir etkinlik göstermişlerdir. Az sayıda uygulama ile etkinliği gösterilmiştir.^{179,180} Yenilikler diğer

VEGF ailesi üyelerini hedefleme (OPT-302), maliyet yükünü azaltma (biyobenzerlerin geliştirilmesi) veya tedavi dayanıklılığını artırmak adına gen tedavileri yönündedir.¹⁸¹

2.8.4. İntravitreal Kortikosteroid Ajanlar

Anti-VEGF'ye yetersiz terapötik yanıt, anti-VEGF kontrendikasyonu, patolojinin kronikleşme belirtileri (persistan ödem) ve OKT'de aktif enflamasyon belirteçlerinin (DRIL, EZ defekti, HRN) saptanması durumunda kortikosteroidler tedavide ilk seçenek olabilir. İntravitreal kortikosteroidler anti-VEGF ajanlardan farklı bir mekanizma ile etki eder. Geniş bir sitokin spektrumunu bloke ederler, lökostatı inhibe ederler ve vasküler geçirgenliği azaltırlar.¹⁸² Şu anda DMÖ tedavisi için klinik çalışmalarda kullanılan intravitreal kortikosteroidler arasında endikasyon dışı triamsinolon asetonid, FDA onaylı DEX intravitreal implant ve fluosinolon asetonid (FA) intravitreal implant bulunmaktadır.

DRCR Protokol I çalışmasında, intravitreal triamsinolonun 24 haftalık takibe kadar DMÖ'lü hastalarda görme keskinliğinde düzelme ve merkezi retina kalınlığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Triamsinolonun etkinliği, yüksek göz içi basıncı (GİB) ve katarakt gibi yüksek advers oküler olay riskleri nedeniyle 24 haftadan sonra azalmaya başlamıştır. İki yıllık takip sırasında hastaların % 50'sinde yüksek GİB tespit edilmiş ve triamsinolon grubundaki hastaların % 59'una katarakt cerrahisi uygulanmıştır.¹⁸³

Deksametazon intravitreal implantı, kortikosteroidleri altı aya kadar sürekli bir şekilde vitreusa yavaş olarak salan biyolojik olarak parçalanabilir bir dağıtım sistemi olarak çalışan ajandır. Enjeksiyon sıklığını önemli ölçüde azaltır, böylece daha iyi hasta uyumu sağlar. Literatürdeki çalışmalara göre anatomik ve fonksiyonel etki sağlayan depo DEX tedavisi yüksek oranda (% 68) komplike katarakt gelişimini de beraberinde getirmiştir. Hastaların %28'inden fazlasında GİB yüksekliğine bağlı antiglokomatöz ilaçlar ile medikal tedavi uygulamaları ve hastaların % 0,3'ünde glokom cerrahisi gerekmiştir.¹⁸⁴ Depo DEX, diğer terapötik prosedürlerle, özellikle de LFK veya anti-VEGF tedavisiyle kombine edilebilir. Klinik çalışmalarda, depo DEX ve anti-VEGF ilaç kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, anti-VEGF monoterapisi alan hastalara kıyasla görme fonksiyonlarında daha fazla iyileşme ve SMK'da daha fazla azalma görülmüştür.¹⁸⁵

Diyabetik makula ödemi tedavisinde kullanılan bir diğer depo intravitreal kortikosteroid türü de FA'dir. FAME çalışması, bu kortikosteroidin DMÖ'lü hastalarda SMK'yı azaltma ve görsel fonksiyonları iyileştirme üzerinde önemli bir olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.¹⁸⁶ Üç yıllık bir gözlem süresi boyunca yürütülen bir çalışmada, hastalara ortalama sadece 1,3 enjeksiyon uygulanması gerekmiştir. Fluosinolon asetonid tedavisi de yüksek katarakt gelişimi riski (% 82) ve GİB yükselmesi (% 37) ile bağlantılıdır. Göz içi basıncında artış olan hastaların çoğu topikal antiglokomatöz ajanlarına iyi yanıt vermiş ve vakaların sadece %4,8'inde cerrahi müdahale gerekmiştir.¹⁸³

Yüksek yan etki insidansı göz önüne alındığında, kortikosteroidler genellikle diğer terapötik tedavilere yetersiz yanıt veren ve/veya bu tedavilerin kontreendike olduğu (gebelik, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüs) hastalar için ikinci tedavi seçeneği olarak kabul edilir.

2.8.5. Yeni Tedavi Stratejileri

- A. Minosiklin: Antimikrobiyal aktivitesinin yanı sıra anti-enflamatuvar, antioksidan, antiapoptotik, nöroprotektif ve immünomodülatör etkilere sahip ajandır. Klinik çalışmalarda oral minosiklin tedavisi görme fonksiyonunu iyileştirmiş ve santral maküler ödemi azaltmıştır.¹⁸⁷
- B. TAK-779: İkili bir CCR2/CCR5 inhibitörü olan TAK-779, diyabetik farelerde retinal vasküler geçirgenliği önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca makrofaj/mikroglia infiltrasyonunu azaltmış, ICAM-1 ve stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF-1) ekspresyonlarını düşürmüş hücreler arası sıkı bağlantıları onarmıştır. CCR2/CCR5'in hedeflenmesi DMÖ yönetimi için yeni bir strateji sağlayabilir.¹⁸⁸
- C. Risuteganib: İntegrini hedefleyen tasarlanmış bir arginil-glisil-aspartik asit sınıfı sentetik peptittir. Bu tedavi retinal neovaskülarizasyonu baskılamış ve ICAM-1 seviyelerinde düşme sağlamıştır. DR ve DMÖ için bir tedavi olarak potansiyele sahiptir.^{189,190}
- D. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) inhibitörü: Günümüzde, romatoid artrit tedavisinde etkili olan monoklonal anti TNF-alfa ajanlar arasında İnfliksımab, Adalimumab, Etanercept ve Certolizumab bulunur. İnfliksımab ile yapılan bir klinik çalışma DMÖ hastalarında fonksiyonel ve anatomik iyileşme sağlayarak TNF- α 'nın DR'deki patojenik rolünü vurgulamıştır.¹⁹¹

- E. İnterlökin-6 (IL-6/IL-6R) inhibitörü: Anti-IL-6 antikorları (Siltuximab ve Sirukumab), anti-IL-6R antikorları (Tocilizumab ve Vobarilizumab) ve IL-6 seçici inhibitörü (Olanakicept) dahil olmak üzere IL-6 sinyal yollarını hedef alan çalışmalar devam etmektedir.¹⁹² Tocilizumab, romatoid artrit de dahil olmak üzere çeşitli otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkilidir. Bu sitokinlerin inhibisyonu DR tedavisi için potansiyel yaklaşımlar olabilir.¹⁹³
- F. Vasküler adezyon protein-1 (VAP-1) inhibisyonu: VAP-1, lökosit adezyonunu ve enflamatuvar bölgeye transmigrasyonu kolaylaştıran membrana bağlı bir adezyon proteinidir. Proliferatif diyabetik retinopati hastalarının vitreusunda çözünür VAP-1 seviyesinin diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterilmiştir.¹¹⁰ Diyabetik farelerde VAP-1 inhibisyonu, elektroretinogram ve histopatolojik çalışmalarla kanıtlandığı üzere retina fonksiyonunu ve yapısını iyileştirmiştir.¹⁹⁴ Böylece, VAP-1 DR tedavisi için altta yatan bir hedef olabilir ancak henüz klinik çalışmalar mevcut değildir.
- G. Nöroprotektif tedavi: Diyabetik retinopati aynı zamanda nörovejetatif bir hastalık olduğundan, DR ve DMÖ tedavisinde nöroproteksiyon göz önünde bulundurulmalıdır. Nöroprotektif ajanlar arasında eritropoetin (EPO), somatostatin ve brimonidin yer alır.^{195,196}
- H. Antioksidan tedavi: Quercetin, resveratrol, curcumin, lutein, E vitamini, nicanartine, lipoik asit oksidatif stresi azaltarak DR ve DMÖ tedavisinde etkili olabilecek potansiyel antioksidan ajanlardır.¹⁹⁷

2.8.6. Cerrahi Tedavi

Persistan VH ve traksiyonel retina dekolmanı tedavisi için pars plana vitrektomi (PPV) cerrahisi uygulanmaktadır. Vitreoretinal ara yüzeydeki traksiyonel güçler, DMÖ'nün patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Persistan makula ödemi tedavisinde, PPV uygulanarak vitreomaküler yüzeydeki traksiyonel güçlerin serbestleştirilmesi makula ödeminin rezolüsyonu ve görme derecesinin iyileşmesiyle ilişkili olabilmektedir. Vitrektomide arka hyaloidin yanı sıra internal limitan membranın (ILM) soyulmasının da DMÖ'yü iyileştirdiği gösterilmiştir. Arka hyaloid ve ILM soyulmasının avantajı, tanjansiyel traksiyon güçlerinin serbestleşmesi ve fibröz astrositlerin yayılmasını önlemektir.^{198,199}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya, 2022-2024 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi ve Dahiliye Endokrinoloji bilim dalına başvuran 120 hastanın 120 gözü dahil edildi. Helsinki Bildirgesi'ne uygun olacak şekilde tasarlanan çalışma için Çukurova Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların tümü bilgilendirilerek, kendilerinden yazılı aydınlatılmış onam alındı. Hastalar 3 gruba ayrıldı;

- Grup 1: Tip 2 DM'li, DR bulgusu olmayan 40 hasta
- Grup 2: DMÖ olmaksızın DR tanısı alan 40 hasta
- Grup 3: DMÖ'nün eşlik ettiği DR tanısı alan 40 hasta olarak belirlendi.

Tüm hastalar tip 2 DM hastası idi. Tip 2 DM tanısı ADA 2019 kriterlerine göre Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından konuldu.²⁰⁰

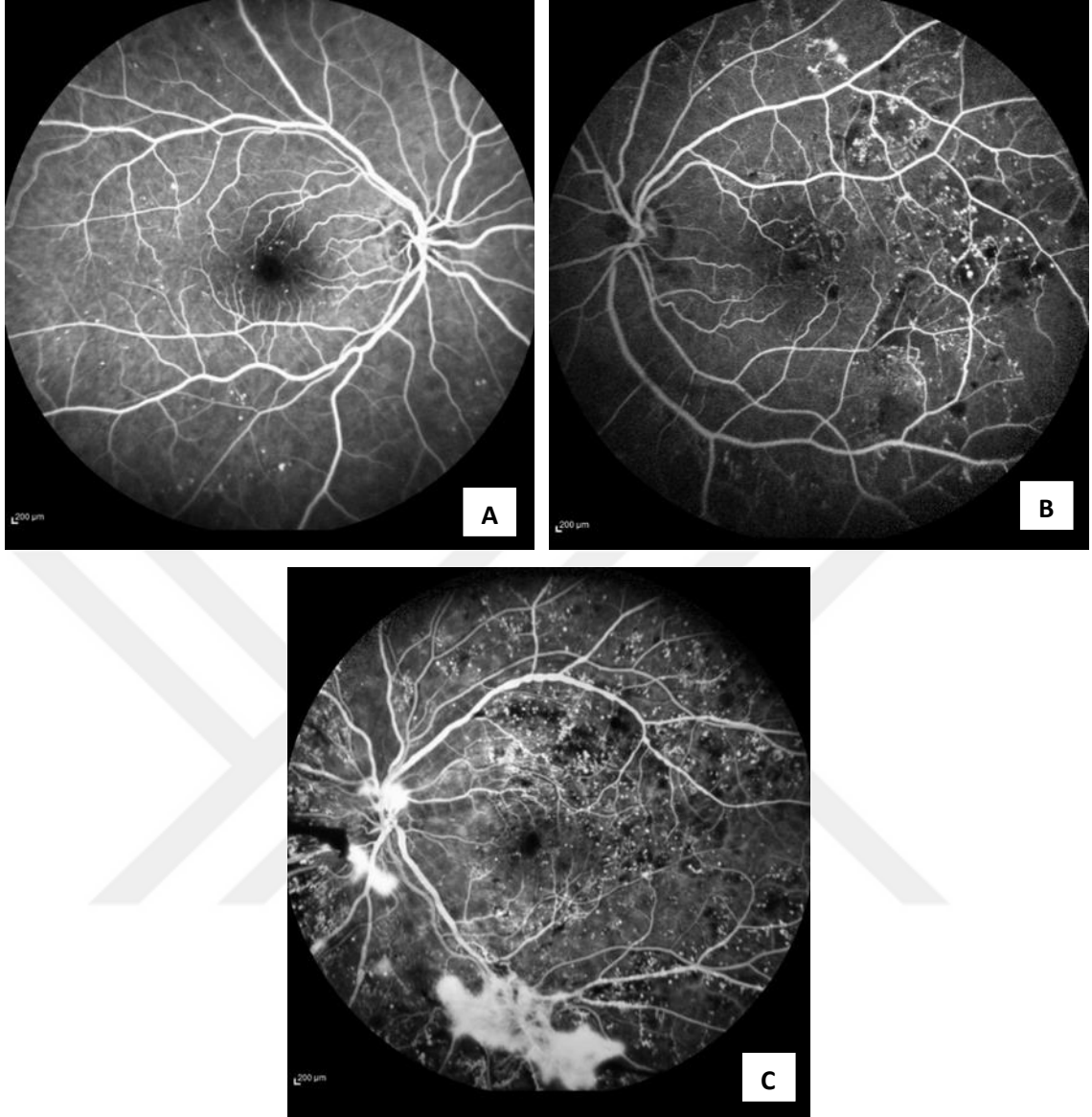
Aşağıdaki olgular çalışma kapsamına alınmadı: Klinik muayenede retinanın aydınlatılmasını ve izlenmesini, görüntüleme yöntemlerinde sağlıklı görüntü alınmasını engelleyecek düzeyde ortam opasitesi (kornea opasitesi, katarakt, vitreus kanaması) olanlar, son 6 ay içinde katarakt cerrahisi (geçirilmiş katarakt cerrahisi olgularımızda 2,5-19 yıl arasında idi) geçirenler, DR dışında retina patolojisi (yaşa bağlı makula dejenerasyonu , hipertansif retinopati, vitreoretinal ara yüzey patolojileri, santral seröz korioretinopati, retina ven tıkanıklığı, retina arter tıkanıklığı, maküler telenjiyektazi vb.) bulunanlar, vitreoretinal cerrahi öyküsü verenler, aktif ya da geçirilmiş üveit öyküsü, çalışma periyodu boyunca akut sistemik enfeksiyon bulgusu, DM dışında herhangi bir akut veya kronik enflamatuvar sistemik hastalığı (örneğin romatolojik hastalıklar), malignite öyküsü, son 6 ay içinde herhangi bir cerrahi girişim veya hastane yatışı olanlar, sistemik steroid ve/veya immünsupresif ajan kullanan, intravitreal anti-VEGF veya steroid enjeksiyonu ve LFK tedavisi uygulanan hastalar.

Hastaların yaş, cinsiyet, DM süresi, DM tedavisi, HbA1c seviyesi, AKŞ ve VKİ'ne ait verileri kayıt altına alındı. Tüm hastalar metabolik kontrol açısından Dahiliye Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirildi. Açlık kan şekeri ve HbA1c

değerlerine göre takip ve tedavileri düzenlendi. Tüm hastaların ayrıntılı tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen eşeli ile değerlendirildi ve değerler logMAR'a çevrilerek kaydedildi. Biyomikroskopik ön segment muayenesinden sonra göz içi basıncı Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçülerek kaydedildi. Pupil dilatasyonu sonrası 90D lens ile fundus muayenesi yapıldı. Tüm olguların OKT bulguları değerlendirildi. Grup 2 ve 3'teki olgulara gerekli olması durumunda FFA çekildi. Diyabetik retinopati ve DMÖ tanısı ayrıntılı tam oftalmolojik muayene ve multimodal görüntüleme bulguları değerlendirilerek konuldu. Hastaların klinik muayene ve görüntüleme bulguları değerlendirilerek ETDRS sınıflamasına göre NPDR ve PDR olarak gruplandırıldı. Aynı sınıflamaya göre NPDR grubunda olan hastalar hafif/orta ve ağır NPDR olarak iki grupta incelendi³¹(Şekil 1). Diyabetik makula ödemi olan hastaların tümünde merkezi subfoveal bölgenin 1 mm çapı içinde makula kalınlığında artış mevcut idi. Uluslararası Oftalmoloji Konseyi kılavuzlarına göre tümü santral tutulumu olan DMÖ olarak değerlendirildi. ³⁸ Grup 3'teki hastalar Otani ve arkadaşlarının OKT bulgularına göre yaptığı DMÖ sınıflamasına göre diffüz, KMÖ ve mikst tip olarak ayrıldı³⁹(Şekil 2).

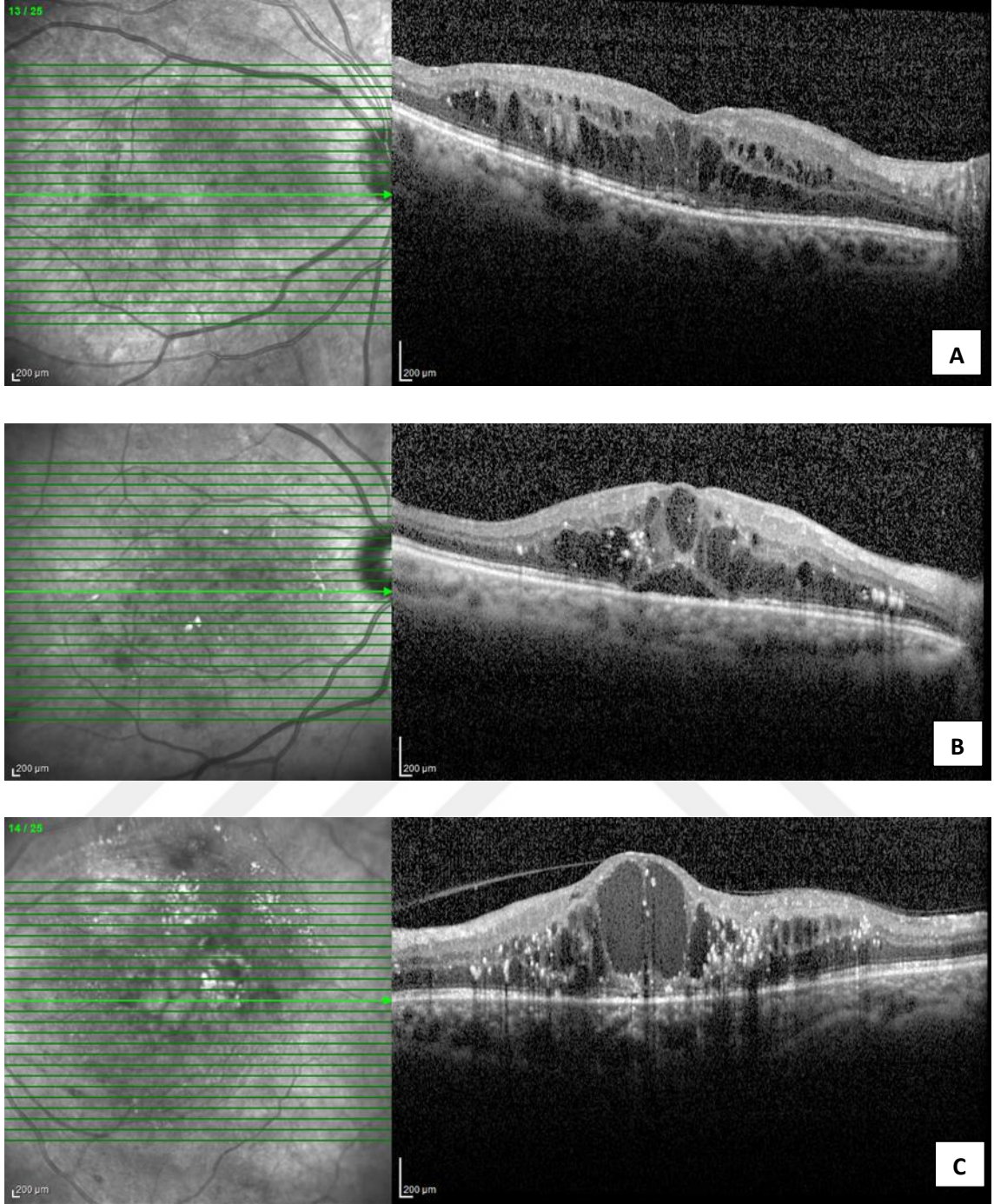
Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile makular kalınlık haritasının 1 mm'lik merkezi halkasında elde edilen SMK, 1mm³'lük merkezi hacim ise SMV değeri olarak her hasta için ölçüldü (Şekil 3). Bilateral DMÖ olgularında, çalışma için en yüksek SMK olan göz seçildi. Grup 3'te OKT kayıtlarına göre tespit edilen morfolojik bulgular kaydedildi. Bu morfolojik bulgular arasında intraretinal kist varlığı ve en büyük intraretinal kist boyu, DRIL, HRN, SRS, ERM ve dış retina katlarında defekt varlığı ve uzunluğu yer almaktadır (Şekil 4). En büyük intraretinal kist vertikal uzunluğu ve dış retina katlarındaki defekt uzunluğu manuel olarak ölçüldü (Şekil 4A-4D). Hiperreflektif noktaların yoğunluğu aşağıdaki kriterlere göre derecelendirildi²⁰¹ (Şekil 5):

- Hafif/Orta HRN : Aralıklı birkaç küçük ve/veya kümelenmiş orta büyüklükte yuvarlak HRN
- Yoğun HRN: Büyük yuvarlak, çok sayıda, plak benzeri görünüme sebep olan HRN



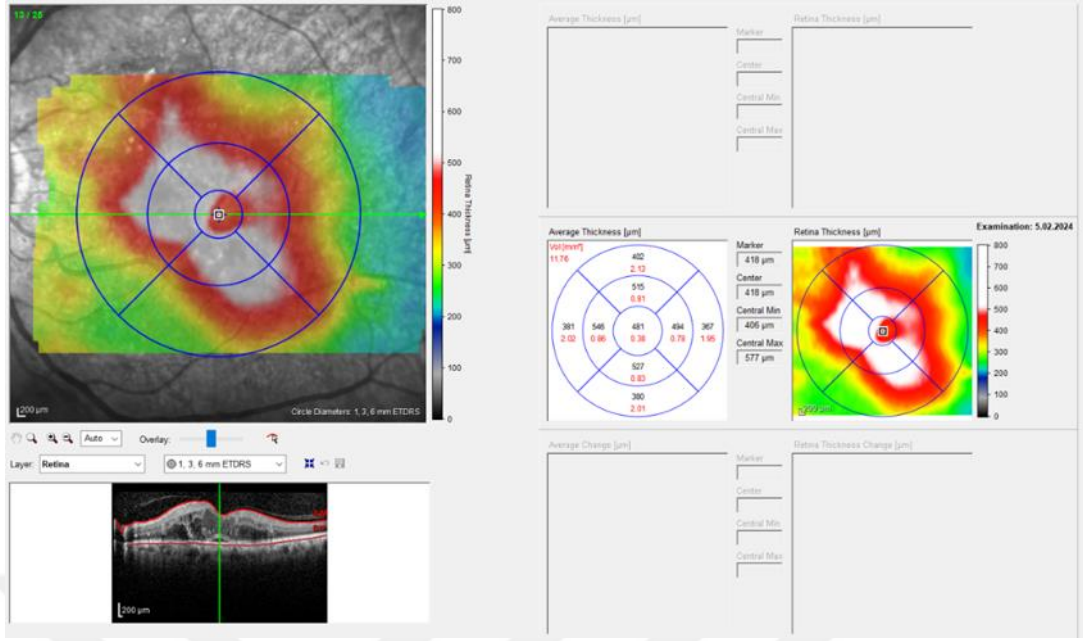
Şekil 1. Hafif/orta NPDR (A), ağır NPDR (B), PDR (C) olgularının FFA görüntüleri

FFA: Fundus floresein anjiyografi, NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati



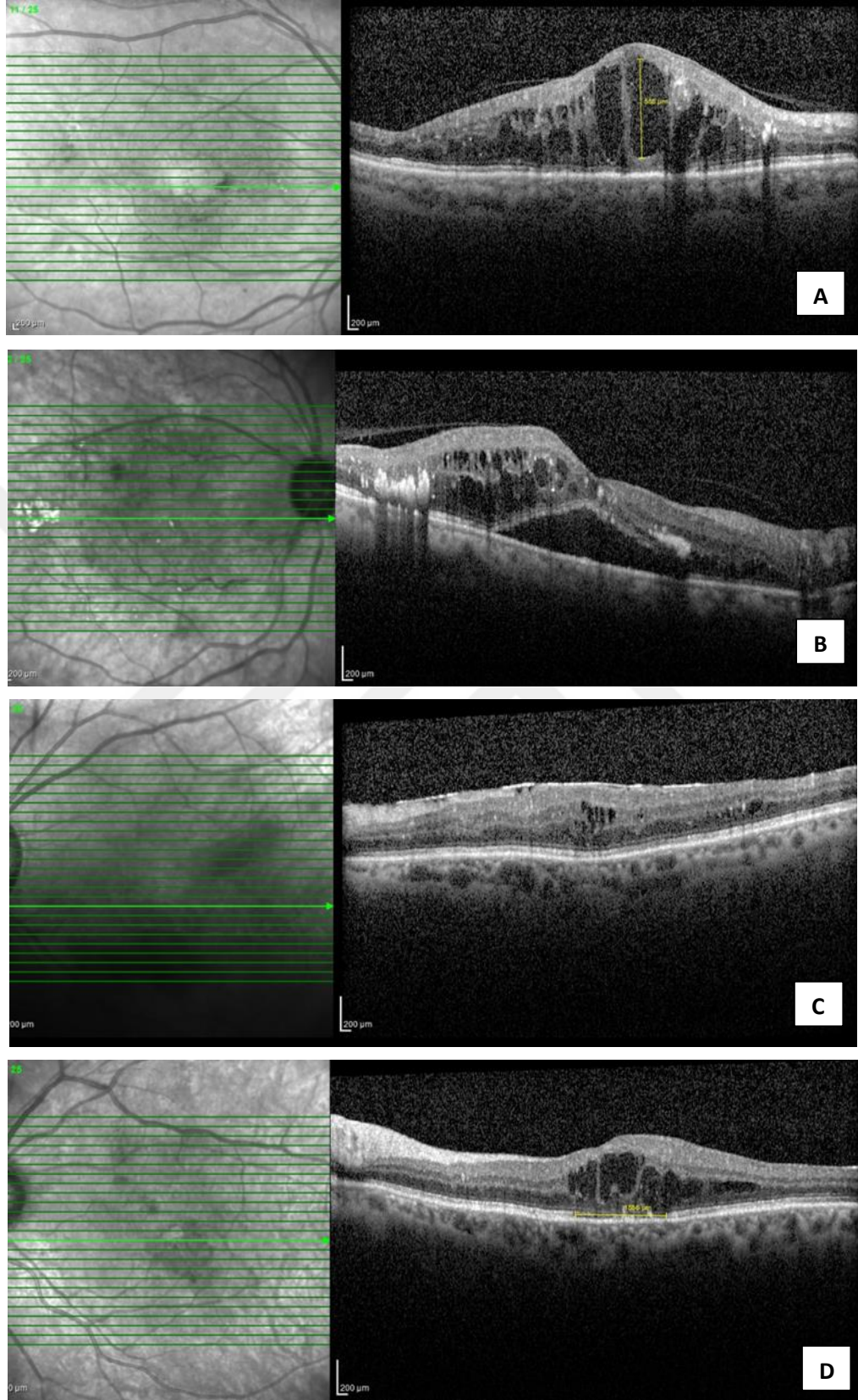
Şekil 2. Diffüz makula ödemi (A), KMÖ (B), mikst tip makula ödemi (C) olgularına ait OKT görüntüleri

KMÖ: Kistoid makula ödemi, OKT: Optik koherens tomografi



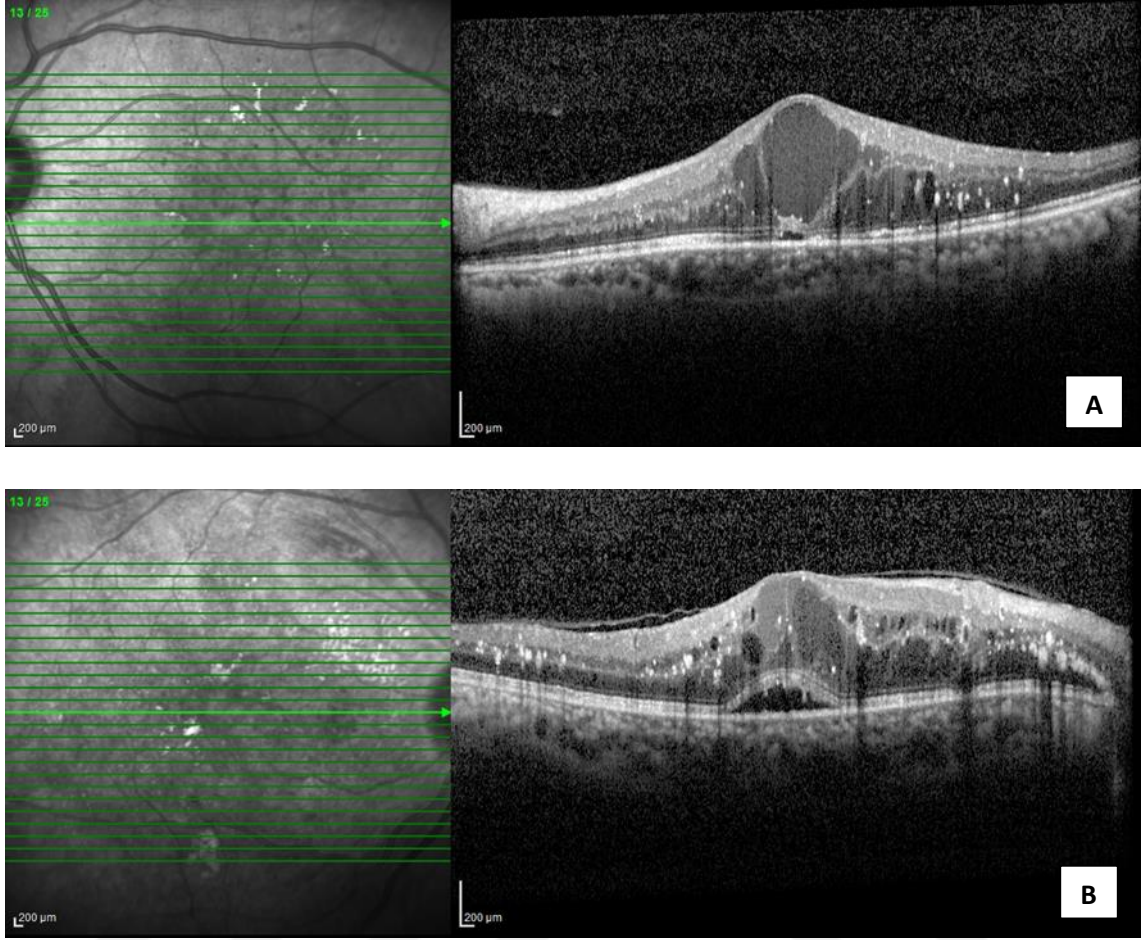
Şekil 3. Spektralis OKT ile SMK ve SMV ölçümü

OKT: Optik koherens tomografi, SMK: Santral makula kalınlığı, SMV: Santral makula volümü



Şekil 4. OKT’de intraretinal kist (A), SRS (B), ERM (C) ve dış retina katlarında defekt (D) görünümü

OKT: Optik koherens tomografi, SRS: Subretinal sıvı, ERM: Epiretinal membran



Şekil 5. Hafif/orta HRN (A) ve yoğun HRN (B) olan olguların OKT görüntüsü

OKT: Optik koherens tomografi, HRN: Hiperreflektif nokta

Hastaların tümünden en az 8 saat aç kaldıktan sonra sabah antekübital bölgeden alınan yaklaşık 10 ml kan örneği 2 biyokimya tüpüne ayrı yerleştirilerek 20 dakika içinde 2500 devir/dk olacak şekilde santrifüj edildi. Serum örnekleri ayrılarak iki ayrı ependorf tüpüne aktarıldı. Elde edilen serum örnekleri izole bir biçimde -80°C'de saklandı. Analiz gününden bir gün önce tüm serum örneklerinin ısısının oda sıcaklığına getirilmesi sağlandı. Tüm analizlerde çift numune kullanıldı. Tüm hastaların serum örneklerinde IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 düzeyleri insan mikro ELISA IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 kitleri (SunRed Biotechnology Company, Shanghai, China) ile manuel olarak ölçülerek kaydedildi. Bu işlemlerde manuel mikro ELISA yıkayıcı (Combiwash Human, Wiesbaden, Germany) ve manuel mikro ELISA okuyucu (Chromate Awareness Technology, Florida, USA) kullanıldı. Kitler ile numunelerdeki sitokin ve adezyon molekülleri seviyesini tespit etmek için çift antikorlu sandviç tekniği

prensibine dayanan enzime bağılı immünosorbent testi (ELISA) kullanıldı. Hastaların serum örneklerinde biyobelirteçlerin mikro ELISA kitleri ile ölçümü Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. Tüm prosedürler üreticinin protokolüne göre gerçekleştirildi. İncelen sitokin ve adezyon molekülleri için sensitivite değeri ve dinamik tespit aralığı IL-6 için 2,112 ng/l (3-600 ng/l), IL-1 β için 15,013 pg/ml (20-8000 pg/ml), TNF- α için 2,827 ng/l (3-900 ng/l), VCAM-1 için 0,288 ng/ml (0,4-60 ng/ml), ICAM-1 için 20,118 ng/l (22-6000 ng/l) olarak belirtilmiştir. Numuneler, ilgili testin tespit aralığına uyacak şekilde uygun şekilde seyreltildi. Serumdaki her bir sitokin ve adezyon molekülünün seviyesi ilgili testin tespit aralığı içindedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyansların homojen olup olmasına göre Tukey, Games&Howell testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümler arasındaki etkileşimi incelemeye varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 120 hastanın 120 gözü dahil edildi. Hastaların 58'i (% 48,3) erkek, 62'si (% 51,7) kadındı. Grup 1'de yaş ortalaması $58,8 \pm 6,7$ yıl, grup 2'de $60,8 \pm 8,2$ yıl, grup 3'te $61,9 \pm 6,8$ yıl idi. Grup 1'de 16 hasta (% 40) kadın, 24 hasta (%60) erkek idi. Grup 2'de 26 hasta (% 65) kadın, 14 hasta (% 35) erkek idi. Grup 3'te 20 hasta (% 50) kadın, 20 hasta (% 50) erkek idi. Ortalama DM süresi grup 1'de $8,9 \pm 7,7$ yıl, grup 2'de $15,6 \pm 7,1$ yıl, grup 3'te ise $14,8 \pm 5,5$ yıl idi.

Ortalama HbA1c seviyeleri grup 1'de $7,5 \pm 1,4$, grup 2'de $8,5 \pm 1,5$, grup 3'de $9,6 \pm 2,4$ idi. Grup 1'de ortalama AKŞ $143,5 \pm 58,8$ mg/dl, grup 2'de $177,1 \pm 81,7$ mg/dl, grup 3'te ise $185,1 \pm 83,5$ mg/dl idi. Ortalama VKİ değerleri grup 1'de $31,5 \pm 6,9$, grup 2'de $30,04 \pm 6,3$, grup 3'te $28,8 \pm 3,9$ olarak bulundu. Grup 1'de 29 hasta (% 72,5) oral antidiyabetik, 11 hasta (% 27,5) insülin, grup 2'de 12 hasta (% 30) oral antidiyabetik, 28 hasta (% 70) insülin, grup 3'de ise 13 hasta (% 32,5) oral antidiyabetik, 27 hasta (% 67,5) insülin kullanmaktaydı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) grup 1'de $0,03 \pm 0,04$ logMAR, grup 2'de $0,06 \pm 0,06$ logMAR, grup 3'de ise $0,45 \pm 0,22$ logMAR olarak bulundu.

Üç grup arasında yaş ($p=0,159$), cinsiyet ($p=0,07$) ve VKİ ($p=0,136$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Diyabetes mellitus süresi ($p<0,001$), HbA1c ($p<0,001$), AKŞ ($p=0,03$), DM tedavisi ($p<0,001$), ve EİDGK ($p<0,001$), açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Üç gruba ait yaş, cinsiyet, DM süresi, HbA1c, AKŞ, VKİ, DM tedavisi, EİDGK verileri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Ortalama DM süresi grup 2 ve grup 3'te grup 1'e göre anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$), grup 2 ve 3 arasında bu süre benzerdi ($p=0,862$). Hemogloblin A1c değeri grup 2 ve grup 3'te grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,009$, $p<0,001$) grup 2 ve 3 arasında benzerdi ($p=0,073$). Açlık kan şekeri değeri grup 2 ve grup 3'te grup 1'e göre yüksekti, bu fark sadece grup 1 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$). Diyabetes mellitus tedavilerine bakıldığında grup 2 ve grup 3'te insülin kullanan hasta oranı grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek ($p<0,001$), grup 2 ve grup 3'te benzerdi ($p=0,742$). Ortalama EİDGK grup 3'te, grup 1 ve grup 2'ye göre istatistiksel düzeyde anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Ortalama EİDGK değerleri grup 1 ve 2 arasında ise benzerdi ($p=0,280$) (Tablo1,2).

Tablo 1. Grup 1, grup 2 ve grup 3'te yaş, DM süresi, HbA1c, AKŞ, VKİ, EİDGK verileri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3				
	Ortalama± ss	Ortalama± ss	Ortalama± ss	p	p1	p2	p3
Yaş (yıl)	58,8± 6,7	60,8± 8,2	61,9± 6,8	0,159			
DM süresi (yıl)	8,9± 7,7	15,6± 7,1	14,8± 5,5	<0,001	<0,001	0,001	0,862
HbA1c (%)	7,5 ± 1,4	8,5 ± 1,5	9,6 ± 2,4	<0,001	0,009	<0,001	0,073
AKŞ (mg/dl)	143,5±58,8	177,1±81,7	185,1±83,5	0,03	0,094	0,03	0,903
VKİ	31,5± 6,9	30,04± 6,3	28,8± 3,9	0,136			
EİDGK(logMAR)	0,03± 0,04	0,06± 0,06	0,45± 0,22	<0,001	0,280	<0,001	<0,001

DM: Diyabetes mellitus, HbA1c: Hemogloblin A1c, AKŞ: Açlık kan şekeri, VKİ: Vücut kitle indeksi, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, p: Üç grup arasındaki istatistiksel değer, p1: Grup 1 ve 2 arasındaki istatistiksel değer, p2: Grup 1 ve 3 arasındaki istatistiksel değer, p3: Grup 2 ve 3 arasındaki istatistiksel değer, ss: Standart sapma

Tablo 2. Grup 1, grup 2 ve grup 3'te cinsiyet ve DM tedavisine ait veriler

		Grup 1	Grup 2	Grup 3				
		n (%)	n (%)	n (%)	p	p1	p2	p3
Cinsiyet	Kadın	16 (40)	26 (65)	20 (50)	0,070			
	Erkek	24 (60)	14 (35)	20 (50)				
DM tedavisi	OAD	29 (72,5)	12 (30)	13 (32,5)	<0,001	<0,001	<0,001	0,742
	İnsülin	11 (27,5)	28 (70)	27 (67,5)				

DM: Diyabetes mellitus, OAD: Oral antidiyabetik, p: Üç grup arasındaki istatistiksel değer, p1: Grup 1 ve 2 arasındaki istatistiksel değer, p2: Grup 1 ve 3 arasındaki istatistiksel değer, p3: Grup 2 ve 3 arasındaki istatistiksel değer

Grup 2 ve 3'teki hastalar FFA bulgularına göre NPDR ve PDR olarak sınıflandırıldı. Nonproliferatif diyabetik retinopati olan hastalar da orta ve ağır NPDR olarak iki alt grupta analize dahil edildi. Grup 2'de 28 hasta (% 70) NPDR, 12 hasta (% 30) PDR, grup 3'te 26 hasta (% 65) NPDR, 14 hasta (% 35) hasta PDR olarak değerlendirildi. İki grup arasında NPDR ve PDR dağılımları benzerdi (p=0,633)(Tablo 3)(Şekil 6). Grup 2'de NPDR grubunda 10 hasta (% 35,7) hafif/orta NPDR, 18 hasta (% 64,3) ağır NPDR olarak değerlendirildi. Grup 3'te NPDR grubunda 5 hasta (% 19,2) hafif/orta NPDR, 21 hasta (% 80,8) ağır NPDR olarak değerlendirildi. İki grup arasında NPDR şiddetine göre dağılım benzerdi (p=0,177) (Tablo 4) (Şekil 7).

Tablo 3. Grup 2 ve grup 3'te NPDR ve PDR olgularının dağılımı

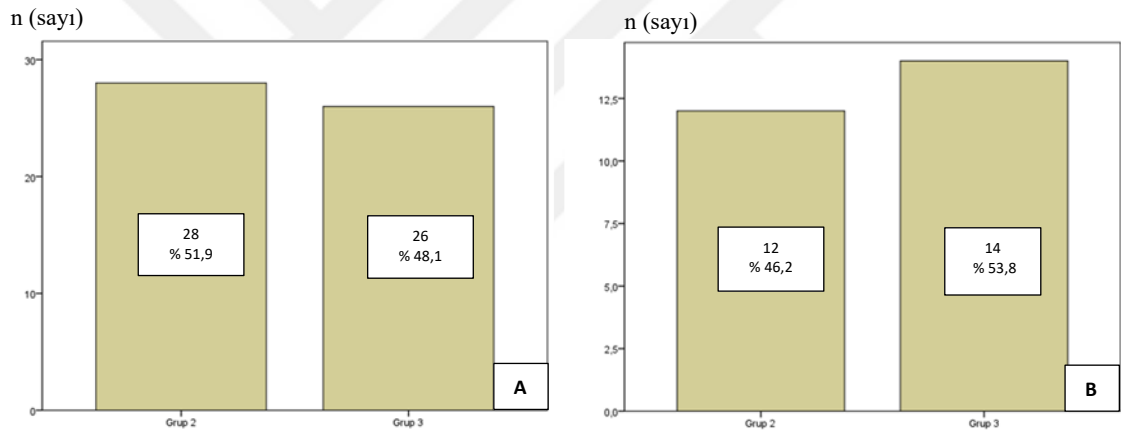
	NPDR n (%)	PDR n (%)	p
Grup 2	28 (70)	12 (30)	0,633
Grup 3	26 (65)	14 (35)	

NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

Tablo 4. Grup 2 ve 3'te hafif/orta NPDR ve ağır NPDR olgularının dağılımı

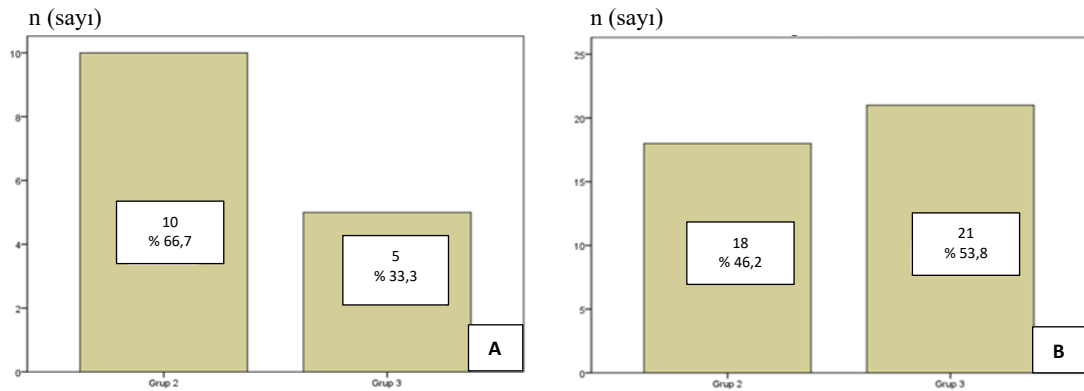
	Hafif/Orta NPDR n (%)	Ağır NPDR n (%)	p
Grup 2	10 (35,7)	18 (64,3)	0,177
Grup 3	5 (19,2)	21 (80,8)	

NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati



Şekil 6. Grup 2 ve 3'te NPDR (A) ve PDR (B) olgularının dağılımı

NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati



Şekil 7. Grup 2 ve 3'te hafif/orta NPDR (A) ve ağır NPDR (B) olgularının dağılımı

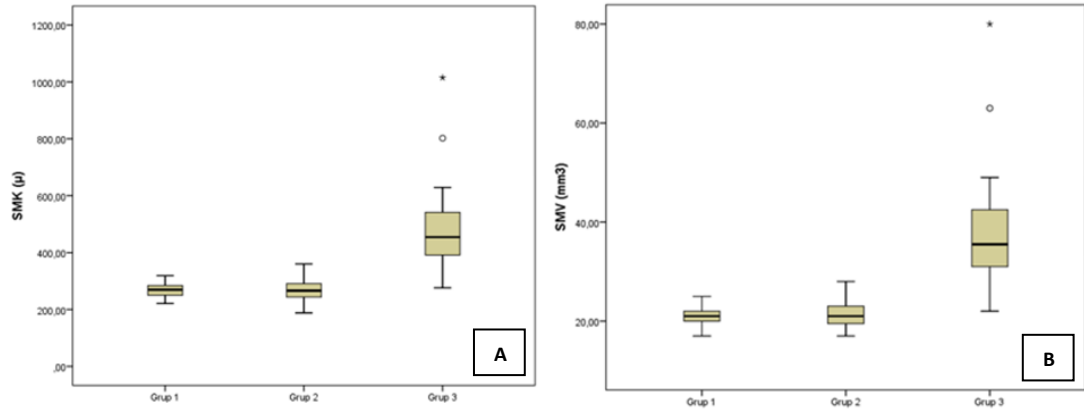
NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati

Optik koherens tomografide makula kalınlığına ve hacmine ait veriler incelendiğinde grup 1’de ortalama SMK $266,6 \pm 23,2 \mu$, grup 2’de $270,12 \pm 33,5 \mu$, grup 3’te $478,2 \pm 136,8 \mu$ idi. Ortalama SMV ise grup 1’de $20,8 \pm 1,8 \text{ mm}^3$, grup 2’de $21,5 \pm 2,3 \text{ mm}^3$, grup 3’de $37,4 \pm 10,8 \text{ mm}^3$ olarak bulundu. Grup 3’te SMK grup 1 ve grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksek idi ($p<0,001$). Grup 1 ve 2 arasında SMK değerleri benzerdi ($p=0,853$). Grup 3’te SMV grup 1 ve grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Grup 1 ve 2 arasında SMV değerleri benzerdi ($p=0,368$)(Tablo 5)(Şekil 8).

Tablo 5. Grup 1, grup 2 ve grup 3’te SMK ve SMV değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3				
	Ortalama $\pm$ ss	Ortalama $\pm$ ss	Ortalama $\pm$ ss	p	p1	p2	p3
SMK (μ)	$266,6 \pm 23,2$	$270,12 \pm 33,5$	$478,2 \pm 136,8$	<0,001	0,853	<0,001	<0,001
SMV (mm^3)	$20,8 \pm 1,8$	$21,5 \pm 2,3$	$37,4 \pm 10,8$	<0,001	0,368	<0,001	<0,001

SMK : Santral makula kalınlığı, SMV: Santral makula volümü, p: Üç grup arasındaki istatistiksel değer, p1: Grup 1 ve 2 arasındaki istatistiksel değer, p2: Grup 1 ve 3 arasındaki istatistiksel değer, p3: Grup 2 ve 3 arasındaki istatistiksel değer, ss: Standart sapma



Şekil 8. Grup 1, grup 2 ve grup 3’te SMK (A) ve SMV(B) değerlerinin karşılaştırılması

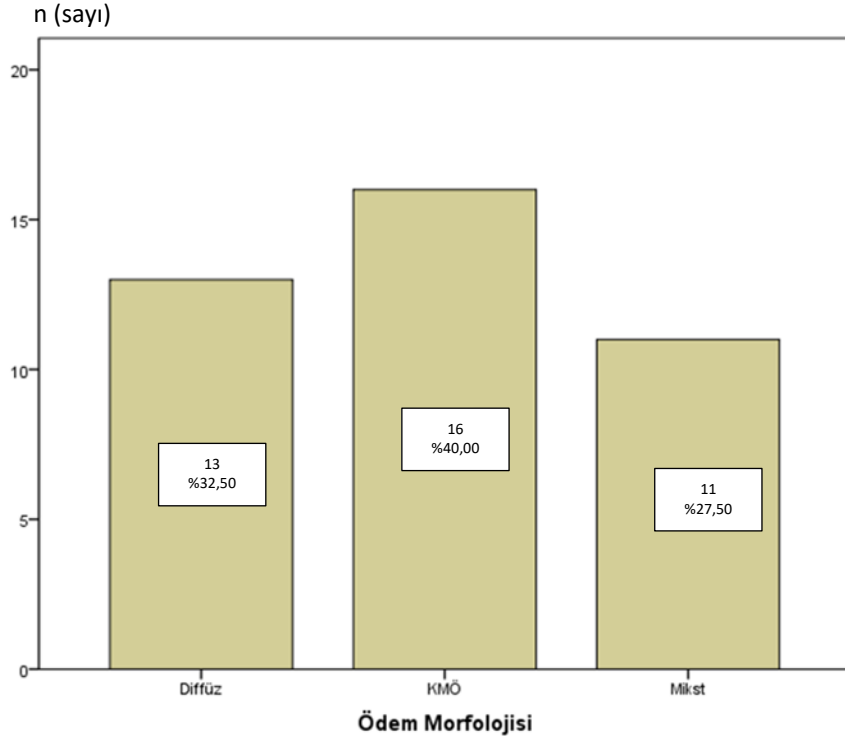
SMK: Santral makula kalınlığı, SMV: Santral makula volümü

Grup 3 DMÖ morfolojisine göre değerlendirildiğinde 13 hastada (% 32,5) diffüz ödem, 16 hastada KMÖ (% 40), 11 hastada (% 27,5) mikst tip ödem mevcuttu (Tablo 6) (Şekil 9).

Tablo 6. Grup 3'teki olguların DMÖ morfolojisine göre dağılımı

	Ödem morfolojisi		
	Diffüz	KMÖ	Mikst
n (%)	13 (32,5)	16 (40)	11 (27,5)

DMÖ: Diyabetik makula ödemi, KMÖ: Kistoid makula ödemi



Şekil 9. Grup 3'teki olguların DMÖ morfolojisine göre dağılımı

DMÖ: Diyabetik makula ödemi, KMÖ: Kistoid makula ödemi

Diyabetik makula ödeminin morfolojik bulguları olan intraretinal kist, DRIL, HRN, ERM, SRS ve dış retina katlarında kayıp varlığına ait veriler grup 3'te analiz edildi. Grup 3'te 40 hastanın tamamında (% 100) DRIL ve HRN mevcuttu. Yirmi yedi hastada (% 67,5) intraretinal kist, 10 hastada (% 25) ERM, 9 hastada (% 22,5) SRS, 12 hastada (% 30) dış retina katlarında kayıp tespit edildi (Tablo 7). Hiperreflektif noktalar yoğunluk derecesine göre hafif/orta ve yoğun olmak üzere iki grupta incelendi. Grup 3'te hafif/orta HRN 28 hastada (% 70), yoğun HRN ise 12 hastada (% 30) tespit edildi (Tablo 8)(Şekil 10).

Tablo 7. Grup 3'te intraretinal kist, DRIL, HRN, ERM, SRS, dış retina katlarında defekt varlığı dağılımı

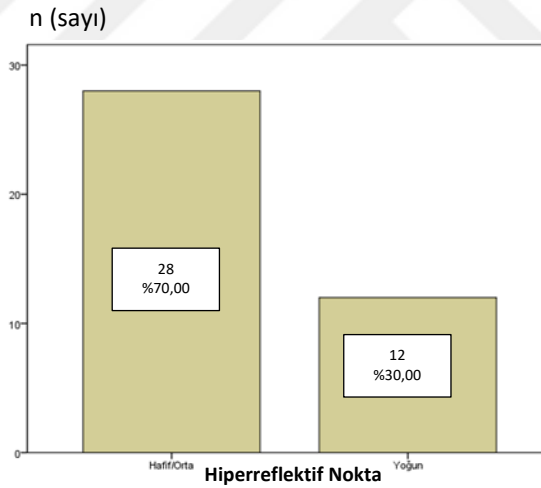
	DRIL	HRN	İntraretinal kist	ERM	SRS	Dış retina katlarında defekt
n (%)	40 (100)	40 (100)	27 (67,5)	10 (25)	9 (22,5)	12 (30)

DRIL: İç retina katlarında disorganizasyon, HRN: Hiperreflektif nokta, ERM: Epiretinal membran, SRS: Subretinal sıvı

Tablo 8. Grup 3'teki olguların HRN yoğunluğuna göre dağılımı

	HRN	
	Hafif / Orta	Yoğun
n (%)	28 (70)	12 (30)

HRN : Hiperreflektif nokta



Şekil 10. Grup 3'teki olguların HRN yoğunluğuna göre dağılımı

HRN : Hiperreflektif nokta

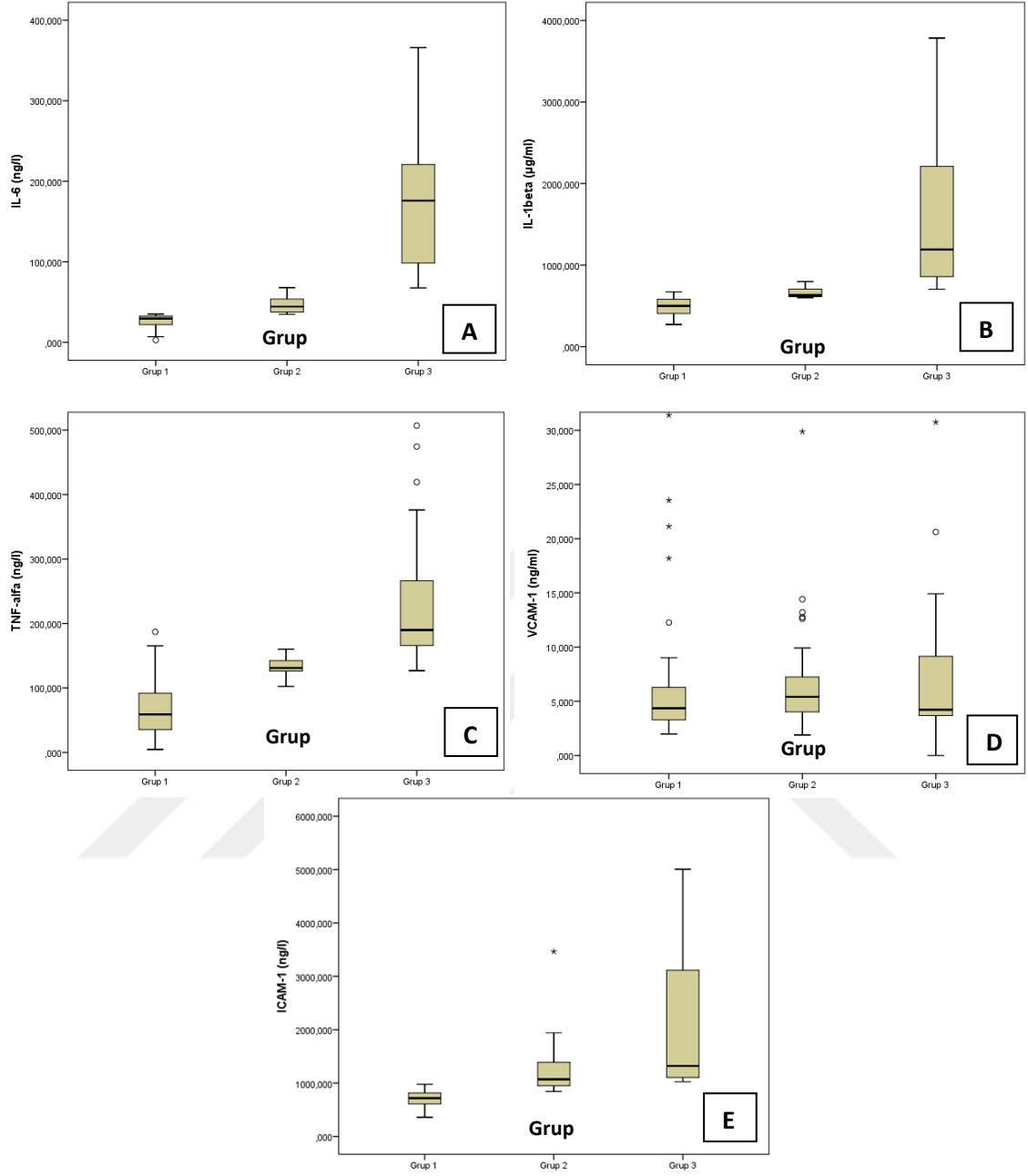
Serum sitokin ve adezyon moleküllerinin ortalama seviyeleri aşağıda mevcuttur: Ortalama serum IL-6 seviyesi grup 1'de $26,6 \pm 8,03$ ng/l, grup 2'de $46,29 \pm 9,6$ ng/l, grup 3'te ise $175,2 \pm 82,4$ ng/l olarak saptandı. Ortalama serum IL-1 β seviyesi grup 1'de $492,6 \pm 111,1$ μ g/ml, grup 2'de $657,5 \pm 59,2$ μ g/ml, grup 3'te ise $1590,95 \pm 951,9$ μ g/ml idi. Serum TNF- α seviyesi grup 1'de ortalama $69,4 \pm 44,3$ ng/l, grup 2'de $133,4 \pm 12,3$ ng/l, grup 3'te ise $233,8 \pm 109$ ng/l idi. Ortalama serum VCAM-1 seviyesi grup 1'de $6,4 \pm 6,2$ ng/ml, grup 2'de $10,03 \pm 13,3$ ng/ml, grup 3'de ise $8,12 \pm 8,5$ ng/ml olarak saptandı.

Serum ICAM-1 seviyesi ise grup 1’de ortalama $697,3 \pm 153,3$ ng/l, grup 2’de $1237,2 \pm 478,1$ ng/l, grup 3’te ise $2154,2 \pm 1297,6$ ng/l idi. Serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 seviyeleri arasında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). Vasküler hücresel adezyon molekülü-1 değerleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0,268$)(Tablo 9)(Şekil 11).

Tablo 9. Üç grup arasında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3				
	Ortalama $\pm$ ss	Ortalama $\pm$ ss	Ortalama $\pm$ ss	p	p1	p2	p3
IL-6 (ng/l)	$26,6 \pm 8,03$	$46,29 \pm 9,6$	$175,2 \pm 82,4$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-1 β (μ g/ml)	$492,6 \pm 111,1$	$657,5 \pm 59,2$	$1590,95 \pm 951,9$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
TNF- α (ng/l)	$69,4 \pm 44,3$	$133,4 \pm 12,3$	$233,8 \pm 109$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
VCAM-1(ng/ml)	$6,4 \pm 6,2$	$10,03 \pm 13,3$	$8,12 \pm 8,5$	0,268			
ICAM-1 (ng/l)	$697,3 \pm 153,3$	$1237,2 \pm 478,1$	$2154,2 \pm 1297,6$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, p: Üç grup arasındaki istatistiksel değer, p1: Grup 1 ve 2 arasındaki istatistiksel değer, p2: Grup 1 ve 3 arasındaki istatistiksel değer, p3: Grup 2 ve 3 arasındaki istatistiksel değer, ss: Standart sapma



Şekil 11. Üç grup arasında serum IL-6 (A), IL-1β (B), TNF- α (C), VCAM-1(D), ICAM-1(E) seviyelerinin karşılaştırılması

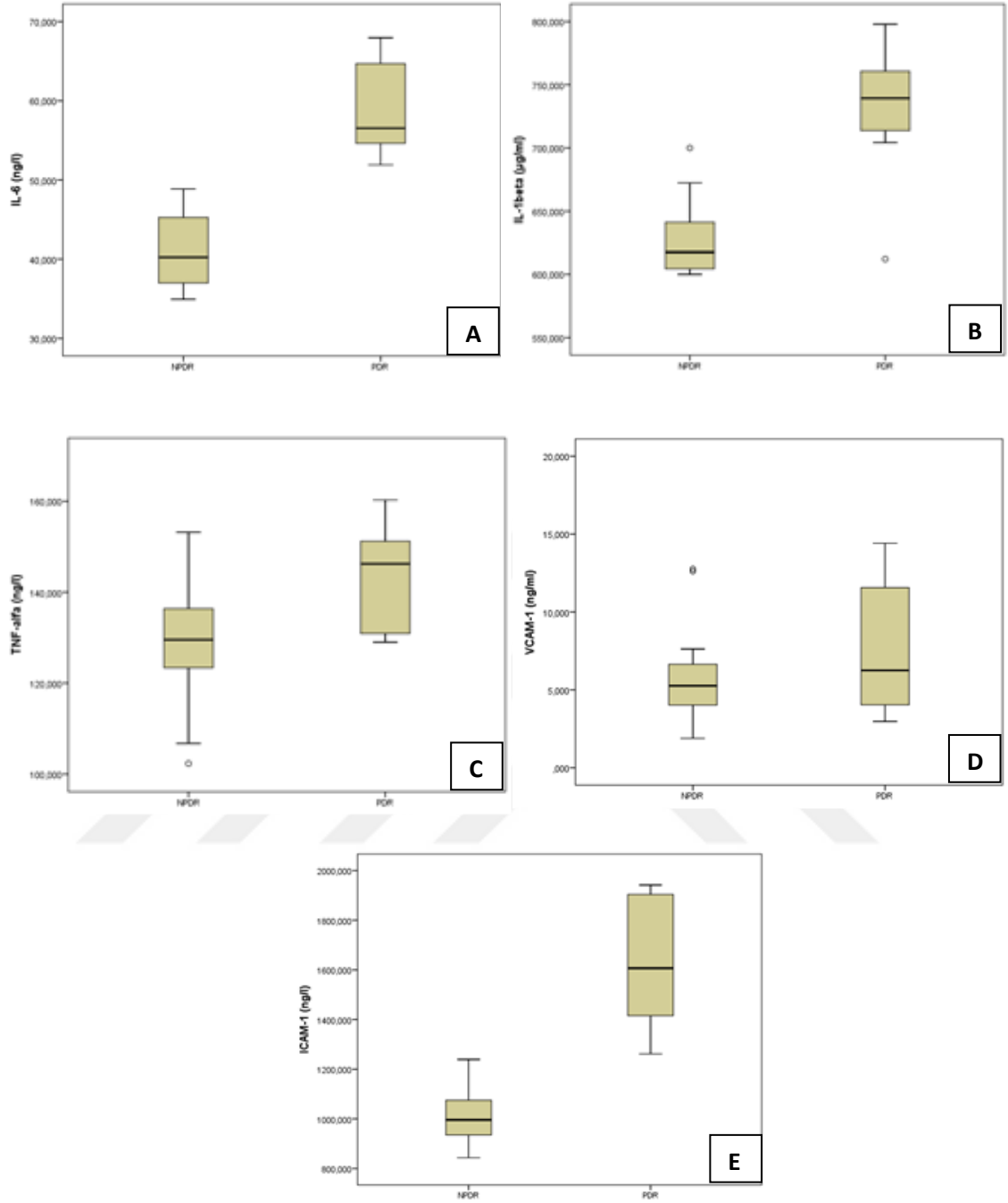
IL-6: İnterlökin-6, IL-1β : İnterlökin 1-beta, TNF- α: Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

Grup 2’de NPDR ve PDR olgularında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri karşılaştırıldı. Proliferatif diyabetik retinopati grubunda IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 seviyeleri NPDR grubuna göre yüksekti, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$). İki grup arasında ortalama serum VCAM-1 seviyeleri benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,636$) (Tablo 10) (Şekil 12).

Tablo 10. Grup 2’de NPDR ve PDR gruplarında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması

	NPDR (Ortalama $\pm$ ss)	PDR (Ortalama $\pm$ ss)	p
IL-6 (ng/l)	40,84 $\pm$ 4,26	59,00 $\pm$ 5,64	<0,001
IL-1 β (μ g/ml)	625,57 $\pm$ 25,00	732,21 $\pm$ 47,05	<0,001
TNF- α (ng/l)	129,25 $\pm$ 10,58	143,37 $\pm$ 10,70	0,001
VCAM-1 (ng/ml)	10,55 $\pm$ 15,23	8,82 $\pm$ 7,62	0,636
ICAM-1 (ng/l)	1007,82 $\pm$ 99,80	1772,62 $\pm$ 582,61	0,001

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati, ss: Standart sapma



Şekil 12. Grup 2’de NPDR ve PDR gruplarında ortalama serum IL-6 (A), IL-1 β (B), TNF- α (C), VCAM-1(D), ICAM-1(E) seviyeleri

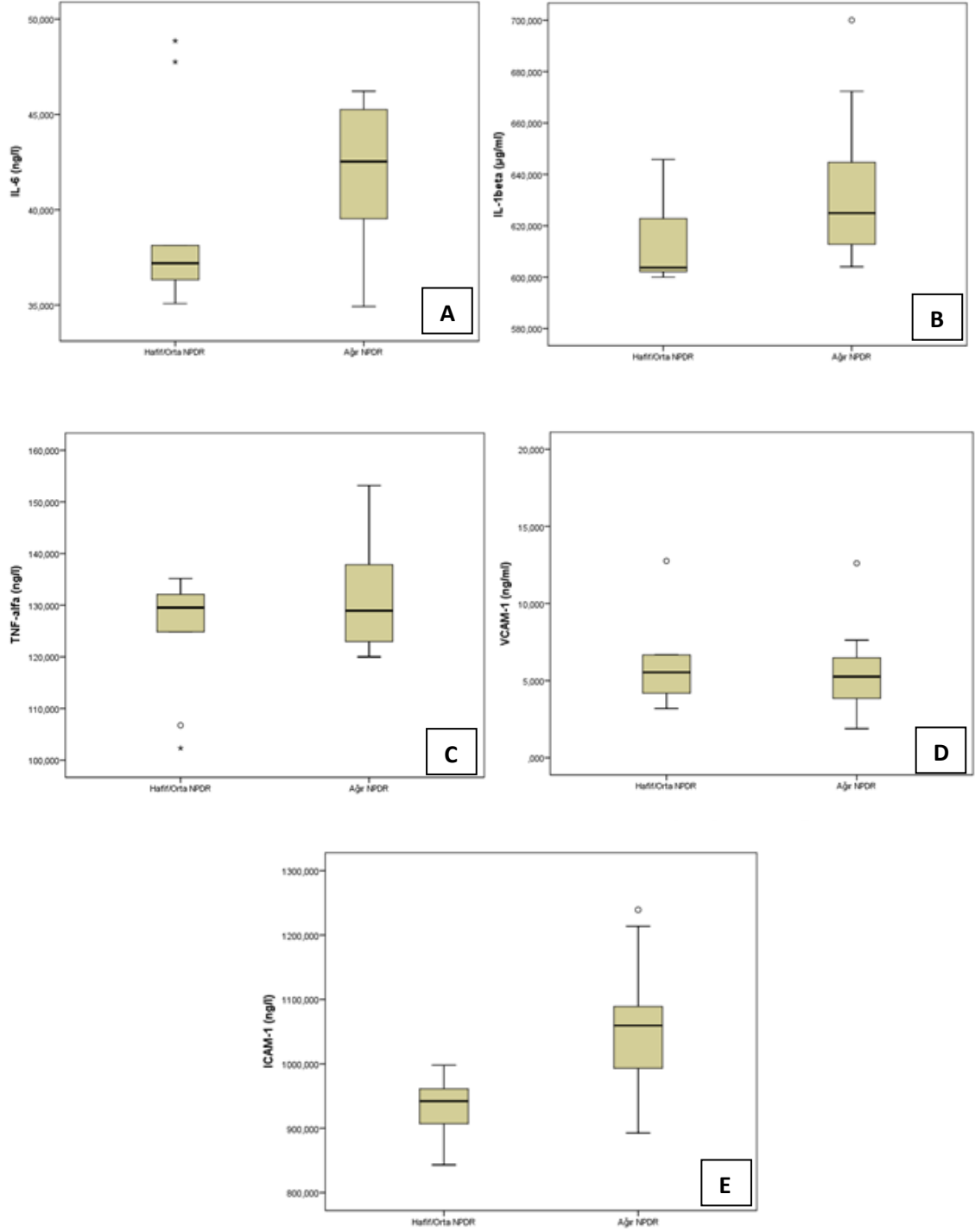
IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

Grup 2’de hafif/orta ve ağır NPDR olgularında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri karşılaştırıldı. Ağır NPDR grubunda hafif/orta NPDR grubuna göre IL-1 β ve ICAM-1 seviyeleri daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,016, p=0,001). Grup 2’de hafif/orta ve ağır NPDR grubu arasında ortalama serum IL-6, TNF- α ve VCAM-1 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,109, p=0,408, p=0,724) (Tablo 11) (Şekil 13).

Tablo 11. Grup 2’de hafif/orta NPDR ve ağır NPDR gruplarında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması

	Hafif/Orta NPDR (Ortalama $\pm$ ss)	Ağır NPDR (Ortalama $\pm$ ss)	p
IL-6 (ng/l)	39,09 $\pm$ 4,92	41,81 $\pm$ 3,62	0,109
IL-1 β (μ g/ml)	613,27 $\pm$ 18,10	632,40 $\pm$ 26,09	0,016
TNF- α (ng/l)	125,03 $\pm$ 11,21	131,60 $\pm$ 9,74	0,408
VCAM-1 (ng/ml)	10,67 $\pm$ 15,33	10,48 $\pm$ 15,62	0,724
ICAM-1 (ng/l)	930,45 $\pm$ 52,85	1050,80 $\pm$ 94,15	0,001

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücrel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1,NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati, ss: Standart sapma



Şekil 13. Grup 2’de hafif/orta NPDR ve ağır NPDR gruplarında ortalama serum IL-6(A), IL-1β(B), TNF- α(C), VCAM-1(D), ICAM-1(E) seviyeleri

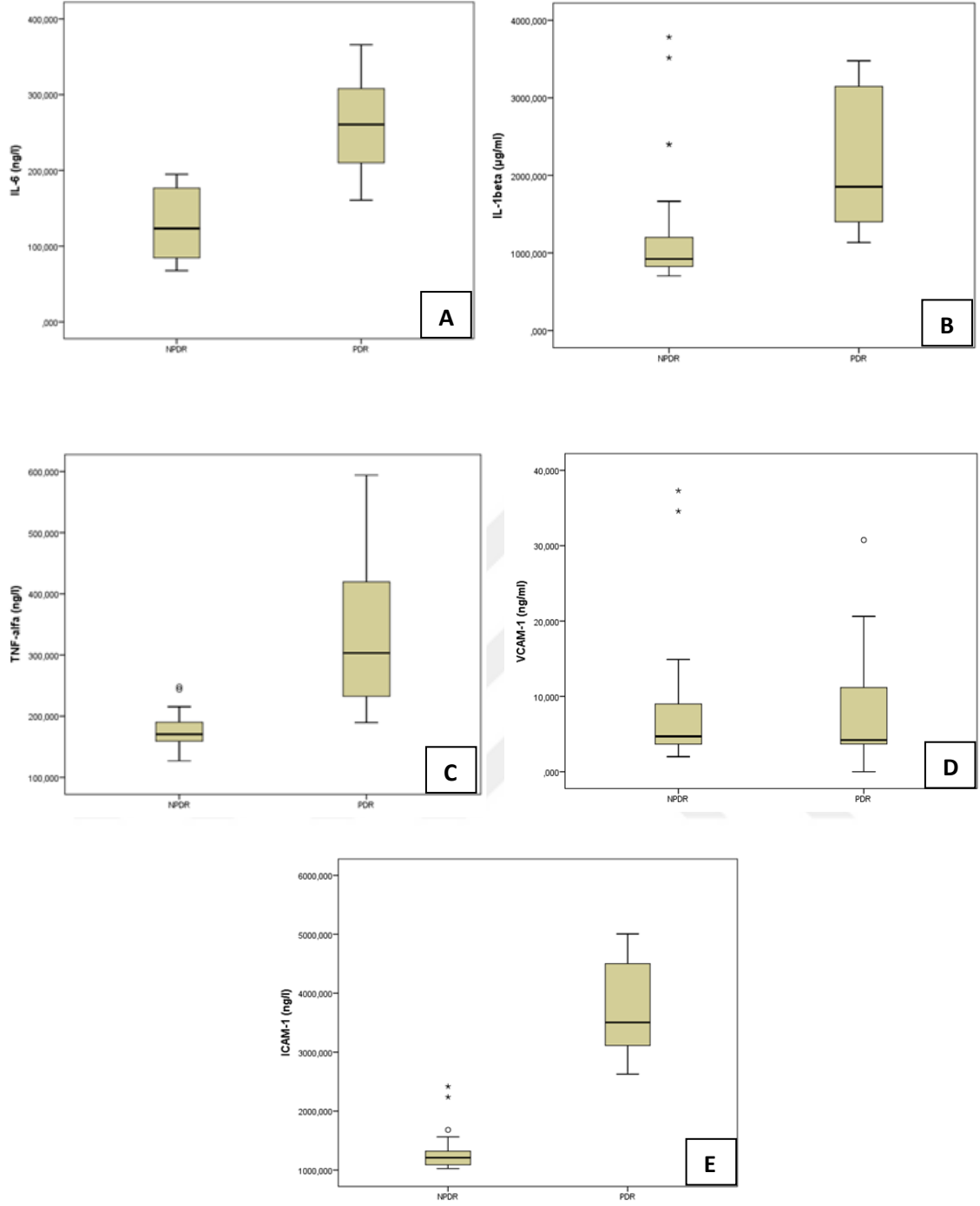
IL-6: İnterlökin-6, IL-1β : İnterlökin 1-beta, TNF- α: Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati

Grup 3'te NPDR ve PDR olgularında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri karşılaştırıldı. Proliferatif diyabetik retinopati grubunda IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 seviyeleri NPDR grubuna göre yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,003$, $p<0,001$, $p<0,001$). İki grup arasında ortalama serum VCAM-1 seviyeleri benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,924$) (Tablo 12)(Şekil 14).

Tablo 12. Grup 3'te NPDR ve PDR olgularında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması

	NPDR (Ortalama $\pm$ ss)	PDR (Ortalama $\pm$ ss)	p
IL-6 (ng/l)	127,61 $\pm$ 45,43	263,81 $\pm$ 58,53	<0,001
IL-1 β (μ g/ml)	1278,34 $\pm$ 834,11	2171,52 $\pm$ 906,88	0,003
TNF- α (ng/l)	176,75 $\pm$ 30,15	339,76 $\pm$ 123,76	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	8,02 $\pm$ 8,75	8,30 $\pm$ 8,35	0,924
ICAM-1 (ng/l)	1297,01 $\pm$ 343,67	3746,22 $\pm$ 791,00	<0,001

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati, ss: Standart sapma



Şekil 14. Grup 3’te NPDR ve PDR olgularında ortalama serum IL-6 (A), IL-1 β (B), TNF- α (C), VCAM-1(D), ICAM-1(E) seviyeleri

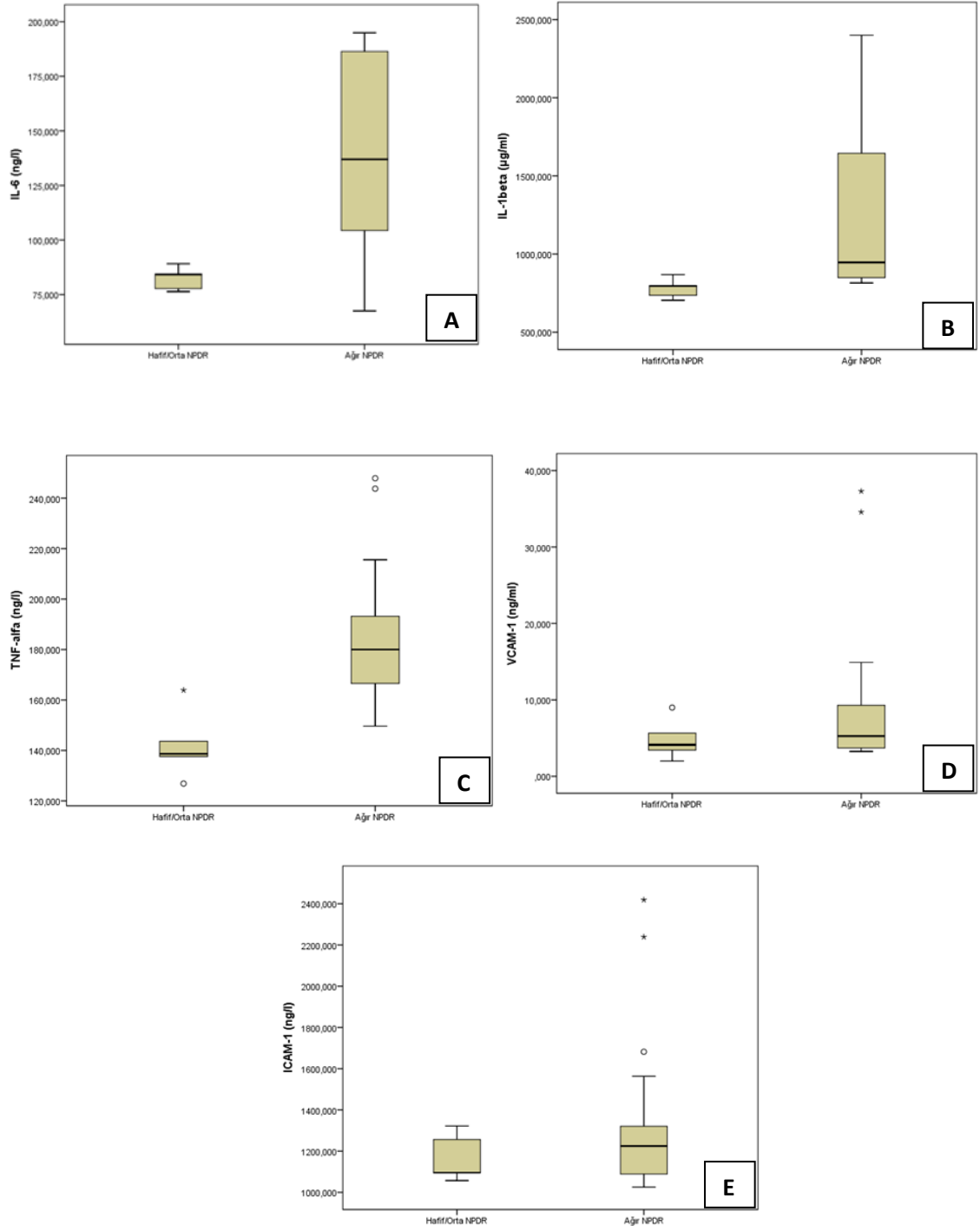
IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati, PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

Grup 3'te hafif/orta ve ağır NPDR olgularında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri karşılaştırıldı. Ağır NPDR grubunda hafif/orta NPDR grubuna göre IL-6, IL-1 β ve TNF- α seviyeleri daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,010, p=0,005, p=0,002). Grup 3'te hafif/orta ve ağır NPDR grubu arasında ortalama serum VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,376, p=0,350) (Tablo 13)(Şekil 15).

Tablo 13. Grup 3'te hafif/orta NPDR ve ağır NPDR olgularında ortalama serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması

	Hafif/Orta NPDR (Ortalama $\pm$ ss)	Ağır NPDR (Ortalama $\pm$ ss)	p
IL-6 (ng/l)	82,38 $\pm$ 5,24	138,37 $\pm$ 44,07	0,010
IL-1 β (μ g/ml)	780,42 $\pm$ 63,21	1396,89 $\pm$ 890,02	0,005
TNF- α (ng/l)	142,12 $\pm$ 13,62	184,99 $\pm$ 26,99	0,002
VCAM-1 (ng/ml)	4,84 $\pm$ 2,66	8,78 $\pm$ 9,54	0,376
ICAM-1 (ng/l)	1165,21 $\pm$ 116,52	1328,39 $\pm$ 373,56	0,350

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1,NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati, ss: Standart sapma



Şekil 15. Grup 3'te hafif/orta NPDR ve ağır NPDR olgularında ortalama serum IL-6(A), IL-1β(B), TNF- α(C), VCAM-1(D), ICAM-1(E) seviyeleri

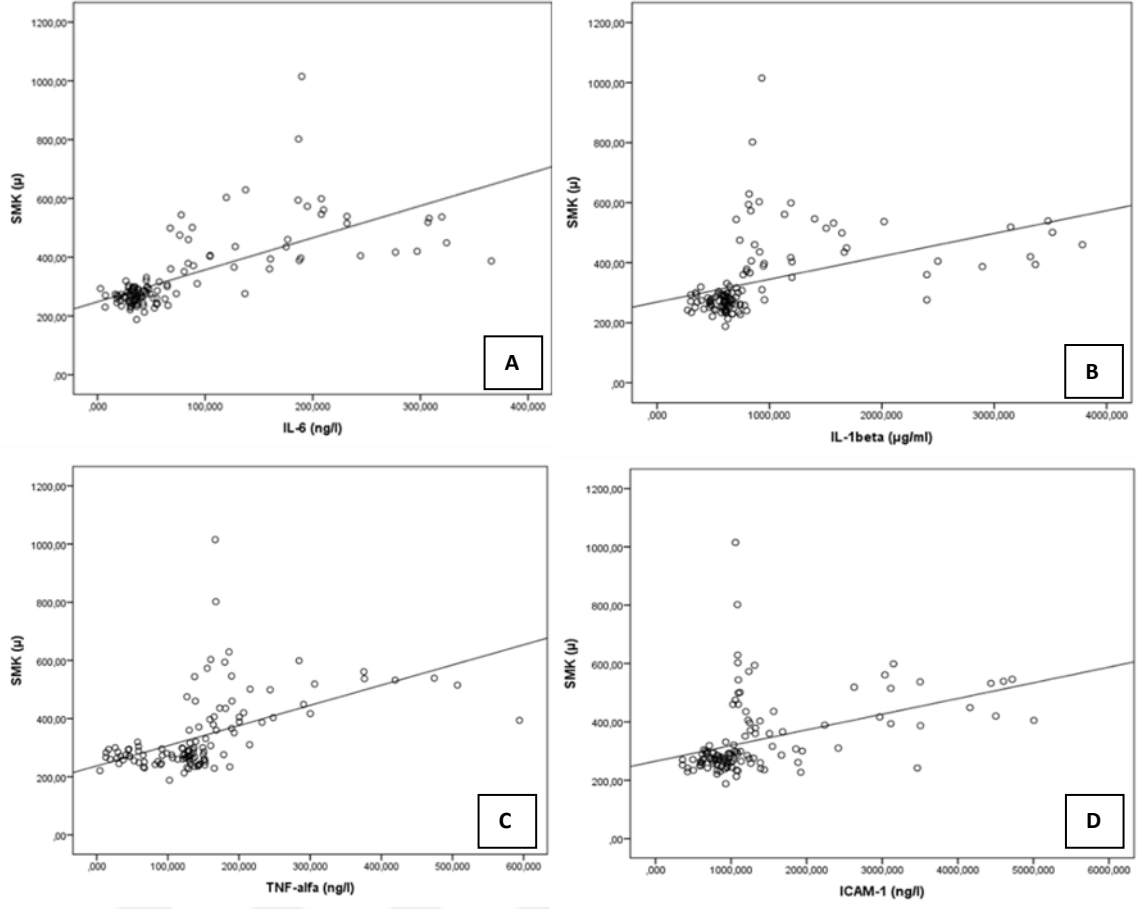
IL-6: İnterlökin-6, IL-1β : İnterlökin 1-beta, TNF- α: Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati

Grup 3'te ortalama serum sitokin ve adezyon molekülü seviyeleri ile OKT bulguları karşılaştırıldı. Santral makula kalınlığı ile başta IL-6 seviyesi olmak üzere, IL-1  , TNF-   , ICAM-1 arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı (tümü için $p < 0,001$, sırasıyla $r=0,792$, $r= 0,623$, $r=0,586$, $r=0,531$). Santral makula volümü de en çok serum IL-6 seviyesi ile olmak üzere, IL-1  , TNF-   , ICAM-1 ile pozitif bir korelasyon göstermekteydi (tümü için $p < 0,001$, sırasıyla $r=0,715$, $r= 0,636$, $r=0,590$, $r=0,543$)(Tablo 14)(şekil 16,17). Santral makula kalınlığı ve SMV ile serum VCAM-1 değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,731$, $p=0,593$)(Tablo 14).

Tablo 14. Grup 3'te SMK ve SMV ile IL-6, IL-1  , TNF-   , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki korelasyon

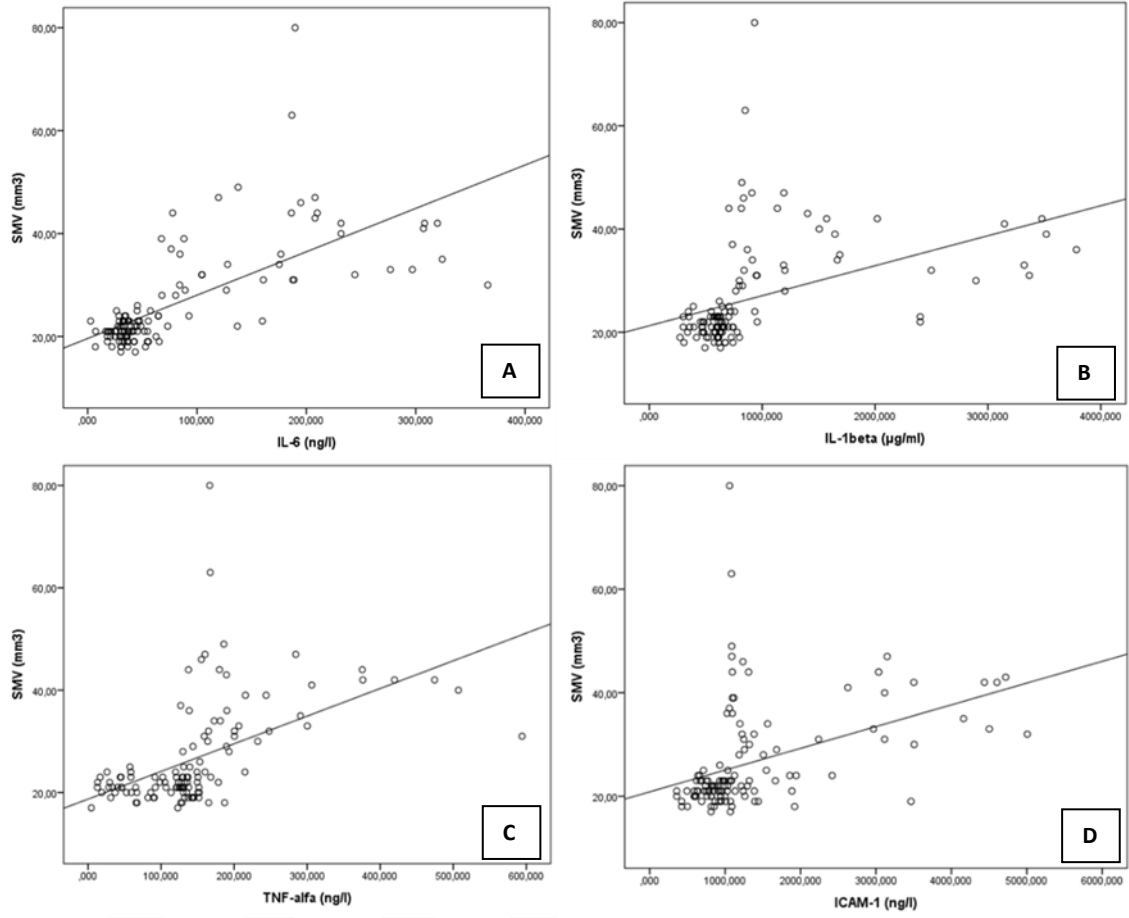
		SMK	SMV
IL-6 (ng/l)	r	0,702	0,715
	p	<0,001	<0,001
IL-1�� (��g/ml)	r	0,623	0,636
	p	<0,001	<0,001
TNF- �� (ng/l)	r	0,586	0,590
	p	<0,001	<0,001
VCAM-1(ng/ml)	r	0,032	0,049
	p	0,731	0,593
ICAM-1 (ng/l)	r	0,531	0,543
	p	<0,001	<0,001

IL-6: İnterlökin-6, IL-1   : İnterlökin 1-beta, TNF-   : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücrel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, SMK : Santral makula kalınlığı, SMV: Santral makula volümü, r: Korelasyon katsayısı



Şekil 16. Grup 3'te SMK değerleri ile IL-6(A), IL-1β(B), TNF- α(C) ve ICAM-1(D) seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon

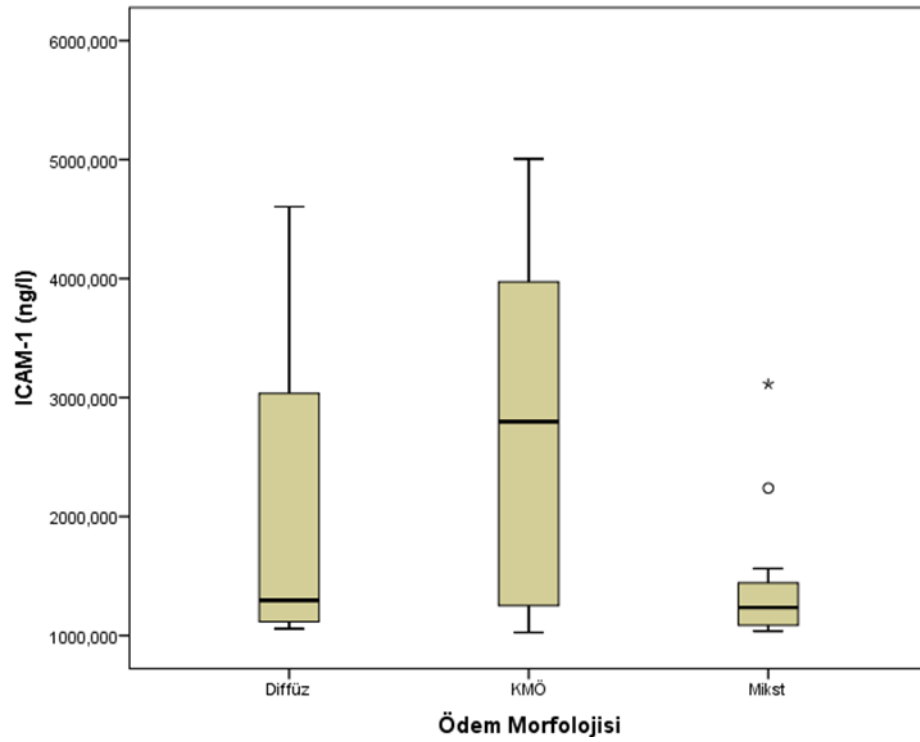
IL-6: İnterlökin-6, IL-1β : İnterlökin 1-beta, TNF- α: Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, SMK : Santral makula kalınlığı



Şekil 17. Grup 3'te SMV değerleri ile IL-6(A), IL-1β(B), TNF- α(C) ve ICAM-1(D) seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon

IL-6: İnterlökin-6, IL-1β : İnterlökin 1-beta, TNF- α: Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücrel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, SMV: Santral makula volümü

Grup 3'te ödem morfolojisi ile serumdaki sitokin ve adezyon moleküllerinin seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildi. İntersellüler adezyon molekülü-1'in seviyelerinin ödemin tipine göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede değiştiği saptandı ($p=0,039$). Diffüz, KMÖ ve mikst tipte ortalama ICAM-1 seviyeleri sırasıyla $2003,8 \pm 1314,4$ ng/l, $2748,7 \pm 1404,7$ ng/l, $1467,1 \pm 648,1$ ng/l olarak bulundu. Diffüz ödemde ve KMÖ'nde ortalama ICAM-1 seviyeleri mikst tipe göre belirgin yüksek olmak ile beraber sadece KMÖ ve mikst tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p= 0,035$). Diffüz ve KMÖ'nde ortalama ICAM-1 seviyeleri benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,448$)(Şekil 18). Ödem morfolojisi açısından serum IL-6, IL-1 β , TNF- α ve VCAM-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,163$, $p=0,362$, $p=0,207$, $p=0,552$) (Tablo 15).



Şekil 18. Grup 3'te ödem morfolojisine göre ICAM-1 seviyelerinin karşılaştırılması

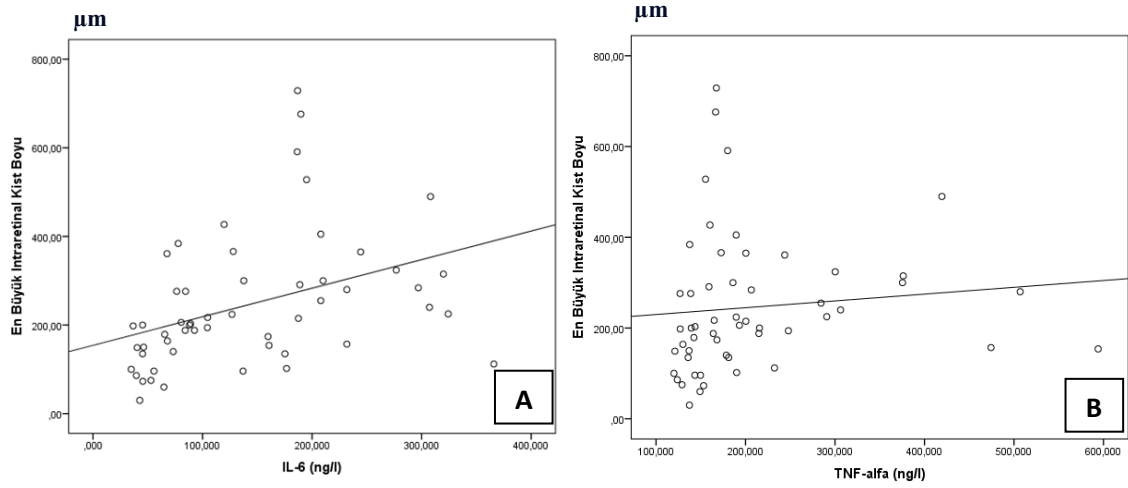
KMÖ: Kistoid makula ödemi, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

Tablo 15. Grup 3'te ödem morfolojisi ile IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki

	Ödem morfolojisi						
	Diffüz (Ortalama $\pm$ ss)	KMÖ (Ortalama $\pm$ ss)	Mikst (Ortalama $\pm$ ss)	p	p1	p2	p3
IL-6 (ng/l)	153,37 $\pm$ 91,37	205,8 $\pm$ 91,2	156,75 $\pm$ 38,5	0,163			
IL-1 β (μ g/ml)	1535,5 $\pm$ 958,1	1780,7 $\pm$ 1005,1	1380,3 $\pm$ 898,2	0,362			
TNF- α (ng/l)	236,2 $\pm$ 111,07	246,9 $\pm$ 98,3	211,7 $\pm$ 127,4	0,207			
VCAM-1 (ng/ml)	6,34 $\pm$ 5,47	7,09 $\pm$ 6,87	11,7 $\pm$ 12,4	0,552			
ICAM-1 (ng/l)	2003,8 $\pm$ 1314,4	2748,7 $\pm$ 1404,7	1467,1 $\pm$ 648,1	0,039	0,448	0,274	0,035

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, KMÖ: Kistoid makula ödemi, p1: Diffüz ve KMÖ arasındaki istatistiksel değer, p2: Diffüz ve mikst tip arasındaki istatistiksel değer, p3: KMÖ ve mikst tip arasındaki istatistiksel değer, ss: Standart sapma

Grup 3'te OKT bulgularından en büyük intraretinal kist boyu, SRS varlığı, HRN yoğunluğu, ERM varlığı, dış retina katlarında defekt varlığı ve uzunluğu ile serumdaki sitokin ve adezyon molekülleri seviyeleri ile arasındaki ilişki değerlendirildi. En büyük intraretinal kist boyu ile serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ve pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,006$, $r=0,557$, $r=0,366$)(Şekil 19). Kist boyu ile serum IL-1 β , VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0,060$, $p=0,167$, $p=0,119$, $r=0,260$, $r=0,191$, $r=0,214$) (Tablo 16).



Şekil 19. Grup 3'te en büyük intraretinal kist boyu ile IL-6(A) ve TNF- α (B) seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon

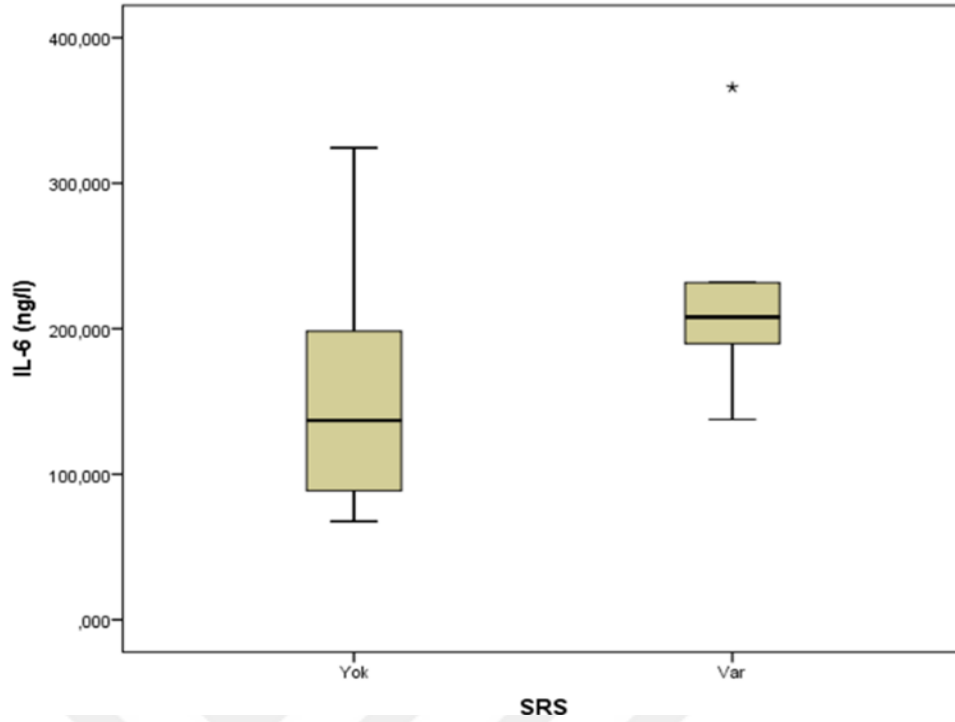
IL-6: İnterlökin-6, TNF- α: Tümör nekroz faktör alfa

Tablo 16. Grup 3'te en büyük intraretinal kist boyu ile IL-6, IL-1β, TNF- α,VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki korelasyon

		En büyük intraretinal kist boyu
IL-6 (ng/l)	r	0,557
	p	<0,001
IL-1β (µg/ml)	r	0,260
	p	0,060
TNF- α (ng/l)	r	0,366
	p	0,006
VCAM-1(ng/ml)	r	0,191
	p	0,167
ICAM-1 (ng/l)	r	0,214
	p	0,119

IL-6: İnterlökin-6, IL-1β : İnterlökin 1-beta, TNF- α: Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, r: Korelasyon katsayısı

Subretinal sıvısı olan hastaların ortalama serum IL-6 düzeyi $216,25 \pm 63,13$ ng/l, SRS olmayan hastaların ortalama serum IL-6 düzeyi $163,39 \pm 84,38$ ng/l olarak bulundu. Subretinal sıvı olan hastalarda serum IL-6 seviyeleri daha yüksekti (Şekil 20). Subretinal sıvı varlığı ile yalnızca IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,026$). Subretinal sıvı ile IL-1β, TNF- α,VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (sırasıyla $p= 0,524$, $p=0,177$, $p=0,147$, $p=0,874$) (Tablo 17).



Şekil 20. Grup 3'te SRS olan ve olmayan hastalarda IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması

IL-6: İnterlökin-6, SRS: Subretinal sıvı

Tablo 17. Grup 3'te SRS varlığı ile IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki

	SRS		
	Var (Ortalama $\pm$ ss)	Yok (Ortalama $\pm$ ss)	p
IL-6 (ng/l)	216,25 $\pm$ 63,13	163,39 $\pm$ 84,38	0,026
IL-1 β (μ g/ml)	1841,24 $\pm$ 1197,99	1518,29 $\pm$ 878,17	0,524
TNF- α (ng/l)	285,70 $\pm$ 134,96	218,73 $\pm$ 97,75	0,177
VCAM-1 (ng/ml)	13,80 $\pm$ 13,66	6,47 $\pm$ 5,64	0,147
ICAM-1 (ng/l)	2424,08 $\pm$ 1337,96	2075,89 $\pm$ 1297,53	0,874

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, SRS: Subretinal sıvı, ss: Standart sapma

Hiperreflektif noktalar hafif/orta ve yoğun olarak iki grupta değerlendirilerek bu gruplar ile serumdaki sitokin ve adezyon molekülleri seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde HRN yoğunluğu ile IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p > 0,999$, $p = 0,313$, $p = 0,716$, $p = 0,373$, $p = 0,805$) (Tablo 18).

Tablo 18. Grup 3'te HRN yoğunluğu ile IL-6, IL-1 β , TNF- α ,VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki

	HRN		
	Hafif/Orta (Ortalama $\pm$ ss)	Yoğun (Ortalama $\pm$ ss)	p
IL-6 (ng/l)	173,99 $\pm$ 80,69	178,29 $\pm$ 89,95	>0,999
IL-1 β (μ g/ml)	1666,85 $\pm$ 981,24	1413,86 $\pm$ 894,96	0,313
TNF- α (ng/l)	228,67 $\pm$ 97,07	245,78 $\pm$ 137,10	0,716
VCAM-1 (ng/ml)	8,40 $\pm$ 8,33	7,46 $\pm$ 9,24	0,373
ICAM-1 (ng/l)	2253,80 $\pm$ 1403,23	1921,92 $\pm$ 1026,22	0,805

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, HRN: Hiperreflektif nokta, ss: Standart sapma

Epiretinal membran varlığı ile IL-6, IL-1 β , TNF- α ,VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,914, p=0,508, p=0,346, p=0,062, p=0,286) (Tablo 19).

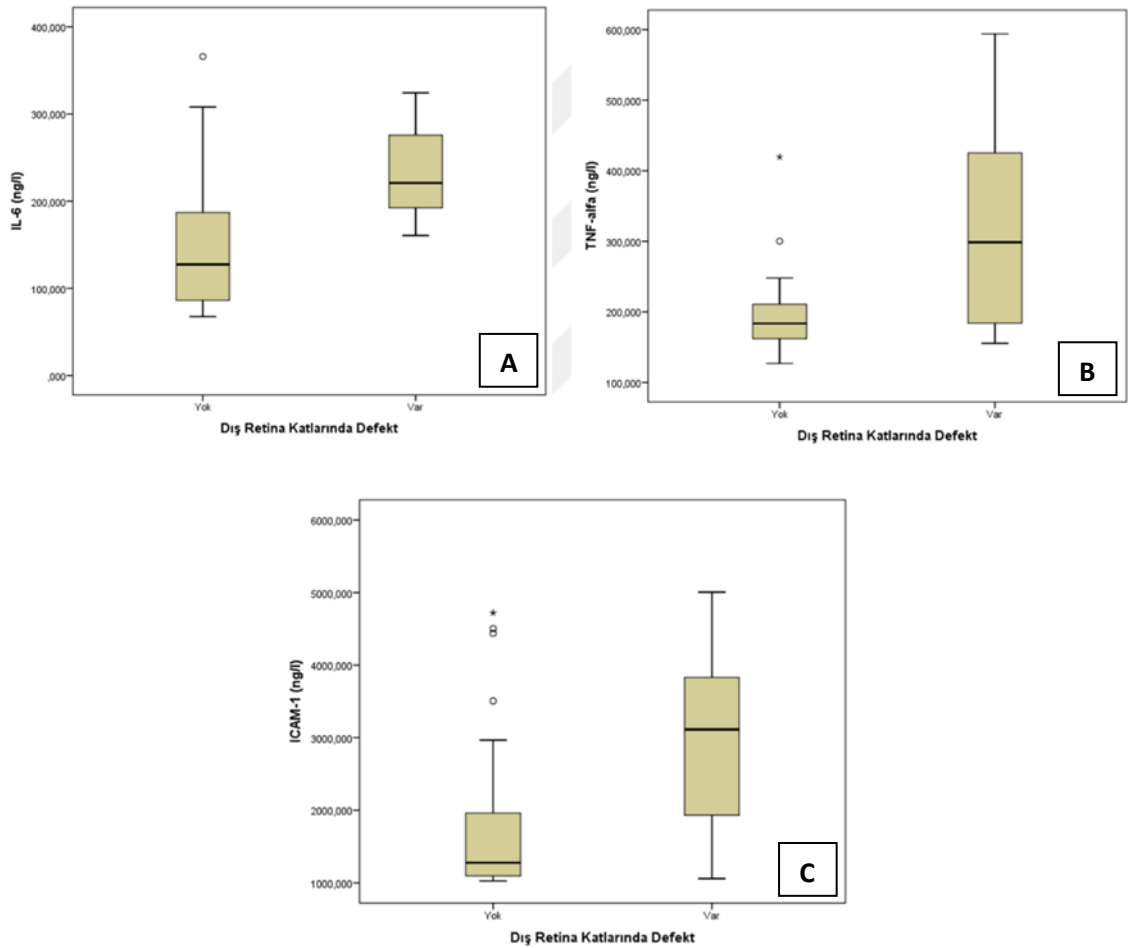
Tablo 19. Grup 3'te ERM varlığı ile IL-6, IL-1 β , TNF- α ,VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki

	ERM		
	Var (Ortalama $\pm$ ss)	Yok (Ortalama $\pm$ ss)	p
IL-6 (ng/l)	172,81 $\pm$ 86,97	176,10 $\pm$ 82,38	0,914
IL-1 β (μ g/ml)	1333,20 $\pm$ 727,36	1676,87 $\pm$ 1011,95	0,508
TNF- α (ng/l)	200,45 $\pm$ 60,40	244,92 $\pm$ 119,77	0,346
VCAM-1 (ng/ml)	10,15 $\pm$ 9,98	7,44 $\pm$ 8,03	0,062
ICAM-1 (ng/l)	1951,31 $\pm$ 1400,41	2221,87 $\pm$ 1279,47	0,286

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, ERM: Epiretinal membran, ss: Standart sapma

Dış retina katlarında defekt bulunan ve bulunmayan hastaların ortalama serum IL-6 seviyeleri sırasıyla 234,09 $\pm$ 55,05 ng/l ve 150,07 $\pm$ 79,89 ng/l olarak bulundu ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=<0,001). Dış retina katlarında defekt bulunan ve

bulunmayan hastaların ortalama serum TNF- α seviyeleri sırasıyla $324,83 \pm 144,72$ ng/l ve $194,79 \pm 58,13$ ng/l olarak bulundu ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$). Dış retina katlarında defekt bulunan ve bulunmayan hastaların ortalama serum ICAM-1 seviyeleri sırasıyla $2974,33 \pm 1311,85$ ng/l ve $1802,76 \pm 1142,03$ ng/l olarak bulundu ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,031$). Özetle, dış retina katlarında defekt olan hastaların olmayanlara göre ortalama serum IL-6, TNF- α ve ICAM-1 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Şekil 21). Dış retina katlarında defekt ile IL-1 β ve VCAM-1 seviyeleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0,122$ ve $p=0,422$) (Tablo 20).



Şekil 21. Grup 3'te dış retina katlarında defekt olan ve olmayan hastalarda IL-6(A), TNF- α (B), ICAM-1(C) seviyelerinin karşılaştırılması

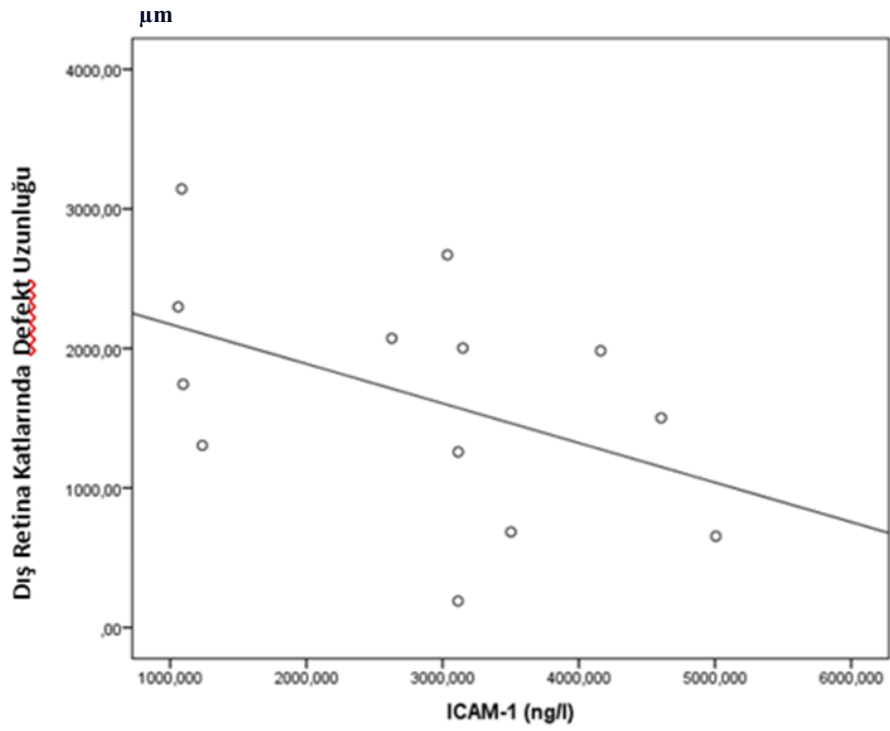
IL-6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

Tablo 20. Grup 3'te dış retina katlarında defekt varlığı ile IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki

	Dış retina katları defekti		
	Var (Ortalama $\pm$ ss)	Yok (Ortalama $\pm$ ss)	p
IL-6 (ng/l)	234,09 $\pm$ 55,05	150,07 $\pm$ 79,89	<0,001
IL-1 β (μ g/ml)	1886,64 $\pm$ 1001,39	1464,23 $\pm$ 919,25	0,122
TNF- α (ng/l)	324,83 $\pm$ 144,72	194,79 $\pm$ 58,13	0,006
VCAM-1 (ng/ml)	9,94 $\pm$ 9,78	7,33 $\pm$ 7,96	0,422
ICAM-1 (ng/l)	2974,33 $\pm$ 1311,85	1802,76 $\pm$ 1142,03	0,031

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1, ss: Standart sapma

Dış retina katlarındaki defekt uzunluğu ile yalnızca serum ICAM-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup aralarında negatif korelasyon mevcuttu ($p=0,049$, $r=-0,555$). Yani dış retina katlarında defekt uzunluğu arttıkça serum ICAM-1 seviyesi azalmaktaydı (Şekil 22). Dış retina katlarındaki defekt uzunluğu ile serum IL-6, IL-1 β , TNF- α ve VCAM-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,628$, $p=0,064$, $p=0,174$, $p=0,325$) (Tablo 21).



Şekil 22. Grup 3'te dış retina katlarındaki defekt uzunluğu ile ICAM-1 seviyeleri arasındaki negatif korelasyon

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

Tablo 21. Grup 3'te dış retina katları defekti uzunluğu ile IL-6, IL-1 β , TNF- α , VCAM-1, ICAM-1 seviyeleri arasındaki korelasyon

		Dış retina katları defekti uzunluğu
IL-6 (ng/l)	r	0,149
	p	0,628
IL-1 β (μ g/ml)	r	0,527
	p	0,064
TNF- α (ng/l)	r	0,401
	p	0,174
VCAM-1(ng/ml)	r	0,297
	p	0,325
ICAM-1 (ng/l)	r	-0,555
	p	0,049

IL-6: İnterlökin-6, IL-1 β : İnterlökin 1-beta, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa, VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1,r: Korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Diyabetik retinopati, DM'un en yaygın mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde çalışma çağındaki yetişkinlerde önlenabilir körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. Enflamasyon ve anjiyogenez DR patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Diyabetik makula ödemi, tip 2 DM'de görme kaybının en yaygın nedenidir. Ödem, fokal veya yaygın sızıntı nedeniyle retinada sıvı birikiminden kaynaklanır. Zayıf metabolik kontrol retinal dolaşımında hemodinamik değişikliklere neden olarak DMÖ'ye yol açar. Son yıllarda DR ile DMÖ'nün tanı ve izleminde sistemik ve oküler biyobelirteçler ile yapılan araştırmalar artmıştır. Sistemik biyobelirteçler herhangi bir şekilde DR ve DMÖ üzerinde etkisi olduğu düşünülen parametreleri kapsarken, oküler biyobelirteçler fonksiyonel ve anatomik özellikleri yansıtır.

Yapılan çalışmalar, ileri yaşın DR ile klinik olarak anlamlı DMÖ gelişimi ve progresyonu için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir.²⁰²⁻²⁰⁴ Tip 2 DM tanılı hastalarda DR prevalansının 60-69 yaş arasında maksimum değere ulaştığı, 70 yaş ve üzerinde ise azaldığı saptanmıştır. Bu durum DR'nin yaşamı tehdit eden diğer diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar için bir belirteç olduğu düşünüldüğünde, DR tanılı ileri yaştaki hastalarda sağkalım oranının azalması ile açıklanmıştır.²⁰⁵ Çalışmamızda gruplar arasında yaş açısından anlamlı istatistiksel fark mevcut değildi.

Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda DR ve DMÖ gelişen grupta gelişmeyenlere göre DM süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Uzun DM sürelerinin DR ve DMÖ gelişimi için bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur.²⁰⁶⁻²⁰⁸ WESDR çalışması, DM'lu hastaların %29'unda tanıdan 25 yıl sonra DMÖ geliştiğini göstermiştir.³⁴ Canadanovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama DM süresi 12,4 yıl olan grupta DMÖ gelişme oranı %27,67, ortalama DM süresi 17,2 olan grupta ise %30 olarak bulunmuştur.²⁰⁹ Williams ve arkadaşları, tip 2 DM tanılı hastalarda tanıdan 10 yıl sonra, OAD ile tedavi gören hastaların %13,9'unda, insülin tedavisi görenlerin %25,4'ünde DMÖ geliştiğini bildirmiştir.²¹⁰ Çalışmamızda ortalama DM süresi grup 2 ve grup 3'te grup 1'e göre anlamlı olarak daha uzun bulundu, grup 2 ve 3 arasında bu süre benzerdi. Diyabetes mellitus tedavilerine bakıldığında grup 2 ve grup 3'te insülin kullanan hasta oranı grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Uzun DM süresi, tip 2 DM hastalarında mevcut insülin rezervinin zaman içinde azalmasıyla hastalığın insülin

bağımlı bir hal almasına sebep olabilir. Glisemik kontrolün uzun dönemde zorluğu ve mikrovasküler komplikasyonların zaman içinde ortaya çıkışı göz önünde bulundurulduğunda uzamış DM süresi, insülin kullanımı DR ve DMÖ gelişimi ile ilişkilidir.

Hipergliseminin uygun şekilde kontrol edilmesi DR gelişme riskini azaltmaktadır. Hemoglobin A1c değerleri %6,5 ile %7 aralığında optimal düzeydedir. Hemoglobin A1c'nin % 8'in üzerindeki değerleri mikrovasküler retinal komplikasyonların hızlı ilerlemesinde etkindir.^{211,212} Çeşitli çalışmalarda DR ve DMÖ'nün varlığı ile şiddetinin artmış HbA1c seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle 8 ve üzerindeki HbA1c değerlerinin DMÖ gelişimi için risk faktörü olduğu saptanmıştır.^{159,208,213} Henricsson ve arkadaşları, HbA1c'deki her %1'lik artış için DMÖ gelişme olasılığının 1,08 - 1,73 kat arttığını bildirmiştir.²¹⁴ Kronik hiperglisemi serbest radikallerin ve ileri glisemik son ürünlerin birikimine yol açar. Çeşitli biyokimyasal yollar aracılığıyla endotel hücreleri ile KRB bütünlüğüne zarar verir ve vasküler yataktan sıvı ekstrasvazasyonuna neden olur. Çalışmamızda HbA1c değerleri grup 2 ve grup 3'te grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ancak grup 2 ve 3 arasında bu değerler benzer bulundu. Literatür ile uyumlu olarak yüksek HbA1c değerlerinin DR ve DMÖ gelişimi ile ilişkili olduğu saptandı. Kötü glisemik kontrolün DR ve DMÖ gelişimi için bir risk faktörü olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda daha değişken açlık glukozuna sahip olan hastalarda DR'deki iskemik retina hasarının şiddetli olduğu bulunmuştur. Ani hipoglisemi ve hiperglisemi ataklarının VEGF salınımını tetiklediği düşünülmektedir. Dalgalanan plazma glukoz seviyelerinin, plazma osmolalitesinde değişkenliğe ve osmotik dengenin bozulmasına yol açtığı, düşük plazma glukoz seviyelerine eşlik eden düşük osmotik basıncın retinal vasküler sızıntıyı daha da arttırarak DMÖ'yü şiddetlendirdiği bildirilmiştir.^{215,216} Yüksek AKŞ seviyelerinin DR ve DMÖ gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek AKŞ seviyelerinin ve bu seviyelerdeki ani değişkenliğin retinal kapiller perisit kaybına yol açarak Tip 2 DM'de DR ve DMÖ gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir.^{208,217-219} Çalışmamızda AKŞ seviyeleri grup 2 ve grup 3'te grup 1'e göre yüksek olup bu fark sadece grup 1 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yapılan çalışmalar ile benzer olarak yüksek AKŞ seviyelerinin DMÖ gelişimi ile ilişkili olduğu görüldü. Bu çalışmada AKŞ ve HbA1c düzeyi tek ölçüm şeklinde

kaydedildiği için belli bir süreçteki plazma glukoz ve/veya HbA1c seviyelerindeki değişiklik ile DMÖ arasındaki ilişki değerlendirilemedi. Ancak hastaların DM tedavileri değerlendirildiğinde grup 2 ve grup 3'te insülin kullanan hasta oranı grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İnsülin kullanımının değişen kan şekeri seviyeleri üzerinde OAD ajanlara göre daha etkili olması göz önünde bulundurulduğunda sonuçlarımız ani plazma glukoz değişiklikleri ile DR ve DMÖ gelişimi arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda VKİ ve DR arasındaki ilişkinin değişken olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalar obezite veya yüksek VKİ ile artmış DR riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. DCCT, yüksek VKİ'nin DR ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.²²⁰ Diyabetes mellitusun obezite ve metabolik sendromlar ile birlikteliği ve beraberinde artan oksidatif stres ile meydana gelen mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki bu ilişkiyi açıklayabilir. Buna karşın olarak Lim ve arkadaşları, VKİ düzeyleri daha yüksek olan Asya kökenli DM hastalarında DR görülme olasılığının daha düşük olduğunu bildirmiştir.²²¹ Singh ve arkadaşları ise VKİ ile DMÖ gelişiminin ilişkisi olmadığını ortaya koymuştur.²²² Glisemik kontrol VKİ'den bağımsız olarak obez ve obez olmayan kişilerde benzer olabilir. Literatürde WESDR çalışmasında yüksek VKİ ve DR ilişkisinin yalnızca insülin bağımlı DM hastalarında mevcut olabileceği bildirilmiştir. Yazarlara göre bu ilişki VKİ'den ziyade insülin kullanımı ile ilişkilidir.²²³ Çalışmamızda da grup 2 ve grup 3 'te VKİ grup 1'e göre daha düşük bulundu ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetik retinopati ve DMÖ gelişimi ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kötü glisemik kontrol VKİ'den bağımsız olarak DR ve DMÖ'ye yol açabilir. Bu durum ayrıca obezitenin morbidite ve mortalite oranları göz önünde bulundurulduğunda VKİ düzeyleri yüksek olan diyabetik hastaların sağkalım oranlarının düşük olması sebebi ile mikrovasküler komplikasyonlar gelişmeden kaybedilmesi ile ilişkili olabilir.

Diyabetik hastalarda DMÖ gelişimi ve EİDGK'de azalma arasındaki ilişki en çok tartışılan konulardan birisidir. Yapılan çalışmalarda DMÖ'lü olgularda SMK arttıkça EİDGK'nin azaldığı bildirilmiştir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, hafif DMÖ hastalarında ($SMK < 450\mu m$) şiddetli olanlara ($SMK \geq 450\mu m$) göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.^{224,225} Fonksiyonel hücre kayıpları DMÖ'de görme keskinliğini azaltan esas unsur iken yapılan RISE/RIDE ve DRCR Protokol T çalışmalarında EİDGK ile SMK arasında bir korelasyonun olmadığını gösteren çok sayıda hasta örneği görmek

mümkündür. Retinadaki nöral ve glial yapılar sağlıklı ise (DRIL ve dış retina katlarında kayıp yok ise) DMÖ olgularında intraretinal ve SRS'ye rağmen rağmen görme keskinliklerinin yüksek olabileceği bildirilmiştir.^{14,226} Çalışmamızda ortalama EİDGK grup 3'te diğer gruplara göre belirgin olarak düşüktü. Ortalama EİDGK grup 1 ve 2 arasında ise benzerdi. Grup 2'de OKT'de SMK'nın normal sınırlarda olması, intraretinal ve/veya SRS olmaması ve retinal glial yapıların sağlıklı olması (DRIL ve dış retina katlarında defekt olmaması) bu grupta DR gelişse bile EİDGK'nin DR olmayan gruba göre anlamlı seviyede azalmamasını açıklamaktadır. Grup 3'teki hastalarımızda SMK değerleri diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksekti, ayrıca %100 oranında DRIL ve %30 oranında dış retina katlarında defekt, % 22,5 oranında SRS mevcuttu. Bütün bu veriler grup 3'te EİDGK azalmasını açıklamaktadır.

Diyabetik makula ödemi DR'nin her evresinde ortaya çıkabilir. Diyabetik makula ödemi prevalansının NPDR'de PDR'ye kıyasla daha yüksek olduğu, ayrıca NPDR'nin derecesi ile de arttığı gösterilmiştir.²²⁷ Bir başka çalışmada ise NPDR ve PDR'de DMÖ prevalansının benzer olduğu kanıtlanmıştır.²²⁸ Kumral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PDR'de daha yüksek oranda diffüz tip makula ödemi, daha büyük kistler ve daha belirgin makula iskemisi yer aldığı bildirilmiştir.²²⁹ Çalışmamızda da grup 2 ve grup 3'te NPDR ve PDR dağılımları benzerdi. Bu çalışma DMÖ'nün DR'nin hem proliferatif hem de nonproliferatif evresinde gelişebileceğini destekler niteliktedir.

Diyabetik makula ödeminin patogenezinde, kronik hiperglisemi bir dizi biyokimyasal yolağı tetikleyerek KRB'nin bozulmasına ve retinal vasküler geçirgenliğin artmasına yol açar. Kan retina bariyeri hasarı, en başta VEGF olmak üzere çeşitli enflamatuvar sitokinlerin salınımı ile gerçekleşir.²³⁰ Esas olarak DMÖ'nün patofizyolojisinin bir sistemik etkilenmeye mi yoksa lokal bir intraoküler yanıtı mı bağlı olduğu tartışmalıdır. Günümüzde OKT ile DMÖ'nün farklı spesifik morfolojik özellikleri tanımlanabilmektedir. Literatürde DMÖ'lü hastalarda intraoküler biyobelirteçler ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Sistemik biyobelirteçler ve bunların görüntülemeindeki morfolojik özelliklerle korelasyonuna ilişkin farklı sonuçların olduğu çalışmalar sürmektedir. Optik koherens tomografideki morfolojik paternlerin sistemik faktörler ile ilişkilendirilmesi, hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasında ve hedefe yönelik yeni tedavi uygulamalarının geliştirilmesinde yardımcı olabilir.

İnterlökin-6, çeşitli hücre tipleri üzerinde etkili olarak enflamasyonu, akut faz reaktanlarını, hematopoezi ve immün yanıtı düzenleyen multifonksiyonel bir sitokindir.²³¹ Makrofajlar, monositler, fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, T ve B lenfositler dahil olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanır. Çeşitli hastalıklarda (kardiyak miksoma, romatoid artrit, lenfoma, lösemi) rol oynadığı bildirilmiştir.²³² Hipergliseminin ve hipoksinin, monositler tarafından IL-6 sentezini aktive ettiği gösterilmiştir.^{233,234} Kan retina bariyeri hasarı, vasküler geçirgenlik artışı ve ekstrasellüler sıvı birikiminde IL-6'nın etkisi olduğu düşünülmektedir.²³⁵ Bununla birlikte, IL-6'nın aktin filamentlerini yeniden düzenleyerek ve endotel hücrelerinin şeklini değiştirerek endotel hücre geçirgenliğini in vitro olarak artırabildiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır.²³⁶ İnterlökin-6, DR ve DMÖ patogeneğinde önemli rol oynayan güçlü bir proenflamatuvar sitokindir. Dolaylı olarak VEGF ekspresyonunda artışa neden olarak anjiyogenezi uyarmaktadır.⁹³

Periferik monositlerden salgılanan serum plazma IL-6 düzeylerinin kötü kontrollü diyabetik hastalarda yükseldiği ancak plazma glukozu normale döndükten sonra düştüğü kanıtlanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda DR hastalarında IL-6 serum düzeyleri kitlerin tespit aralığının dışında bulunmuştur.^{213,237} Doğanay ve arkadaşlarının insüline bağımlı olmayan diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada serum IL-6 seviyeleri kitlerin tespit aralığının dışında bulunmuştur ve yazarlar bu bulguyu hastalarının iyi glisemik kontrol altında olması ile açıklamıştır.⁷⁴ Çalışmamızda tüm hastalarda IL-6 seviyelerinin serumda tespit edilebilmesi hastaların ortalama AKŞ ve HbA1c seviyelerine bakıldığında glisemik durumunun iyi kontrol altında olmaması ile ilişkili olabilir.

Diyabetik retinopati hastalarında serum IL-6 seviyelerinin DR tanısı olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir.^{231,238} Buna karşılık olarak, Lee ve arkadaşları DR gelişen ve gelişmeyen DM hastalarında serum IL-6 seviyelerinin benzer olduğunu bildirmiştir.²⁰⁶ Vitreus örneklerinde IL-6 seviyesi ile DR gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Funatsu ve arkadaşları, DR'li hastaların vitreus örneklerinde yüksek IL-6 seviyeleri tespit etmiştir, ancak bu değerlerin serum seviyeleri ile korelasyon göstermediği bulunmuştur.²³⁹ Çalışmamızda grup 2'de grup 1'e göre serum IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi, DR gelişimi ile yüksek serum IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Diyabetik retinopatinin evresi ve şiddeti ile serum IL-6 seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen farklı sonuçların olduğu çalışmalar mevcuttur. Proliferatif diyabetik retinopati grubunda NPDR grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek serum IL-6 seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca NPDR'nin hafif ve ağır evresinde olan hastalar karşılaştırdığında ağır NPDR grubunda anlamlı olarak daha yüksek serum IL-6 seviyeleri tespit edilmiştir. Diyabetik retinopatinin evresi ve şiddetinin serum IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.^{22,206} Bu çalışmaların aksine PDR ile NPDR hastaları arasında serum IL-6 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur.^{237,240,241} Adamiec-Mroczek ve arkadaşları, PDR hastalarında IL-6'nın serum ve intraoküler konsantrasyonlarını NPDR gruba göre daha yüksek bulmuştur, ancak bu sitokinlerin serum ve intraoküler seviyeleri arasında bir korelasyon tespit edememiştir.²⁴²

Çalışmamızda grup 2 ve 3'te PDR'de NPDR hastalarına göre serum IL-6 seviyelerinin daha yüksek olduğu bulundu. Grant ve arkadaşları retinal neovaskülarizasyonun yalnızca mevcut endotel hücrelerinin çoğalmasına (neoanjiyogenez) değil, aynı zamanda aktive hematopoetik kök hücrelerin sistemik olarak retinal anjiyogenez bölgesine ulaşarak ve endotel hücrelerine farklılaşmasına (neovasogenez) da bağlı olduğunu ortaya koymuştur.²⁴³ Her iki grupta da PDR hastalarında serum IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak yüksek bulunması hematopoetik prekürsör olarak görev yapan IL-6'nın neoanjiyogenez ve neovasogenezi stimüle edici etkisi ile açıklanabilir. Literatürde DMÖ olmaksızın ağır NPDR grubunda hafif NPDR grubuna göre daha yüksek serum IL-6 seviyeleri tespit edilmiştir.²⁰⁶ Çalışmamızda sadece DMÖ olan hastalarda ağır NPDR grubunda hafif/orta NPDR grubuna göre serum IL-6 seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu bulgulara göre IL-6'nın DMÖ gelişimine bağımlı olarak NPDR şiddetini yansıtan bir biyobelirteç olduğu sonucuna varıldı.

Literatürde DMÖ gelişimi ile serum IL-6 seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Shimizu ve arkadaşları, DMÖ gelişen hastalarda serum IL-6 düzeyinin DMÖ gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı seviyede yüksek olduğunu bulmuştur.⁹⁰ Buna karşılık Figueras-Roca ve arkadaşları serum IL-6 seviyelerinin DMÖ gelişimi ile ilişkili olmadığını bildirmiştir.²²⁴ Çalışmamızda DMÖ tespit edilen grupta, diğerlerine göre serum IL-6

seviyeleri anlamlı olarak daha yüksekti. İnterlökin-6'nın DMÖ gelişimi ile ilişkili, anlamlı bir enflamatuvar biyobelirteç olduğu gösterildi.

Optik koherens tomografideki bulgular ile serum IL-6 seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Santral makula kalınlığı ile serum IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{224,244} Bir diğer çalışmada ise serum IL-6 seviyeleri ile SMK ve SMV arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.²⁴⁵ Hümör aköz örneklerindeki yüksek IL-6 düzeylerinin ise SMK ve SMV değerlerindeki artış ile doğrudan ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{208,239,246} Çalışmamızda grup 3'te SMK ve SMV değerleri ile serum IL-6 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca IL-6'nın tüm moleküller içinde SMK ile en yüksek seviyede korelasyon gösterdiği tespit edildi. Santral makula kalınlığının ve SMV'nin makula ödemi şiddetini objektif olarak gösteren anatomik parametreler olduğu bilinmektedir. İnterlökin-6, SMK ve SMV takibinde kullanılabilecek, DMÖ şiddetini yansıtan yararlı bir biyobelirteç olabilir.

İnterlökin-6'nın ödem morfolojilerine göre serum düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Morfolojilerine göre serum IL-6 seviyeleri değerlendirilen çalışmada diffüz makula ödemi olanlarda diğer ödem morfolojilerine sahip hastalara göre serum IL-6 düzeylerinin anlamlı seviyede yüksek olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, IL-6 seviyelerinin bu grupta yüksek olmasını diffüz ödem paternine sahip hastaların glisemik kontrollerinin kötü olması ile açıklamışlardır. Yazarlara göre diffüz makula ödemi olan hastaların metabolik kontrollerinin kötü gidişli olması bu grubun sistemik enflamasyon yükünün daha fazla artmasına ve serum IL-6 seviyelerinin yükselmesine yol açmıştır. Artan glikoz konsantrasyonlarının sitokin salınımını değiştirdiği gösterilmiştir, bu da bu moleküllerin glisemik parametreler ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.²²⁴ Bhutia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise serum IL-6 seviyeleri ile DMÖ'nün morfolojik paternleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.²³⁸ Yapılan çalışmalarda hümör aköz IL-6 seviyeleri seröz makula dekolmanı olan grupta, KMÖ ve diffüz ödem gelişen gruplara göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.^{20,247} Bir diğer çalışmada ise KMÖ grubunda daha yüksek hümör aköz IL-6 düzeyleri saptanmıştır.²⁴⁸ Çalışmamızda SRS her ödem tipine eşlik edebileceği için ayrı bir antite olarak değerlendirildi . Kistoid makula ödemi grubunda diğer ödem

morfolojilerine göre serum IL-6 seviyeleri daha yüksek bulunsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde en büyük intraretinal kist boyu ile serum ya da intraoküler IL-6 seviyelerini inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda artan kist boyu ile serum IL-6 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Literatürde DMÖ hastalarında serum IL-6 seviyeleri ile SRS varlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir.²²⁴ Bunun aksine Sonoda ve arkadaşları vitreus örneklerinde artmış serum IL-6 seviyeleri ile SRS varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir.²⁴⁹ Çalışmamızda ise tüm sitokinler ve adezyon molekülleri değerlendirildiğinde SRS varlığı ile yalnızca serum IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Deak ve arkadaşları, çalışmalarında DMÖ hastalarında büyük kistlerin ($>220\mu$) ve SRS varlığının retina fonksiyonunu bozan iki belirgin morfolojik değişiklik olduğunu ortaya koymuştur.²⁵⁰ Çalışmamızda yüksek serum IL-6 seviyelerin kist boyu ve SRS varlığı ile ilişkili bulundu. Bu iki morfolojik OKT bulgusunun enflamatuvar süreçlerle ilgili olabileceği ve IL-6'nın bu değişiklikleri iyi yansıtan sistemik enflamatuvar bir biyobelirteç olabileceği düşünüldü.

Subretinal sıvı varlığının ve kistoid boşlukların HRN sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁵¹ Dimitriou ve arkadaşları HRN varlığı ile serum IL-6 seviyeleri arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir.²⁴⁴ Çalışmamızda SRS varlığı ve en büyük intraretinal kist boyu, serum IL-6 seviyeleri ile pozitif ilişkili bulunmasına rağmen HRN yoğunluğu ile IL-6 ve diğer enflamatuvar sitokin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Diyabetik makula ödemi grubundaki tüm hastalarda HRN mevcut olması, HRN varlığının serumdaki artan sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Bu çalışma HRN yoğunluğuna göre gruplar arasında bu seviyelerin benzer olduğunu ortaya koydu.

Literatürde DMÖ hastalarında serum IL-6 seviyeleri ile ERM varlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya koyulmuştur.²²⁴ Çalışmamızda da IL-6 ve diğer çalışılan tüm enflamatuvar sitokinler ve adezyon molekülleri ile ERM varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tang ve arkadaşları, DMÖ olan hastaların ERM'lerinde immünohistokimyasal olarak VCAM-1 ve ICAM-1 varlığını göstermişlerdir.²⁵² Bu bulgular DMÖ hastalarında ERM oluşumunun sistemik enflamasyondan çok lokal sitokin salınımı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Diyabetik makula ödeminin multifaktöriyel patogenezi düşünülür ise sistemik enflamatuvar yollar DMÖ

oluşumunu her yönü ile tamamen açıklamaz. Bu nedenle DMÖ hastalarında ortaya çıkan bazı morfolojik OKT bulguları bu moleküllerin serum seviyeleri ile değil, intraoküler konsantrasyonu ile ilişkili olabilir. Öte yandan yalnızca 10 hastada ERM varlığı göz önünde bulundurulduğunda, anlamlı bir ilişki elde edilmemesinin sebebi hasta sayısının azlığı olabilir.

Diyabetik makula ödeminde ELM ve EZ defekti varlığı ile serum IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.²⁴⁴ Çalışmamızda dış retina katlarındaki defekt varlığının serum IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğu saptandı ancak defekt uzunluğu ile IL-6 seviyeleri arasında bir korelasyon mevcut değildi. Subretinal sıvı gelişim mekanizmalarında dış retina katlarında kayıp, RPE ve KRB hasarı da rol oynar. Diyabetin neden olduğu dış retina katları hasarı, enflamatuvar hücrelerin ve IL-6'nın da dahil olduğu yüksek sitokin seviyeleri aracılığı ile artar ve SRS gelişir.^{248,253} Çalışmamızda da bu mekanizmayı destekler nitelikte serum IL-6 seviyeleri ile dış retina katlarındaki defekt ve SRS varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızda serum IL-6 seviyesi diğer sitokinlere göre OKT'deki morfolojik bulgular ile daha yüksek düzeyde korelasyon gösterdi. Bunun nedeni, IL-6'nın akut faz reaksiyonlarında rol oynadığı bilinen, immün süreçlerin düzenlenmesi için gerekli olan, multifonksiyonel, çok güçlü bir proenflamatuvar sitokin olması ile açıklanabilir. Geniş enflamatuvar yolağı, artmış vasküler geçirgenlik ve anjiyogenezdeki rolü düşünüldüğünde IL-6 sitokinler içinde ön plana çıkmaktadır.

İnterlökin -1 β , esas olarak monosit ve makrofaj hücreleri tarafından üretilen ve NF- κ B'yi aktive eden önemli bir proenflamatuvar sitokindir.²⁵⁴ Kemik iliğini uyarıcı özelliği ile diğer sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle eder.²⁵⁵ İntraoküler IL-1 β enjeksiyonunun IL-8, IL-6, TNF- α , makrofaj koloni uyarıcı faktör ve monosit kemotaktik protein gibi faktörleri indüklediği gösterilmiştir.²⁵⁶

Diyabetik farelerin retinalarında IL-1 β düzeylerinin arttığı bilinmektedir. IL-1 β 'nin intravitreal enjeksiyonunun veya retina endotel hücrelerinin in vitro olarak bu sitokine maruz bırakılmasının retina kapiller endotel hücrelerinin dejenerasyonuna neden olabileceği gösterilmiştir. Yazarlar in vitro deneylerinde kullandıkları IL-1 β seviyelerinin in vivo olarak bildirilenlerden çok daha yüksek olduğunu belirterek, bu bulguların klinik öneminin açık olmadığını vurgulamıştır.²⁵⁷ İnterlökin- 1 beta, kaspaz-1'in ürünüdür ve IL-1 β 'nin biyolojik aktivitesine hücre yüzey reseptörü IL-1R1'e bağlanması aracılık eder.

Kaspaz-1'in aktivasyonunun ve dolaylı olarak artan IL-1 β salınımının DR gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Diyabetik farelerde yapılan çalışmalarda IL-1 β üretiminden sorumlu enzimin inhibe edilerek DR gelişiminin önüne geçilmesi bu sitokinin patogenezdaki rolünü kanıtlamıştır.²⁵⁸ Hiperglisemi ile indüklenen IL-1 β RPE hücrelerinin ve KRB'nin hasarına yol açar ve böylelikle DR ve DMÖ gelişiminde önemli bir rol oynar.

İnterlökin-1 beta kararsız bir moleküldür ve bazı kitlerle tespit edilmesi zor olduğundan bu sitokin ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda serum IL-1 β seviyeleri kitlerin tespit aralığının dışında bulunmuştur.^{74,237,259} Bunun nedeni, molekülün kısa yarılanma ömrü ve mevcut olan kitlerin düşük hassasiyeti olabilir. Çalışmamızda ise tüm hastalarımızın serum IL-1 β seviyeleri kitlerin tespit aralığı içindeydi.

Koleva-Georgieva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda DR olan grupta serum IL-1 β seviyeleri DR olmayan gruba göre daha yüksek seyretse de bu fark istatistiğe anlamlı olarak yansımamıştır.²² Bu çalışmanın aksine çalışmamızda yüksek serum IL-1 β seviyeleri ile DR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

Yapılan çalışmalarda DR evresi ve şiddeti ile serum ve intraoküler IL-1 β seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Proliferatif diyabetik retinopatili olgular NPDR ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-1 β seviyelerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{22,97} Vitreustan alınan örneklerde de IL-1 β seviyelerinin PDR'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.^{97,259} Çalışmalarda PDR'deki anjiyogenezin iskemik retinadan büyüme faktörleri ve interlökin salınımına bağlı olduğu ele alınmıştır.^{97,259-261} Serum ve vitreus örneklerinde IL-1 β seviyelerinin artması, vitreustan IL-1 β 'nin lokal olarak salınması ve KRB'nin lokal olarak salınan bu sitokinler tarafından yıkılması sonucu sitokinlerin sistemik dolaşıma girmesi ile açıklanmaktadır. Çalışmamızda PDR grubunda NPDR grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek serum IL-1 β düzeyleri tespit edildi. Deneysel çalışmalar IL-1 β 'nin in vivo anjiyojenik aktivitesini ve oküler neovaskülarizasyon gelişimi üzerindeki etkisini göstermiştir.²⁶² Grup 2 ve 3'te PDR hastalarında serum IL-1 β düzeylerinin yüksek olması bu mekanizma ile açıklanabilir. Makula ödemi gelişiminden bağımsız olarak hem grup 2 hem grup 3'te hafif/orta NPDR ve ağır NPDR

grubu arasında serum seviyeleri değişen ortak molekülün IL-1 β olduğu bulundu. Alt gruplarda bile serum seviyelerinin DR evresi ve şiddetini yansıması bu IL-1 β 'nın öncü bir sitokin olması, diğer sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle etmesi ile açıklanabilir.

Figueras-Roca ve arkadaşları serum IL-1 β seviyeleri ile DMÖ gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur.²²⁴ Dong ve arkadaşları DMÖ gelişen gruptaki hastaların aköz IL-1 β seviyelerinin DMÖ gelişmeyen gruba göre yüksek olduğunu tespit etmiştir.²⁰⁸ Çalışmamızda DMÖ gelişen grupta gelişmeyen gruba göre serum IL-1 β seviyeleri yüksek bulundu ve aradaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı.

Yapılan çalışmalarda DMÖ'deki morfolojik OKT bulguları ile serum ve intraoküler IL-1 β seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum IL-1 β seviyeleri ile SMK ve SMV arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur.^{224,245} Bir çalışmada aköz IL-1 β seviyelerinin SMK ve SMV değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği ve DMÖ şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.²⁰⁸ Çalışmamızda serum IL-1 β seviyeleri ile SMK ve SMV değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu.

Diyabetik hastalarda ödem morfolojisine göre serum IL-1 β seviyelerindeki değişim incelendiğinde, diffüz ve KMÖ grubu arasında serum IL-1 β seviyeleri açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.²²⁴ Çalışmamızda da serum IL-1 β seviyesi KMÖ grubunda diğer gruplara göre yüksek bulunsada aradaki bu fark istatistiğe anlamlı olarak yansımadı.

Literatürde SRS varlığı ile serum IL-1 β seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya koyulmuştur.²²⁴ Bu çalışma ile benzer olarak çalışmamızda serum IL-1 β seviyeleri ile SRS varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sabaner ve arkadaşları DMÖ hastalarında HRN varlığı ile serum IL-1 β seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Hiperreflektif nokta olan ve olmayan grup arasında serum IL-1 β seviyelerini benzer bulmuştur.²⁶³ Çalışmamızda da HRN yoğunluğuna göre gruplar arasında serum IL-1 β seviyelerinin benzer olduğunu ortaya koyuldu.

Literatürde DMÖ hastalarında en büyük intraretinal kist boyu, dış retina katlarında defekt varlığı ve uzunluğu ile serum IL-1 β seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bildiğimiz kadarı ile yoktur. Çalışmamızda kist boyu, dış retina katlarında defekt varlığı ve uzunluğu ile serum IL-1 β seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu.

Bu çalışmada, OKT'deki morfolojik bulgular değerlendirildiğinde serum IL-1 β seviyelerinin yalnızca SMK ve SMV ile pozitif korelasyon gösterdiği, diğer bulgular ile (kist boyu, SRS ve ERM varlığı, HRN yoğunluğu, ödem morfolojisi, dış retina katlarında defekt varlığı ve defekt uzunluğu) arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu. Bu sonuçlardan yola çıkarak IL-1 β , OKT bulgularının takibi açısından çok yararlı bir biyobelirteç olmasa da, DR ve DMÖ gelişimi ve şiddetini yansıtan alt analizlerde hastalığın evresine göre değişiklik gösteren, sensitivitesi yüksek bir öncü proenflamatuvar sitokin olabileceğini düşündürmektedir.

Tümör nekroz faktör- α , retina endoteline lökosit adezyonunda, lökostatza ve ROS üretiminde rol oynayan bir adipositokindir. Plazma glukoz seviyeleri yükseldiğinde yağ dokusu tarafından salgılanır.⁹² Lökositler üzerindeki adezyon molekülleri reseptörlerini stimüle ederek adezyon ve lökostatza katkıda bulunur. Makrofajlar ve T lenfositler tarafından sentezlenir, ekspresyonu NF-kB tarafından düzenlenir. Morohoshi, TNF- α 'nın monositler tarafından salgılanmasının hiperglisemi ile uyarılabileceğini in vitro olarak kanıtlamıştır, yani diyabetik hastalarda serum TNF- α konsantrasyonlarında artış beklenebilir.²³³ Literatürde diyabetik hastalarda serum AGE konsantrasyonundaki artış, yüksek serum TNF- α seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.²⁶⁴ Proenflamatuvar bir sitokin olan TNF- α , retinal vasküler endotelyal hücrelerin ve pigment epitel hücrelerin sıkı bağlantılarına PKC aracılı hasar vererek damar geçirgenliğinde artışa ve KRB yıkımına sebep olur.²⁶⁵ Tümör nekroz faktör- α , NADPH oksidazı ve ROS üretimini indükleyerek nöronal disfonksiyona yol açar. Deneysel olarak sağlıklı gözlere intravitreal TNF- α enjeksiyonları sonrası retinal ganglion hücre ölümü ve optik sinir dejenerasyonu görülmüştür.^{266,267}

Yapılan bazı çalışmalarda DR hastalarının serum, vitreus veya hümör aköz örneklerinde TNF- α tespit edilememiştir. Yazarlar bu duruma TNF- α 'nın dolaşımdan hemen uzaklaştırılmasının ve diğer sitokinlerle yer değiştirmesinin neden olduğunu öne sürmüşlerdir.^{208,259} Bu bulgular TNF- α 'nın hem lokal hem sistemik olarak tespit edilmesinin zorluğunu ortaya koymaktadır. Tümör nekroz faktörü- α analiz edilirken, yanlış negatif sonuçlara yol açabilecek kısa yarılanma ömrü (yaklaşık 4 dakika) göz önünde bulundurulmalıdır. TNF- α 'nın çözünebilir formu daha stabildir ve daha uzun süre serumda yüksek kalır. Bu nedenle TNF- α 'nın kendisinden daha iyi bir biyobelirteçtir.⁹²

Çalışmamızda tüm hastaların serum TNF- α seviyelerinin kitlerin tespit aralığı içerisinde bulunması çözünebilir TNF- α formlarının çalışılması ile ilgili olabilir.

Yapılan çalışmalarda DR olan grupta olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek serum TNF- α seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca hastalar bir yıl takip edilerek lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu olgularda serum TNF- α seviyeleri ile bir sene içindeki DR gelişimi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır ^{74,96} Buna karşılık Lee ve arkadaşları DR olan ve olmayan hasta gruplarında serum TNF- α seviyelerini benzer bulmuştur.²⁰⁶ Çalışmamızda serum TNF- α seviyeleri ile DR varlığı arasındaki ilişki anlamlı bulundu.

Diyabete bağlı komplikasyonlar arttıkça, aktive polimorfonükleer nötrofiller tarafından daha fazla TNF- α ile uyarılmış süperoksit üretimi gerçekleşir ve bu durum DR progresyonuna yol açar.²⁶⁵ Diyabetik retinopatinin evresi ve şiddeti ile serum TNF- α seviyeleri arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir. Proliferatif diyabetik retinopati grubunda NPDR grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek serum TNF- α seviyelerinin saptandığı çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalar serum TNF- α seviyelerinin DR'nin evresi ve şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir. ^{74,96,206,240}

Gustavsson ve arkadaşları tip 1 DM hastalarında PDR gelişimi için yüksek serum TNF- α düzeylerini yaş, DM süresi ve kan basıncından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır.²³⁷ Ben-Mahmud ve arkadaşları diyabetin tipinden bağımsız olarak PDR grubunda serum TNF- α düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin polimorfonükleer hücrelerde glikozile edici enzim kompleksinin (GlcNAc-T) artmış aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.²⁶⁸

Adamiec-Mroczek ve arkadaşları, PDR hastalarında TNF- α 'nın intraoküler ve serum konsantrasyonlarını NPDR gruba göre daha yüksek bulmuştur, ancak bu sitokinin serum ve intraoküler seviyeleri arasında bir korelasyon tespit edememiştir.²⁴²

Çalışmamızda da PDR gelişimi ile serum TNF- α seviyeleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Proliferatif diyabetik retinopatide TNF- α 'nın anjiyogenezdeki rolü muhtemelen güçlü anjiyojenik aktivite gösteren IL-1 β ile birlikte sinerjik etkiyle çalışmasından kaynaklı olabilir. ²⁵⁵ Çalışmamızda DMÖ hastalarında ağır NPDR grubunda hafif/orta NPDR grubuna göre daha yüksek serum TNF- α seviyeleri bulundu. Bu bulgular TNF- α 'nın DR'nin evresi ve şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetik makula ödemi ile serum TNF- α seviyeleri arasındaki anlamlı ilişki birçok yayında bildirilmiştir. Tümör nekroz faktör- α 'nın serum seviyelerindeki 10 pg/mL'lik artış, PDR ve/veya DMÖ riskinde 2 kat artış ile ilişkilendirilmiştir^{98,109,269} Bunun aksine bazı çalışmalarda ise serum TNF- α seviyeleri ile DMÖ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.^{90,224,270} Çalışmamızda DMÖ gelişimi ile yüksek serum TNF- α seviyeleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu.

Yapılan çalışmalarda SMK ve SMV ile serum TNF- α seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir.^{224,245} Araştırmacılar, sistemik enflamatuvar sitokinlerin DMÖ patogenezi tamamen açıklamadığını, bu multifaktöriyel süreçte başka vazoaaktif ve biyokimyasal yolların da rol alabileceğini belirtmişlerdir. Diyabetik makula ödeminin şiddetini yansıtan SMK'nın aslında bu moleküllerin intraoküler konsantrasyonlarıyla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmaların aksine çalışmamızda serum TNF- α seviyeleri ile SMK ve SMV değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Ödem morfolojilerine göre serum TNF- α seviyeleri değerlendirildiğinde diffüz makula ödemi ve KMÖ grubu arasında serum TNF- α seviyelerinin benzer olduğu bildirilmiştir.²²⁴ Bandyopadhyay ve arkadaşları aköz TNF- α seviyelerinin diffüz, KMÖ ve seröz makula dekolmanı grupları arasında benzer olduğunu bildirmiştir.²⁴⁷ Çalışmamızda da literatürle tutarlı olarak üç farklı ödem morfolojisinde serum TNF- α seviyeleri benzer bulundu.

Subretinal sıvı varlığı ile serum TNF- α seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.²²⁴ Bu çalışma ile benzer olarak çalışmamızda da SRS mevcut olan ve olmayan hasta grupları arasında serum TNF- α düzeyleri benzerdi.

Bildiğimiz kadarı ile literatürde DMÖ hastalarında en büyük intraretinal kist boyu, HRN yoğunluğu, dış retina katlarında defekt varlığı ve uzunluğu ile serum TNF- α seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma yoktur. Çalışmamızda intraretinal kist boyu arttıkça serum TNF- α seviyelerinin de arttığı, aralarında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Hiperreflektif nokta yoğunluğu ile serum TNF- α seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Dış retina katlarında defekt varlığının yüksek serum TNF- α seviyeleri ile ilişkili olduğu bulundu.

Serum TNF- α seviyelerinin her zaman IL-6'ya eşlik ederek SMK, SMV, en büyük intraretinal kist boyu ve dış retina katlarında defekt varlığı ile anlamlı korelasyon

gösterdiği saptandı. Bu sonuçlar iki molekülün sinerjist olarak çalışarak benzer morfolojik bulgulara yol açması ile ilişkili olabilir.²⁷¹ Tümör nekroz faktör- α 'nın, DMÖ gelişimi ve şiddetini yansıtan, prediktif ve prognostik bir belirteç yarar sağlayabilecek önemli bir proenflamatuvar sitokin olduğu düşünüldü.

Lökosit fonksiyon antijeni-1 (LFA-1) ve çok geç antijen-4 (VLA-4) gibi lökositler üzerinde eksprese edilen membran adezyon molekülleri ve bu moleküllerin ICAM-1 ve VCAM-1 gibi ilgili vasküler endotelial ligandları lökositlerin endotele bağlanarak transmigrasyonuna aracılık eder.²⁷² Bu ligandlar, hücrel adezyon moleküllerinin immünoglobulin süpergen ailesinin üyeleridir.²⁷³ Diyabetik retinopati ve DMÖ patogeneğinde lökostazın kapiller iskemide ve retinal vasküler sızıntıda önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur.²⁷⁴ Morigi ve arkadaşları, yüksek glukoz konsantrasyonunun NF-kB aracılığı ile ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektini aktive ederek endotele lökosit adezyonunu indüklediğini bildirmiştir.²⁷⁵ Bu bulgular, gerek klinik gerekse deneysel olarak DR ile DMÖ patogeneğinde enflamasyonun ve adezyon moleküllerinin rolünü destekleyen kanıtlar sunmaktadır. Retinal kapiller endotel hücrelerine yapışan lökositler endotel hücrelerinde Fas-Fas ligandı (FasL) aracılığıyla apoptotik değişikliklere neden olur. Streptozotosin ile indüklenen diyabet modelinde Fas-Fas ligandı (FasL) yolağının inhibe edilmesi ile KRB yıkımının önüne geçilmiştir.²⁷⁶ Bütün bu veriler mevcut yolağın hedeflenmesinin DR ve DMÖ tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir.

Diyabetik retinopatideki en önemli adezyon molekülü ICAM-1'dir. Diyabetik hastalarda ICAM-1'in retina, koroid ve fibrovasküler membranlarında yüksek oranda eksprese edildiği ve bu durumun nötrofil göçü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilişki yüksek ICAM-1 seviyeleri ile lökostaz arasındaki korelasyonu ortaya koymaktadır.²⁷⁷ Diyabetik hayvanlarda ICAM-1 ekspresyonunun bloke edilmesinin retina damarlarında lökostazı, endotelial hücre ölümünü ve vasküler sızıntıyı önlediği kanıtlanmıştır.^{278,279}

Vasküler sellüler adezyon molekülü endotel hücreleri üzerinde anjiyojenik olarak etki edebilir. Literatürde VCAM-1 ile VEGF seviyeleri arasında doğrudan bir korelasyon bildirilmiştir.^{280,281} Çözünür formlarının lokal ekspresyonu lökostazda rol oynar. Sistemik olarak, hücrel oksidatif stres ve AGE oluşumunda yer alan metabolitlerin üretimine yol açan semikarbazide duyarlı bir amin oksidaz olarak enzimatik bir işlevi de vardır.

Hiperglisemi ve TNF- α , IL-1 β gibi diğer enflamatuvar sitokinlerle uyarıldığında retinal kapiller endotel hücrelerden çözünür VCAM-1 formlarının salındığı gösterilmiştir.^{110,282}

Bu iki adezyon molekülü diyabetik hastalarda daha yüksek oranda salınır ve seviyeleri lökosit transmigrasyonundaki artış ile korelasyon gösterir. Yapılan çalışmalarda bu moleküllerin serum ve intraoküler seviyeleri ile DR ve DMÖ gelişimi ve şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Matheus ve arkadaşları ileri yaş, yüksek HbA1c düzeyleri, yüksek arteriyel kan basıncı ve endotel hasarı yapabilecek ilaç kullanımı gibi risk faktörlerinin serum VCAM-1 ve ICAM-1 seviyelerinden daha önemli olduğunu ortaya koymuştur.²⁸³

Çeşitli çalışmalarda tip 1 ve tip 2 DM hastalarında diyabete bağlı mikroanjiyopatisi olan grupta serum ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir.^{284,285} Diyabetik retinopati gelişimi ile serum adezyon molekülleri seviyeleri arasındaki ilişki bir dizi çalışmada incelenmiştir. Diyabetik retinopati gelişenlerde evreden bağımsız olarak serum VCAM-1 seviyelerinde anlamlı seviyede yükseklik tespit edilirken, serum ICAM-1 seviyelerini DR gelişen ve gelişmeyen grupta benzer bulmuşlardır.^{106,286} Bazı çalışmalarda ise tip 2 DM'de DR gelişiminin her iki adezyon molekülünün serum seviyeleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.²⁸⁷⁻²⁸⁹ Uğurlu ve arkadaşları, erken evre NPDR'li olgulardan DR gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında serum VCAM-1 ve ICAM-1 seviyelerinin benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Erken evrede serum adezyon moleküllerinin endotel hasarını yansıtmada anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.²⁹⁰ Çalışmamızda DR gelişimi ile serum ICAM-1 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu ancak serum VCAM-1 seviyeleri ile benzer ilişkinin olmadığı bulundu.

Yapılan bir dizi çalışma insan serumundaki VCAM-1 seviyeleri ile PDR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, ancak serum ICAM-1 seviyeleri ile benzer ilişkinin olmadığını göstermiştir.^{106,237,289} Aksine, literatürde VCAM-1'in serum düzeyleri ile DR evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı öne sürülmüştür.²⁹¹ Jain ve arkadaşları, PDR hastalarında NPDR grubuna göre serum ICAM-1 seviyelerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.²⁹² Meleth ve arkadaşları ise DR evresi ve şiddeti ile serum ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir.²⁴¹

Çeşitli çalışmalarda PDR' ye sekonder gelişen traksiyonel retina dekolmanı olan hastaların vitreuslarından alınan örneklerde ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Yazarlar bu moleküllerin ileri diyabetik retina hastalığının patogenezinde olası bir rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.^{108,273,293} Çalışmamızda PDR grubunda NPDR grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek serum ICAM-1 seviyeleri tespit edildi, ancak VCAM-1 seviyeleri iki grupta benzer bulundu.

Diyabetik retinopati varlığı, evresi ve şiddeti ile korelasyon gösteren ICAM-1, DR'nin tanı ve takibinde işlevsel bir biyobelirteç olabilir. Vasküler endotelyal büyüme faktörünün retina vasküler sisteminde hem invivo hem invitro olarak endotelyal hücrelerden ICAM-1'in salınımını aktive ettiği kanıtlanmıştır.²⁹⁴ Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve ICAM-1 arasındaki bu ilişkiye dayalı mekanizma çalışmamızda PDR grubunda serum ICAM-1 seviyelerinin daha yüksek tespit edilmesini açıklamaktadır.

Çalışmamızda PDR olgularımızın hiçbirinde vitreoretinal cerrahi gerektiren vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanı mevcut değildi. İleri evre diyabetik hastalığı olan PDR olguları çalışmaya dahil edilseydi bu olguların serum örneklerinde yüksek VCAM-1 seviyeleri tespit edilebilirdi.

Diyabetik makula ödemi olan hastalarda serum adezyon moleküllerinin seviyeleri araştırılmıştır. Diyabetik makula ödemi grubunda, DMÖ gelişmeyen gruba göre serum ICAM-1 seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.^{109,246,270,295,296} Muni ve arkadaşları DMÖ gelişimi ile serum VCAM-1 seviyelerinin ilişkili olmadığını bildirmiştir.²⁷⁰ Çalışmamızda da benzer olarak DMÖ gelişimi ile serum ICAM-1 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu, ancak serum VCAM-1 seviyeleri ile benzer ilişkinin olmadığı bulundu.

Her iki molekül de adezyon molekülü olmasına rağmen DR ve DMÖ tanı ve izleminde sistemik bir biyobelirteç olarak ICAM-1, VCAM-1'e göre daha üstün bulundu. Aradaki bu farklılık bazı patofizyolojik mekanizmalarla açıklanabilir.

Dolaşımdaki iki adezyon molekülünden hangisinin DR ve DMÖ'deki endotel hasarını yansıtmak için daha faydalı bir biyobelirteç olduğu net değildir. Adezyon moleküllerinin kaynağı ve aktivasyon yolları farklılık göstermektedir. İntersellüler adezyon molekülü-1 sadece endotelden değil, lenfositler, monositler ve eozinofillerden de salınır. Vasküler sellüler adezyon molekülü-1 nöronlar, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar gibi endotel dışı hücrelerden de salınır, ancak endotel hücrelerinde salınım

baskındır. Salınım neredeyse tamamen endotel hücreleriyle sınırlı olduğundan yüksek VCAM-1 konsantrasyonları lokal endotel aktivasyonunu ve hasarını yansıtır ^{297,298} Literatürde insan umbilikal ven endotelinde yapılan çalışmada VCAM-1 konsantrasyonlarının endotele özgü mRNA ve yüzey ekspresyonuna ait değişiklikleri ICAM-1'e göre daha iyi temsil etmiştir.²⁹⁹ Schmidt ve arkadaşları çalışmalarında VCAM-1'in mononükleer hücre aracılı endotel aktivasyonu ve hasarında rol olmadığını, direkt hasarlı endotel ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. ³⁰⁰ Bu nedenle, VCAM-1, endotel aktivasyonu için ICAM-1'den daha spesifik, endotele özgü ve lokal bir belirteç olabilir.

İntersellüler adezyon molekülü-1 farklı hücre tiplerinde IL-1, TNF-alfa ve beta, interferon gama gibi bazı sitokin türleri tarafından da aktive edilebilir ve ICAM-1 seviyelerinde diğer sitokinler aracılı artış gözlenebilir. İntersellüler adezyon molekülü-1 salınımının sadece endotel kaynaklı olmaması sebebi ile lenfositlerle ve diğer enflamatuvar sitokinlerle ilişkisi VCAM-1'den daha fazladır.^{301,302} Diyabetik retinopati ve DMÖ patogenezi dikkate alındığında lokal endotel hasarında VCAM-1'in baskın, sistemik enflamasyonda ICAM-1'in baskın olduğu söylenebilir. İki adezyon molekülü arasındaki bu fark çalışmamızda DR ve DMÖ gelişen grupta serum ICAM-1 seviyelerinin diğer enflamatuvar sitokinlere eşlik ederek yüksek olmasını, serum VCAM-1 seviyelerinin ise bütün gruplarda benzer olmasını açıklamaktadır.

Adezyon molekülleri arasındaki farkı açıklayabilecek bir diğer mekanizma ise moleküllerin mikrovasküler ve makrovasküler düzeyde olan komplikasyonlar ile ilişkisine dayanır. Her iki molekül de mikrovasküler komplikasyonların patofizyolojisinde farklı bir rol oynamaktadır. Literatürde yüksek VCAM-1 seviyelerinin daha çok tip 1 DM tanılı gençlerde tespit edildiği ve metabolik dekompanseasyon, ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. ³⁰³ Bununla birlikte, yüksek ICAM-1 seviyelerinin ise albüminüri ve nöropati varlığı ile ilişkili olduğu, mikroanjiyopatik komplikasyonları daha iyi yansıttığı belirtilmiştir.^{304,305} Matsumoto ve arkadaşları tip 2 DM hastalarında serum VCAM-1 ve E-selektin seviyelerinin hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonları olan hastalarda artarken, ICAM-1 seviyelerinin sadece mikrovasküler grupta daha yüksek olduğunu saptamıştır.³⁰⁶ Bu durum, adezyon moleküllerinin potansiyel olarak farklı şekilde düzenlendiğini ve belki de farklı işlevlere sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmaya tip 2 DM olguları ve bilinen kardiyovasküler hastalık gibi makrovasküler komplikasyonları olmayan hastalar dahil

edildi. Bu nedenle de DR ve DMÖ hastalarında serum VCAM-1 seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olmadığı düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda yüksek serum ICAM-1 seviyeleri ile SMK arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir.^{246,295,296} Hilier ve arkadaşları aköz ICAM-1 seviyeleri ile SMV arasında pozitif korelasyon olduğunu ve bu molekülün DMÖ şiddetini değerlendirmek için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini bildirmiştir.³⁰⁷ Zhu ve arkadaşları ise, DMÖ hastalarının hümor aköz örneklerinde ICAM-1 seviyelerinin artmış olduğunu ancak SMK ile korele olmadığını bulmuştur.³⁰⁸ Çalışmamızda DMÖ hastalarında SMK ve SMV değerleri ile serum ICAM-1 seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Diyabetik makula ödeminde serum adezyon moleküllerinin seviyeleri ile farklı ödem morfolojileri arasındaki ilişki bu çalışmada incelendi. Kistoid makula ödeminin patofizyolojisinde Müller hücrelerinin likefaksiyon nekrozu yer alması sebebi sebebi ile diffüz makula ödeme göre DMÖ'nün daha şiddetli formunu ifade ettiği bilinmektedir.^{309,310} Çalışmamızda serum IL-6, IL-1 β , TNF- α seviyeleri KMÖ grubunda hem diffüz, hem de mikst ödem tipine göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sadece ICAM-1 seviyeleri ile KMÖ morfolojisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bulgularımız enflamasyonun rolünün ödem tiplerine göre değiştiğini, diğer ödem tiplerine göre KMÖ'de bu rolün daha fazla olduğunu ve ICAM-1'in bu noktada diğer enflamatuvar sitokinlere göre ön plana çıktığını göstermektedir. Kistoid makula ödeminin DMÖ'nün daha şiddetli bir formunu temsil etmesi, ICAM-1 seviyelerinin bu ödem tipinde anlamlı olarak yüksek seyretmesini destekler niteliktedir.

Literatürde DMÖ hastalarında SRS varlığı ile serum ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Hümor aköz örneklerindeki yüksek ICAM-1 seviyeleri ile SRS varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada SRS yüksekliği ile hümor aköz ICAM-1 seviyeleri arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir.³⁰⁸ Çalışmamızda submakular sıvı yüksekliği ölçülüp dökümanate edilmedi, sadece SRS varlığı değerlendirildi. Serum ICAM-1 seviyeleri ile SRS varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda dış retina katlarındaki defekt varlığı ve derecesi ile serum ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Eksternal limitan membran ve EZ kaybının DMÖ şiddetinin önemli bir belirteci olduğu kanıtlanmıştır.³¹¹ Fotoreseptör tabaka hasarının oksidatif stres ve enflamasyon ile ilişkili olduğu, retinal vasküler yapılarda disfonksiyon ve dejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir.³¹² Jain ve arkadaşları ELM ve EZ kaybı derecesi ile serum ICAM-1 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulmuştur. Dış retina katlarındaki defekti artmış serum ICAM-1 seviyelerine bağlı geç dönem bulgusu olarak değerlendirmiştir.²⁹² Çalışmamızda DMÖ hastalarında dış retina katlarında defekt varlığı ile serum ICAM-1 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu, ancak defekt uzunluğu ile ICAM-1 seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu bulundu. Aradaki bu negatif korelasyon da iki farklı mekanizma ile açıklanabilir.

Deneysel çalışmalarda vasküler endotelial yüzeydeki ICAM-1'in hiperglisemi kaynaklı aktivasyonunun ve salınımının dokular arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği bulunmuştur. Yazarlar bu etkileşimin diğer dokulara kıyasla retinada en yüksek seviyede olduğunu belirtmişlerdir. Retinada fotoreseptör tabakanın varlığının bu dokunun diyabette vasküler hastalığa karşı daha duyarlı olmasına katkıda bulunduğunu kanıtlamışlardır. Fotoreseptör hücrelerden gönderilen sinyaller retinadaki diğer hücrelerin işlevini etkiler. Metabolik olarak son derece aktif olan fotoreseptör tabakanın varlığının ve fototransdüksiyonun endotel hücre yüzeylerinden ICAM-1 salınımını aktive ettiği bulunmuştur^{313,314} Çalışmamızda DMÖ grubunda dış retina katlarında defekt olan hastalarda defekt uzunluğu arttıkça serum ICAM-1 seviyelerinin azaldığı tespit edildi. Fotoreseptör tabaka kaybının retina endotel hücrelerin luminal yüzeyinden ICAM-1 salınımında azalma ile ilişkili olduğu düşünülür ise bulgularımız bu mekanizmayı açıklamaktadır.

Retina ile koroidin çeşitli hücrelerinde ve lökositlerde ICAM-1 ekspresyonu gösterilmiştir. İntersellüler adezyon molekülü-1 normalde retina vasküler endotel hücreleri ve RPE hücreleri tarafından salınır.^{315,316} Bu çalışmada dış retina katlarında defekt olan hastalarımızda RPE hasarına bağlı ICAM-1 salınımı azalmış olabilir bu da DMÖ grubunda dış retina katlarındaki defekt uzunluğu ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır. Çalışmamızda DMÖ hastalarında dış retina katlarında defekt varlığı olan olgularda serum ICAM-1 seviyelerinin yüksekliği bu adezyon molekülünün enflamatuvar bir biyobelirteç olduğunu ortaya koydu. Ancak

mevcut mekanizmalarla açıklanan defekt uzunluğu ile serum ICAM-1 seviyeleri arasındaki negatif korelasyon sebebi ile bu adezyon molekülü, klinik süreçte dış retina katlarındaki defekt uzunluğu takibinde klinisyene yarar sağlayacak bir biyobelirteç olmayabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabetik retinopati ve DMÖ hastalarında serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri ve bu moleküllerin OKT'deki morfolojik bulgular ile ilişkisi incelendi.

1. Serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 seviyeleri ile DR varlığı ve evresi arasında anlamlı bir ilişki bulundu.
2. Serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 seviyeleri ile DMÖ arasında anlamlı bir ilişki bulundu.
3. Serum VCAM-1 seviyeleri ile DR ve DMÖ'nün varlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni VCAM-1'in endotele özgü ve lokal bir biyobelirteç olarak endotel hasarında rol oynaması olabilir.
4. Diyabetik makula ödeminde OKT'deki morfolojik bulgular ile en yüksek düzeyde korelasyon gösteren biyobelirteç IL-6'dır.
5. Bildiğimiz kadarı ile en büyük intraretinal kist boyu ile çalıştığımız sitokin ve adezyon molekülleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma mevcut değildi. Serum IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile kist boyunun ilişkili olduğu saptandı. Bu iki enflamatuvar sitokin klinik süreçte kist boyu takibinde faydalı olabilir.
6. İnterlökin-1 β , OKT'deki morfolojik bulguların takibi açısından işlevsel bir biyobelirteç değildir ancak serum seviyesi alt analizlerde hastalığın evresine göre değişiklik gösteren, sensitivitesi yüksek bir öncü proenflamatuvar sitokindir.
7. Serum ICAM-1 seviyeleri dış retina katları defekti olan olgularda yüksek olsa da defekt uzunluğu takibinde işlevsel bir biyobelirteç olmayabilir.
8. Sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin serum seviyeleri hem prediktif hem prognostik süreçte yarar sağlayabilir ve hastaya uygun terapötik ajanın seçiminde yardımcı olabilir.
9. Hastaya özel, hedef sitokine yönelik tekli ya da kombine tedavi seçenekleri için daha fazla hasta sayısını içeren randomize, kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* **2019**; 157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
2. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Seminar Diabetic retinopathy. *The Lancet* **2010**; 376 (9735):124-136.
3. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **2012**; 35(3):556-564.
4. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol* **2016**; 44(4):260-277.
5. Ruta LA, Magliano DJ, LeMesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabetic Medicine* **2013**; 30(4):387-398.
6. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol* **2018**; 66(12):1736-1750.
7. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* **2021**; 128(11):1580-1591.
8. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, Lee PP, Hoerger TJ, McCall N, Klein R, Tielsch JM, Vijan S, Saaddine J. The Economic Burden of Major Adult Visual Disorders in the United States. *Arch Ophthalmol* **2006**; 124(12):1754-1760.
9. Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, Kaštelan H, Antunica AG. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med (Zagreb)* **2020**; 30(3):1-15.
10. Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* **2018**; 19(4):942. doi: 10.3390/ijms19040942.
11. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther* **2018**; 18(12):1257-1270.
12. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, Ma J, Ho AC, Patel V, Whitcup SM, Dugel PU. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol* **2016**; 172:72-79.
13. Zhao Y, Singh RP. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs Context* **2018**; 7:212532. doi:10.7573/dic.212532

14. **Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, Jampol LM, Melia M, Wells JA 3rd; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.** Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* **2018**; 136(3):257-269.
15. **Wang W, Lo ACY.** Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci* **2018**; 19(6):1816. doi:10.3390/ijms19061816
16. **Lu L, Jiang Y, Jaganathan R, Hao Y.** Current Advances in Pharmacotherapy and Technology for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *J Ophthalmol* **2018**; 2018:1694187. doi:10.1155/2018/1694187
17. **Biomarkers Definitions Working Group.** Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* **2001**; 69(3):89-95
18. **Vujosevic S, Simó R.** Local and systemic inflammatory biomarkers of diabetic retinopathy: An integrative approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2017**; 58(6):68-75.
19. **Jenkins AJ, Joglekar MV., Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS.** Biomarkers in diabetic retinopathy. *Review of Diabetic Studies* **2015**; 12(1-2):159-195.
20. **Kim M, Kim Y, Lee SJ.** Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol* **2015**; 63(4):312-317.
21. **Chernykh VV., Varvarinsky EV., Smirnov EV., Chernykh DV., Trunov AN.** Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* **2015**; 63(1):33-36.
22. **Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Terzieva D.** Serum inflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy. *Folia Med (Plovdiv)* **2011**; 53(2):44-50.
23. **Liu J, Shi B, He S, Yao X, Willcox MDP, Zhao Z.** Changes to Tear Cytokines of Type 2 Diabetic Patients with or without Retinopathy. *Mol Vis* **2010**; 16:2931-2938
24. **Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, Metzger BE, Nathan DM, Kirkman MS.** Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2023**; 46(10):151-199.
25. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **2014**; 37:81-90.
26. **ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association.** 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* **2023**; 46:19-40.
27. **Harreiter J, Roden M.** Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* **2023**; 135:7-17.
28. **Altmann C, Schmidt MHH.** The role of microglia in diabetic retinopathy: Inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci* **2018**; 19(1):110. doi:10.3390/ijms19010110
29. **Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R; American Diabetes Association.** Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* **2004**; 27:84-87.

30. **Lee R, Wong TY, Sabanayagam C.** Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision* **2015**; 2(1):17. doi:10.1186/s40662-015-0026-2
31. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.** Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* **1991**; 98(5):786-806.
32. **Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA.** Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* **2009**; 54(1):1-32.
33. **Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers C, Pascual-Camps I, Holz FG, Finger RP.** Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* **2020**; 35(1):11-23.
34. **Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK.** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* **2008**; 115(11):1859-1868.
35. **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW.** Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *New England Journal of Medicine* **2015**; 372(13):1193-1203.
36. **Bresnick GH.** Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* **1986**; 93(7):989-997.
37. **Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT, Global Diabetic Retinopathy Project Group.** Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* **2003**; 110(9):1677-1682.
38. **Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, Maia M, Mathenge W, Moreker S, Muqit MMK, Resnikoff S, Verdaguer J, Zhao P, Ferris F, Aiello LP, Taylor HR.** Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* **2018**; 125(10):1608-1622.
39. **Otani T, Kishi S, Maruyama Y.** Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* **1999**; 127(6):688-693.
40. **Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr.** Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* **1984**; 28(2):505-511.
41. **Lee DH, Kim JT, Jung DW, Joe SG, Yoon YH.** The relationship between foveal ischemia and spectral-domain optical coherence tomography findings in ischemic diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2013**; 54(2):1080-1085.
42. **Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M, Ersoz MG, Ozdemir H, Karacorlu M.** Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **2020**; 258(6):1165-1172.
43. **Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP.** Types of diabetic macular edema assessed by optical coherence tomography. *Folia Med (Plovdiv)* **2008**; 50(3):30-38.
44. **Helmy YM, Atta Allah HR.** Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol* **2013**; 7:1731-1737.
45. **Wang JH, Ling D, Tu L, van Wijngaarden P, Dusting GJ, Liu GS.** Gene therapy for diabetic retinopathy: Are we ready to make the leap from bench to bedside? *Pharmacol Ther* **2017**; 173:1-18.

46. **Durham JT, Herman IM.** Microvascular modifications in diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* **2011**; 11(4):253-264.
47. **Kaur C, Foulds WS, Ling EA.** Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol* **2008**; 2(4):879-889.
48. **Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, Rothschild PR, Omri S, Gélizé E, Jonet L, Delaunay K, De Kozak Y, Berdugo M, Zhao M, Crisanti P, Behar-Cohen F.** Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res* **2018**; 63:20-68.
49. **Simó R, Villarroel M, Corraliza L, Hernández C, Garcia-Ramírez M.** The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier--implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Biomed Biotechnol* **2010**; 2010:190724. doi:10.1155/2010/190724
50. **Reichenbach A, Bringmann A.** New functions of müller cells. *Glia* **2013**; 61(5):651-678.
51. **Huang H, He J, Johnson D, Wei Y, Liu Y, Wang S, Luttly GA, Duh EJ, Semba RD.** Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition. *Diabetes* **2015**; 64(1):200-212.
52. **Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, Gale R, Hamilton R, Khunti K, Posner E, Quhill F, Robinson S, Setty R, Sim D, Varma D, Mehta H.** Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)* **2020**; 34(1):1-51.
53. **Li L, Heiduschka P, Alex AF, Niekämper D, Eter N.** Behaviour of CD11b-Positive Cells in an Animal Model of Laser-Induced Choroidal Neovascularisation. *Ophthalmologica* **2017**; 237(1):29-41.
54. **Patel JI, Hykin PG, Gregor ZJ, Boulton M, Cree IA.** Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* **2005**; 89(4):480-483.
55. **Gabbay KH.** Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Med* **1975**; 26:521-536.
56. **Barnett PA, González RG, Chylack LT Jr, Cheng HM.** The effect of oxidation on sorbitol pathway kinetics. *Diabetes* **1986**; 35(4):426-432.
57. **Peppia M, Uribarri J, Vlassara H.** Glucose, Advanced Glycation End Products, and Diabetes Complications: What Is New and What Works. *Clin Diabetes* **2003**; 21(4):186-187.
58. **Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M.** Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1991**; 88(24):11555-11558.
59. **Stitt A, Gardiner TA, Alderson NL, Canning P, Frizzell N, Duffy N, Boyle C, Januszewski AS, Chachich M, Baynes JW, Thorpe SR.** The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes* **2002**; 51(9):2826-2832.
60. **Wang QJ.** PKD at the crossroads of DAG and PKC signaling. *Trends Pharmacol Sci* **2006**; 27(6):317-323.
61. **Rosse C, Linch M, Kermorgant S, Cameron AJM, Boeckeler K, Parker PJ.** PKC and the control of localized signal dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2010**; 11(2):103-112.
62. **Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL.** Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes* **1994**; 43(9):1122-1129.

63. **Koya D, King GL.** Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* **1998**; 47(6):859-866.
64. **Nerlich AG, Sauer U, Kolm-Litty V, Wagner E, Koch M, Schleicher ED.** Expression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase in human tissues: evidence for high variability and distinct regulation in diabetes. *Diabetes* **1998**; 47(2):170-178.
65. **Gao Y, Wells L, Comer FI, Parker GJ, Hart GW.** Dynamic O-glycosylation of nuclear and cytosolic proteins: Cloning and characterization of a neutral, cytosolic β -N-acetylglucosaminidase from human brain. *Journal of Biological Chemistry* **2001**; 276(13):9838-9845.
66. **Hart GW.** Dynamic O-linked glycosylation of nuclear and cytoskeletal proteins. *Annu Rev Biochem* **1997**; 66:315-335.
67. **Kiss L, Szabó C.** The pathogenesis of diabetic complications: the role of DNA injury and poly(ADP-ribose) polymerase activation in peroxynitrite-mediated cytotoxicity. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2005**; 100(1):29-37.
68. **Obrosova IG, Julius UA.** Role for poly(ADP-ribose) polymerase activation in diabetic nephropathy, neuropathy and retinopathy. *Curr Vasc Pharmacol* **2005**; 3(3):267-283.
69. **Peti-Peterdi J, Kang JJ, Toma I.** Activation of the renal renin-angiotensin system in diabetes - New concepts. *Nephrology Dialysis Transplantation* **2008**; 23(10):3047-3049.
70. **Brownlee M.** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* **2005**; 54(6):1615-1625.
71. **Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, Wu J, Brownlee M.** Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2000**; 97(22):12222-12226.
72. **Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM, Kohner EM, Chibber R.** Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes?. *Curr Diabetes Rev* **2010**; 6(5):294-303.
73. **Hernández C, Segura RM, Fonollosa A, Carrasco E, Francisco G, Simó R.** Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* **2005**; 22(6):719-722.
74. **Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Sevinç A, Mehmet N, Savli H.** Comparison of serum NO, TNF- α , IL-1 β , sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye* **2002**; 16(2):163-170.
75. **Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M.** Intravitreal Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema. Two-Year Results of a Double-Masked, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* **2006**; 113(9):1533-1538.
76. **Kuppersmann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM; Dexamethasone DDS Phase II Study Group.** Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* **2007**; 125(3):309-317.
77. **Kern TS, Miller CM, Du Y, Zheng L, Mohr S, Ball SL, Kim M, Jamison JA, Bingaman DP.** Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology. *Diabetes* **2007**; 56(2):373-379.
78. **Du Y, Smith MA, Miller CM, Kern TS.** Diabetes-induced oxidative stress in the retina, and correction by aminoguanidine. *J Neurochem* **2002**; 80(5):771-779.

79. Stern DM, Yan SD, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes. *Ageing Res Rev* **2002**; 1(1):1-15.
80. Dong N, Chang L, Wang B, Chu L. Retinal neuronal MCP-1 induced by AGEs stimulates TNF- α expression in rat microglia via p38, ERK, and NF- κ B pathways. *Mol Vis* **2014**; 20:616-628.
81. Palsamy P, Subramanian S. Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic β -cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J Cell Physiol* **2010**; 224(2):423-432.
82. Wang AL, Yu ACH, He QH, Zhu X, Tso MOM. AGEs mediated expression and secretion of TNF alpha in rat retinal microglia. *Exp Eye Res* **2007**; 84(5):905-913.
83. Yoshida A, Yoshida S, Ishibashi T, Kuwano M, Inomata H. Suppression of retinal neovascularization by the NF-kappaB inhibitor pyrrolidine dithiocarbamate in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1999**; 40(7):1624-1629.
84. Zeng XX, Ng YK, Ling EA. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis Neurosci* **2000**; 17(3):463-471.
85. Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* **2008**; 126(2):227-232.
86. Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, Wong WT, Provis JM, Langmann T. Retinal microglia: Just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res* **2015**; 45:30-57.
87. Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. *Mediators Inflamm* **2014**; 2014:432685. doi:10.1155/2014/432685
88. Zhang L, Nair A, Krady K, Corpe C, Bonneau RH, Simpson IA, Vannucci SJ. Estrogen stimulates microglia and brain recovery from hypoxia-ischemia in normoglycemic but not diabetic female mice. *Journal of Clinical Investigation* **2004**; 113(1):85-95.
89. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* **2003**; 110(9):1690-1696.
90. Shimizu E, Funatsu H, Yamashita H, Yamashita T, Hori S. Plasma level of interleukin-6 is an indicator for predicting diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* **2002**; 46(1):78-83.
91. Giulian D, Lachman LB. Interleukin-1 stimulation of astroglial proliferation after brain injury. *Science* **1985**; 228(4698):497-499.
92. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Usefulness of the vitreous fluid analysis in the translational research of diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* **2012**; 2012:872978. doi:10.1155/2012/872978
93. Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Semin Immunopathol* **2019**; 41(4):427-445.
94. Avelaira CA, Lin CM, Abcouwer SF, Ambrósio AF, Antonetti DA. TNF- α signals through PKC ζ /NF- κ B to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. *Diabetes* **2010**; 59(11):2872-2882.
95. Costa GN, Vindeirinho J, Cavadas C, Ambrósio AF, Santos PF. Contribution of TNF receptor 1 to retinal neural cell death induced by elevated glucose. *Molecular and Cellular Neuroscience* **2012**; 50(1):113-123.

96. **Preciado-Puga MC, Malacara JM, Fajardo-Araujo ME, Wröbel K, Kornhauser-Araujo C, Garay-Sevilla ME.** Markers of the progression of complications in patients with type 2 diabetes: a one-year longitudinal study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **2014**; 122(8):484-490.
97. **Demircan N, Safran BG, Soylu M, Ozcan AA, Sizmaz S.** Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy. *Eye* **2006**; 20(12):1366-1369.
98. **Kocabora MS, Telli ME, Fazil K, Erdur SK, Ozsutcu M, Cekic O, Ozbilen KT.** Serum and Aqueous Concentrations of Inflammatory Markers in Diabetic Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm* **2016**; 24(5):549-554.
99. **Zorena K, Raczyńska D, Raczyńska K.** Biomarkers in diabetic retinopathy and the therapeutic implications. *Mediators Inflamm* **2013**; 2013:193604. doi:10.1155/2013/193604
100. **Song J, Chen S, Liu X, Duan H, Kong J, Li Z.** Relationship between C-reactive protein level and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **2015**; 10(12). doi:10.1371/journal.pone.0144406
101. **Li JY, Chen XX, Lu XH, Zhang CB, Shi QP, Feng L.** Elevated RBP4 plasma levels were associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Biosci Rep* **2018**; 38(5). doi:10.1042/BSR20181100
102. **Nawaz MI, Van Raemdonck K, Mohammad G, Kangave D, Van Damme J, Abu El-Asrar AM, Struyf S.** Autocrine CCL2, CXCL4, CXCL9 and CXCL10 signal in retinal endothelial cells and are enhanced in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* **2013**; 109:67-76.
103. **Gharaee-Kermani M, Denholm EM, Phan SH.** Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor beta1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. *J Biol Chem* **1996**; 271(30):17779-17784.
104. **Dong N, Li X, Xiao L, Yu W, Wang B, Chu L.** Upregulation of retinal neuronal MCP-1 in the rodent model of diabetic retinopathy and its function in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2012**; 53(12):7567-7575.
105. **Ibrahim AS, El-Remessy AB, Matragoon S, Zhang W, Patel Y, Khan S, Al-Gayyar MM, El-Shishtawy MM, Liou GI.** Retinal microglial activation and inflammation induced by amadori-glycated albumin in a rat model of diabetes. *Diabetes* **2011**; 60(4):1122-1133.
106. **Nowak M, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Swietochowska E, Siemińska L, Kajdaniuk D, Głogowska-Szeląg J, Nowak K.** Blood serum levels of vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in diabetic retinopathy. *Clin Exp Med* **2008**; 8(3):159-164.
107. **Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J, Misiuk-Hojło M.** Proliferative diabetic retinopathy-The influence of diabetes control on the activation of the intraocular molecule system. *Diabetes Res Clin Pract* **2009**; 84(1):46-50.
108. **El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, Geboes K, Ola MS, Ahmad S, Al-Shabrawey M.** High-mobility group box-1 and biomarkers of inflammation in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mol Vis* **2011**; 17:1829-1838.
109. **Roy MS, Janal MN, Crosby J, Donnelly R.** Inflammatory biomarkers and progression of diabetic retinopathy in African Americans with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2013**; 54(8):5471-5480.
110. **Murata M, Noda K, Fukuhara J, Kanda A, Kase S, Saito W, Ozawa Y, Mochizuki S, Kimura S, Mashima Y, Okada Y, Ishida S.** Soluble vascular adhesion protein-1 accumulates in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2012**; 53(7):4055-4062.

111. **Wirostko B, Wong TY, Simó R.** Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. *Prog Retin Eye Res* **2008**; 27(6):608-621.
112. **Goldberg MA, Schneider TJ.** Similarities between the oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin. *Journal of Biological Chemistry* **1994**; 269(6):4355-4359.
113. **Aiello LP, Wong JS.** Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl* **2000**; 58(77):113-119.
114. **Ishida S, Shinoda K, Kawashima S, Oguchi Y, Okada Y, Ikeda E.** Coexpression of VEGF receptors VEGF-R2 and neuropilin-1 in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2000**; 41(7):1649-1656.
115. **Zhou Z, Ju H, Sun M, Chen H.** Serum vascular endothelial growth factor levels correlate with severity of retinopathy in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Dis Markers* **2019**; 2019:9401628. doi:10.1155/2019/9401628
116. **Chen YS, Hackett SF, Schoenfeld CL, Vinore MA, Vinore SA,** Localisation of vascular endothelial growth factor and its receptors to cells of vascular and avascular epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* **1997**; 81(10):919-926.
117. **Wong CG, Rich KA, Liaw LH, Hsu HT, Berns MW.** Intravitreal VEGF and bFGF produce florid retinal neovascularization and hemorrhage in the rabbit. *Curr Eye Res* **2001**; 22(2):140-147.
118. **Nguyen QD, De Falco S, Behar-Cohen F, Lam WC, Li X, Reichhart N, Ricci F, Pluim J, Li WW.** Placental growth factor and its potential role in diabetic retinopathy and other ocular neovascular diseases. *Acta Ophthalmol* **2018**; 96(1):1-9.
119. **Burgos R, Mateo C, Cantón A, Hernández C, Mesa J, Simó R.** Vitreous levels of IGF-I, IGF binding protein 1, and IGF binding protein 3 in proliferative diabetic retinopathy: a case-control study. *Diabetes Care* **2000**; 23(1):80-83.
120. **Rusnak S, Vrzalova J, Sobotova M, Hecova L, Ricarova R, Topolcan O.** The Measurement of Intraocular Biomarkers in Various Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy Using Multiplex xMAP Technology. *J Ophthalmol* **2015**; 2015:424783. doi:10.1155/2015/424783
121. **Danis RP, Hubbard LD.** Imaging of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* **2011**; 11(4):236-243.
122. **Weiss SJ, Papakostas TD.** *Fluorescein Angiography. Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology.* 4th Ed., Springer, **2023**: 2659-2682.
123. **de Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE.** Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett* **2003**; 28(21):2067-2069.
124. **Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH.** Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. *Turk J Ophthalmol* **2008**; 38:168-75.
125. **Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M.** Retinal imaging and image analysis. *IEEE Rev Biomed Eng* **2010**; 3:169-208.
126. **Badaró E, Novais E, Prodocimo LM, Sallum JMF.** Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Macular Edema. *The Scientific World Journal* **2014**; 2014:191847. doi:10.1155/2014/191847
127. **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):202-208.

128. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2008**; 49(2):479-489.
129. Lammer J, Scholda C, Prünke C, Benesch T, Schmidt-Erfurth U, Bolz M. Retinal thickness and volume measurements in diabetic macular edema: a comparison of four optical coherence tomography systems. *Retina* **2011**; 31(1):48-55.
130. Panozzo G, Cicinelli MV, Augustin AJ, Battaglia Parodi M, Cunha-Vaz J, Guarnaccia G, Kodjikian L, Jampol LM, Jünemann A, Lanzetta P, Löwenstein A, Midena E, Navarro R, Querques G, Ricci F, Schmidt-Erfurth U, Silva RMD, Sivaprasad S, Varano M, Virgili G, Bandello F. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: The European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *Eur J Ophthalmol* **2020**; 30(1):8-18.
131. Murthy RK, Diaz M, Chalam K V., Grover S. Normative data for macular volume with high-definition spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis). *Eur J Ophthalmol* **2015**; 25(6):546-551.
132. Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, Liegl R, Kampik A, Ulbig M, Neubauer AS, Kernt M. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol* **2013**; 91(7):529-536.
133. Călugăru D, Călugăru M. Detailed analysis of retinal morphology in patients with diabetic macular edema (DME) randomized to ranibizumab or triamcinolone treatment. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **2018**; 256(5):1035-1037.
134. Barthelmes D, Sutter FKP, Gillies MC. Differential optical densities of intraretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2008**; 49(8):3529-3534.
135. Vujosevic S, Bini S, Torresin T, Berton M, Midena G, Parrozzani R, Martini F, Pucci P, Daniele AR, Cavarzeran F, Midena E. HYPERREFLECTIVE RETINAL SPOTS IN NORMAL AND DIABETIC EYES: B-Scan and En Face Spectral Domain Optical Coherence Tomography Evaluation. *Retina* **2017**; 37(6):1092-1103.
136. 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):914-920.
137. Hwang HS, Chae JB, Kim JY, Kim DY. Association Between Hyperreflective Dots on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Edema and Response to Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2017**; 58(13):5958-5967.
138. 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**; 53(9):5814-5818
139. Rasendran C, Conti TF, Hom GL, Babiuch AS, Conti FF, Singh RP. Current Understanding of the Pathophysiology of Disorganization of the Retinal Inner Layers and Relationship to Visual Acuity. *American Journal of Ophthalmic Clinical Trials* **2019**; 2(5):1-10.
140. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* **2014**; 132(11):1309-1316.
141. Moein HR, Novais EA, Rebhun CB, Cole ED, Louzada RN, Witkin AJ, Bauman CR, Duker JS, Waheed NK. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY TO DETECT MACULAR CAPILLARY ISCHEMIA IN PATIENTS WITH INNER RETINAL CHANGES AFTER RESOLVED DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina* **2018**; 38(12):2277-2284.

142. Tsai MJ, Hsieh YT, Shen EP, Peng YJ. Systemic Associations with Residual Subretinal Fluid after Ranibizumab in Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol* **2017**; 2017:4834201. doi:10.1155/2017/4834201
143. Simader C, Ritter M, Bolz M, Deák GG, Mayr-Sponer U, Golbaz I, Kundi M, Schmidt-Erfurth UM. Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2014**; 55(13):1791-1791.
144. Korobelnik JF, Lu C, Katz TA, Dhoot DS, Loewenstein A, Arnold J, Staurenghi G. Effect of Baseline Subretinal Fluid on Treatment Outcomes in VIVID-DME and VISTA-DME Studies. *Ophthalmol Retina* **2019**; 3(8):663-669.
145. Moon BG, Lee JY, Yu HG, Song JH, Park YH, Kim HW, Ji YS, Chang W, Lee JE, Oh J, Chung I. Efficacy and Safety of a Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema at Tertiary Centers in Korea. *J Ophthalmol* **2016**; 2016:9810270. doi:10.1155/2016/9810270
146. Sousa K, Fernandes T, Gentil R, Mendonça L, Falcão M. Outer retinal layers as predictors of visual acuity in retinitis pigmentosa: a cross-sectional study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2019**; 257(2):265-271.
147. Saxena S, Meyer CH, Akduman L. External limiting membrane and ellipsoid zone structural integrity in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* **2022**; 32(1):15-16.
148. Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **2003**; 110(1):34-40.
149. Jackson TL, Nicod E, Simpson A, Angelis A, Grimaccia F, Kanavos P. Symptomatic vitreomacular adhesion. *Retina* **2013**; 33(8):1503-1511.
150. John VJ, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Carver A, Leonard R, Tabandeh H, Boyer DS. Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. *Retina* **2014**; 34(3):442-446.
151. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* **2015**; 1:5. doi:10.1186/s40942-015-0005-8
152. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res* **2018**; 64:1-55.
153. Al-Maskari F, El-Sadig M. Prevalence of diabetic retinopathy in the United Arab Emirates: A cross-sectional survey. *BMC Ophthalmol* **2007**; 7(1):1-8.
154. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* **1984**; 102(4):520-526.
155. Xie J, Ikram MK, Cotch MF, Klein B, Varma R, Shaw JE, Klein R, Mitchell P, Lamoureux EL, Wong TY. Association of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy with cardiovascular disease a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* **2017**; 135(6):586-593.
156. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology* **2015**; 122(9):1820-1827.
157. Shi R, Zhao L, Wang F, Liu F, Chen Z, Li R, Liu Y, Lin R. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol* **2018**; 11(2):287-295.

158. **Yeung L, Sun CC, Ku WC, Chuang LH, Chen CH, Huang BY, Ting MK, Yang KJ.** Associations between chronic glycosylated haemoglobin (HbA1c) level and macular volume in diabetes patients without macular oedema. *Acta Ophthalmol* **2010**; 88(7):753-758.
159. **Chou TH, Wu PC, Kuo JZC, Lai CH, Kuo CN.** Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye (Lond)* **2009**; 23(6):1360-1363.
160. **Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO.** Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res* **2013**; 34:19-48.
161. **Maberley DAL, King W, Cruess AF, Koushik A.** Risk factors for diabetic retinopathy in the Cree of James Bay. *Ophthalmic Epidemiol* **2002**; 9(3):153-167.
162. **Mertoglu C, Gunay M.** Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* **2017**; 11(1):127-131.
163. **Ballone E, Colagrande V, Di Nicola M, Di Mascio R, Di Mascio C, Capani F.** Probabilistic approach to developing nephropathy in diabetic patients with retinopathy. *Stat Med* **2003**; 22(24):3889-3897.
164. **Zhang H, Wang J, Ying GS, Shen L, Zhang Z.** Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. *Int Urol Nephrol* **2014**; 46(7):1375-1381.
165. **ETDRS Investigators.** Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* **1992**; 268(10):1292-1300.
166. **Kim EJ, Lin W V., Rodriguez SM, Chen A, Loya A, Weng CY.** Treatment of Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep* **2019**; 19(9):68. doi:10.1007/s11892-019-1188-4
167. **Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X.** Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* **2010**; 33(8):1872-1894.
168. **Romero-Aroca P, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, Blasco-Suñe C.** Laser Treatment for Diabetic Macular Edema in the 21st Century. *Curr Diabetes Rev* **2014**; 10(2):100-112.
169. **Yun SH, Adelman RA.** Recent Developments in Laser Treatment of Diabetic Retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* **2015**; 22(2):157-163.
170. **Figueira J, Khan J, Nunes S, Sivaprasad S, Rosa A, de Abreu JF, Cunha-Vaz JG, Chong NV.** Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* **2009**; 93(10):1341-1344.
171. **Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LAS, Dare A, Farah ME, Belfort R.** Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2011**; 52(7):4314-4323.
172. **Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, Wells JA 3rd; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.** Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol* **2012**; 130(9):1153-1161.
173. **Vujosevic S, Toma C, Villani E, Muraca A, Torti E, Florimbi G, Leporati F, Brambilla M, Nucci P, De Cilla' S.** Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCT-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids. *Acta Diabetol* **2020**; 57(3):287-296.

174. Tah V, Orlans HO, Hyer J, Casswell E, Din N, Sri Shanmuganathan V, Ramskold L, Pasu S. Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update. *J Ophthalmol* **2015**; 2015:627674. doi:10.1155/2015/627674
175. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, Wendel R, Patel A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* **2006**; 113(10). doi:10.1016/j.optha.2006.05.064
176. Kadayıfçılar S. Diabetik Makula Ödeminde Kanıta Dayalı Tedavi Yöntemleri. *Retina-Vitreus* **2019**; 28(1):1-6.
177. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, Sutter F, Gerstner O, Mitchell P; RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* **2013**; 120(10):2004-2012.
178. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* **2016**; 123(6):1351-1359.
179. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, Wolf S, Gupta V, Ngah NF, Liew G, Tuli R, Tadayoni R, Dhoot D, Wang L, Bouillaud E, Wang Y, Kovacic L, Guerard N, Garweg JG. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* **2022**; 238:157-172.
180. Wyckoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, Lin H, Loewenstein A, Mohan S, Pearce IA, Sakamoto T, Schlottmann PG, Silverman D, Sun JK, Wells JA, Willis JR, Tadayoni R; YOSEMITE and RHINE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet* **2022**; 399(10326):741-755.
181. Zhang J, Zhang J, Zhang C, Zhang J, Gu L, Luo D, Qiu Q. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells* **2022**; 11(21):3362. doi:10.3390/cells11213362
182. Danis RP, Sadda S, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM. Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: A pooled analysis of 3-year phase III trials. *British Journal of Ophthalmology* **2016**; 100(6):796-801.
183. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, Tolentino M, Gupta A, Duarte L, Madreperla S, Gonder J, Kapik B, Billman K, Kane FE; FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* **2011**; 118(4):626-635.
184. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* **2014**; 121(10):1904-1914.
185. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, Jampol LM, Melia M, Punjabi OS, Salehi-Had H, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* **2018**; 136(1):29-38.

186. **Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, Garretson B, Gupta A, Hariprasad SM, Bailey C, Reichel E, Soubrane G, Kapik B, Billman K, Kane FE, Green K; FAME Study Group.** Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* **2012**; 119(10):2125-2132.
187. **Cukras CA, Petrou P, Chew EY, Meyerle CB, Wong WT.** Oral minocycline for the treatment of diabetic macular edema (DME): Results of a phase I/II clinical study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2012**; 53(7):3865-3874.
188. **Monickaraj F, Oruganti SR, McGuire P, Das A.** A potential novel therapeutic target in diabetic retinopathy: a chemokine receptor (CCR2/CCR5) inhibitor reduces retinal vascular leakage in an animal model. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **2021**; 259(1):93-100.
189. **Yasukawa T, Hoffmann S, Eichler W, Friedrichs U, Wang YS, Wiedemann P.** Inhibition of experimental choroidal neovascularization in rats by an α v-integrin antagonist. *Curr Eye Res* **2004**; 28(5):359-366.
190. **Shaw LT, Mackin A, Shah R, Jain S, Jain P, Nayak R, Hariprasad SM.** Risuteganib-a novel integrin inhibitor for the treatment of non-exudative (dry) age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Expert Opin Investig Drugs* **2020**; 29(6):547-554.
191. **Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N.** Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine* **2018**; 101:56-63.
192. **Sharma S.** Interleukin-6 Trans-signaling: A Pathway With Therapeutic Potential for Diabetic Retinopathy. *Front Physiol* **2021**; 12:689429. doi:10.3389/fphys.2021.689429
193. **Ohsugi Y, Kishimoto T.** The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* **2008**; 8(5):669-681.
194. **Tékus V, Horváth ÁI, Csekő K, Szabadfi K, Kovács-Valasek A, Dányádi B, Deres L, Halmosi R, Ságghy É, Varga ZV, Adeghate E, Kőszegi T, Mátyus P, Gábrriel R, Ferdinandy P, Pintér E, Helyes Z.** Protective effects of the novel amine-oxidase inhibitor multi-target drug SZV 1287 on streptozotocin-induced beta cell damage and diabetic complications in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy* **2021**; 134:111105. doi:10.1016/j.biopha.2020.111105
195. **Li W, Sinclair SH, Xu GT.** Effects of intravitreal erythropoietin therapy for patients with chronic and progressive diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* **2010**; 41(1):18-25.
196. **Simó R, Hernández C, Porta M, Bandello F, Grauslund J, Harding SP, Aldington SJ, Egan C, Frydkjaer-Olsen U, García-Arumí J, Gibson J, Lang GE, Lattanzio R, Massin P, Midena E, Ponsati B, Ribeiro L, Scanlon P, Lobo C, Costa MÂ, Cunha-Vaz J; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR).** Effects of topically administered neuroprotective drugs in early stages of diabetic retinopathy: Results of the EUROCONDOR clinical trial. *Diabetes* **2019**; 68(2):457-463.
197. **Kang Q, Yang C.** Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol* **2020**; 37:101799. doi:10.1016/j.redox.2020.101799
198. **Nicod E, Jackson TL, Grimaccia F, Angelis A, Costen M, Haynes R, Hughes E, Pringle E, Zambarakji H, Kanavos P.** Direct cost of pars plana vitrectomy for the treatment of macular hole, epiretinal membrane and vitreomacular traction: a bottom-up approach. *Eur J Health Econ* **2016**; 17(8):991-999.
199. **Recchia FM, Ruby AJ, Carvalho Recchia CA.** Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* **2005**; 139(3):447-454.

200. **American Diabetes Association.** 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* **2019**; 42:13-28.
201. **Brito P, Costa J, Gomes N, Costa S, Correia-Pinto J, Silva R.** Serological inflammatory factors as biomarkers for anatomic response in diabetic macular edema treated with anti-VEGF. *J Diabetes Complications* **2018**; 32(7):643-649.
202. **Tan CSH, Gay EMQ, Ngo WK.** Is age a risk factor for diabetic retinopathy? *British Journal of Ophthalmology* **2010**; 94(9):1268. doi:10.1136/bjo.2009.169326
203. **Levezuel N, Ragot S, Gand E, Lichtwitz O, Halimi JM, Gozlan J, Gourdy P, Robert MF, Dardari D, Boissonnot M, Roussel R, Piguel X, Dupuy O, Torremocha F, Saulnier PJ, Maréchaud R, Hadjadj S; DIAB2NEPHROGENE study group.** Association Between Diabetic Macular Edema and Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Patients: A Multicenter Observational Study. *Medicine (Baltimore)* **2015**; 94(33):1220. doi:10.1097/MD.0000000000001220
204. **Asensio-Sánchez VM, Gómez-Ramírez V, Morales-Gómez I, Rodríguez-Vaca I.** Clinically significant diabetic macular edema: systemic risk factors. *Arch Soc Esp Oftalmol* **2008**; 83(3):173-176.
205. **Song P, Yu J, Chan KY, Theodoratou E, Rudan I.** Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* **2018**; 8(1):010803. doi:10.7189/jogh.08.010803
206. **Lee JH, Lee W, Kwon OH, Kim JH, Kwon OW, Kim KH, Lim JB.** Cytokine profile of peripheral blood in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy. *Ann Clin Lab Sci* **2008**; 38(4):361-367.
207. **Zander E, Herfurth S, Bohl B, Heinke P, Herrmann U, Kohnert KD, Kerner W.** Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors. *Br J Ophthalmol* **2000**; 84(8):871-876.
208. **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):0125329. doi:10.1371/journal.pone.0125329
209. **Canadanovic V, Jovanovic S, Davidovic S, Oros A, Dzinic V, Barisic S.** Incidence of diabetic eye disease in accordance with duration, glycemic control, blood and ocular pressure. *Med Pregl* **2017**; 70(11-12):353-358.
210. **Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ.** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* **1995**; 102(1):7-16.
211. **Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY.** Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* **2007**; 298(8):902-916.
212. **Kojić Damjanov S, Đerić M, Eremić Kojić N.** Glycated hemoglobin A1c as a modern biochemical marker of glucose regulation. *Med Pregl* **2014**; 67(9-10):339-344.
213. **Ozturk B, 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**; 15:1906-1914.
214. **Henricsson M, Nyström L, Blohmé G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M, Schölin A, Arnqvist HJ, Björk E, Bolinder J, Eriksson JW, Sundkvist G.** The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care* **2003**; 26(2):349-354.
215. **Casson RJ, Wood JPM, Osborne NN.** Hypoglycaemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats. *Br J Ophthalmol* **2004**; 88(6):816-820.

216. Sone H, Kawakami Y, Okuda Y, Kondo S, Hanatani M, Suzuki H, Yamashita K. Vascular endothelial growth factor is induced by long-term high glucose concentration and up-regulated by acute glucose deprivation in cultured bovine retinal pigmented epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* **1996**; 221(1):193-198.
217. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Zimmet P, Shaw J. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* **2008**; 371(9614):736-743.
218. Hsieh YT, Hsieh MC. Fasting plasma glucose variability is an independent risk factor for diabetic retinopathy and diabetic macular oedema in type 2 diabetes: An 8-year prospective cohort study. *Clin Exp Ophthalmol* **2020**; 48(4):470-476.
219. Li W, Liu X, Yanoff M, Cohen S, Ye X. Cultured retinal capillary pericytes die by apoptosis after an abrupt fluctuation from high to low glucose levels: a comparative study with retinal capillary endothelial cells. *Diabetologia* **1996**; 39(5):537-547.
220. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care* **2001**; 24(7):1275-1279.
221. Lim LS, Tai ES, Mitchell P, Wang JJ, Tay WT, Lamoureux E, Wong TY. C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2010**; 51(9):4458-4463.
222. Singh L, Sharma A, Garg P, Chaturvedi A. Association of Body Mass Index, Blood Sugar and Glycated Hemoglobin Levels with Types of Macular Edema in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *JOJ Ophthalmol* **2020**; 8(4):61-65.
223. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Is Obesity Related to Microvascular and Macrovascular Complications in Diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* **1997**; 157(6):650-656.
224. Figueras-Roca M, Molins B, Sala-Puigdollers A, Matas J, Vinagre I, Ríos J, Adán A. Peripheral blood metabolic and inflammatory factors as biomarkers to ocular findings in diabetic macular edema. *PLoS One* **2017**; 12(3):0173865. doi:10.1371/journal.pone.0173865
225. Li S, Hua R, Jing Z, Huang L, Chen L. Correlation Between Retinal Microstructure Detected by Optical Coherence Tomography and Best Corrected Visual Acuity in Diabetic Retinopathy Macular Edema. *Front Endocrinol (Lausanne)* **2022**; 13:831909. doi:10.3389/fendo.2022.831909
226. Pieramici DJ, Wang PW, Ding B, Gune S. Visual and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema with Limited Initial Anatomic Response to Ranibizumab in RIDE and RISE. *Ophthalmology* **2016**; 123(6):1345-1350.
227. Singh L, Ahmed L, Yadav S, Garg P, Lal BB. Diabetic Macular Edema in Association with Diabetic Retinopathy: In Patients Of Type 2 Diabetes Mellitus. *EJMR* **2018**; 5(1):6-8.
228. Lubna Ahmad A, Khan T, Bundela R, Singh L, Yadav S. Prevalence of Diabetic Macular Edema in association with Severity of Diabetic Retinopathy. *JMSCR* **2017**; 5(2):17847-17852.
229. Turkseven Kumral E, Ercalik NY, Alpogan O, Yenerel NM, Ozcelik Kose A, Ozturk Y, Acar ZA. Oct biomarkers of treatment-naïve diabetic macular edema in patients with non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* **2022**; 33(2):1061-1067.
230. 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. doi:10.1155/2016/2156273

231. **Chen H, Zhang X, Liao N, Wen F.** Increased levels of IL-6, sIL-6R, and sgp130 in the aqueous humor and serum of patients with diabetic retinopathy. *Mol Vis* **2016**; 22:1005-1014.
232. **Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T.** Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* **1990**; 11(12):443-449.
233. **Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F.** Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* **1996**; 45(7):954-959.
234. **Yan SF, Tritto I, Pinsky D, Liao H, Huang J, Fuller G, Brett J, May L, Stern D.** Induction of interleukin 6 (IL-6) by hypoxia in vascular cells. Central role of the binding site for nuclear factor-IL-6. *J Biol Chem* **1995**; 270(19):11463-11471.
235. **Duchini A, Govindarajan S, Santucci M, Zampi G, Hofman FM.** Effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 on fluid-phase permeability and ammonia diffusion in CNS-derived endothelial cells. *J Invest Med* **1996**; 44(8):474-482.
236. **Murugeswari P, Shukla D, Rajendran A, Kim R, Namperumalsamy P, Muthukkaruppan V.** Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and eales' disease. *Retina* **2008**; 28(6):817-824.
237. **Gustavsson C, Agardh E, Bengtsson B, Agardh CD.** TNF-alpha is an independent serum marker for proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications* **2008**; 22(5):309-316.
238. **Bhutia CU, Kaur P, Singh K, Kaur S.** Evaluating peripheral blood inflammatory and metabolic biomarkers as predictors in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol* **2023**; 71(6):2521-2525.
239. **Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S.** Association of Vitreous Inflammatory Factors with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* **2009**; 116(1):73-79.
240. **Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, Kishi S.** Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications* **2001**; 15(5):257-259.
241. **Meleth AD, Agrón E, Chan CC, Reed GF, Arora K, Byrnes G, Csaky KG, Ferris FL 3rd, Chew EY.** Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2005**; 46(11):4295-4301.
242. **Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J.** Assessment of selected adhesion molecule and proinflammatory cytokine levels in the vitreous body of patients with type 2 diabetes-role of the inflammatory-immune process in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2008**; 246(12):1665-1670.
243. **Grant MB, May WS, Caballero S, Brown GA, Guthrie SM, Mames RN, Byrne BJ, Vaught T, Spoerri PE, Peck AB, Scott EW.** Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med* **2002**; 8(6):607-612.
244. **Dimitriou E, Sergeantanis TN, Lambadiari V, Theodossiadis G, Theodossiadis P, Chatziralli I.** Correlation between Imaging Morphological Findings and Laboratory Biomarkers in Patients with Diabetic Macular Edema. *J Diabetes Res* **2021**; 2021:6426003. doi:10.1155/2021/6426003
245. **Figueras-Roca M, Matas J, Llorens V, Sala-Puigdollers A, Navarro M, Zarranz-Ventura J, Adán A, Molins B.** Systemic contribution of inflammatory mediators to the severity of diabetic and uveitic macular edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **2021**; 259(9):2695-2705.

246. **Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M, Eguchi S, Hori S.** Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology (Rochester, Minn)* **2005**; 112(5):806-816.
247. **Bandyopadhyay S, Bandyopadhyay SK, Saha M, Sinha A.** Study of aqueous cytokines in patients with different patterns of diabetic macular edema based on optical coherence tomography. *Int Ophthalmol* **2018**; 38(1):241-249.
248. **Kim JY, Jeong YJ, Park SP.** Different Concentrations of Aqueous Cytokines According to Diabetic Macular Edema Patterns as Determined Optical Coherence Tomography. *J Clin Exp Ophthalmol* **2014**; 5:380. doi:10.4172/2155-9570.1000380
249. **Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Shirasawa M, Otsuka H, Sonoda Y.** Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema. *Retina* **2014**; 34(4):741-748.
250. **Deák GG, Bolz M, Ritter M, Prager S, Benesch T, Schmidt-Erfurth U.** A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2010**; 51(12):6710-6714.
251. **Arthi M, Sindal MD, Rashmita R.** Hyperreflective foci as biomarkers for inflammation in diabetic macular edema: Retrospective analysis of treatment naïve eyes from south India. *Indian J Ophthalmol* **2021**; 69(5):1197-1202.
252. **Tang S, Le-Ruppert KC, Gabel VP.** Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) on proliferating vascular endothelial cells in diabetic epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* **1994**; 78(5):370-376.
253. **Ota M, Nishijima K, Sakamoto A, Murakami T, Takayama K, Horii T, Yoshimura N.** Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology* **2010**; 117(10):1996-2002.
254. **Guarda G, So A.** Regulation of inflammasome activity. *Immunology* **2010**; 130(3):329-336.
255. **Dinarello CA.** The biology of interleukin 1 and comparison to tumor necrosis factor. *Immunol Lett* **1987**; 16(3-4):227-231.
256. **Elnor SG, Elnor VM, Jaffe GJ, Stuart A, Kunkel SL, Strieter RM.** Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* **1995**; 14(11):1045-1053.
257. **Kowluru RA, Odenbach S.** Role of interleukin-1beta in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* **2004**; 88(10):1343-1347.
258. **Vincent JA, Mohr S.** Inhibition of caspase-1/interleukin-1beta signaling prevents degeneration of retinal capillaries in diabetes and galactosemia. *Diabetes* **2007**; 56(1):224-230.
259. **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):731-736.
260. **Limb GA, Little BC, Meager A, Ogilvie JA, Wolstencroft RA, Franks WA, Chignell AH, Dumonde DC.** Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. *Eye (Lond)* **1991**; 5(6):686-693.
261. **Kauffmann DJ, van Meurs JC, Mertens DA, Peperkamp E, Master C, Gerritsen ME.** Cytokines in vitreous humor: interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1994**; 35(3):900-906.
262. **Rosenbaum JT, Samples JR, Hefeneider SH, Howes EL.** Ocular inflammatory effects of intravitreal interleukin 1. *Arch Ophthalmol* **1987**; 105(8):1117-1120.

263. **Sabaner MC, Akdogan M, Doğan M, Oral AY, Duman R, Koca T, Bozkurt E.** Inflammatory cytokines, oxidative and antioxidative stress levels in patients with diabetic macular edema and hyperreflective spots. *Eur J Ophthalmol* **2020**; 31(5):2535-2545.
264. **Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, Kurita-Nakamura Y, Matsui T, Yoshida T, Imaizumi T.** Serum Levels of sRAGE, the Soluble Form of Receptor for Advanced Glycation End Products, Are Associated with Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes. *Molecular Medicine* **2007**; 13(3-4):185-189.
265. **Ohmori M, Harada K, Kitoh Y, Nagasaka S ichiroh, Saito T, Fujimura A.** The functions of circulatory polymorphonuclear leukocytes in diabetic patients with and without diabetic triopathy. *Life Sci* **2000**; 66(19):1861-1870.
266. **Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, Yamazaki H, Miyagawa Y.** Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* **2011**; 55(3):256-263.
267. **Kitaoka Y, Kitaoka Y, Kwong JM, Ross-Cisneros FN, Wang J, Tsai RK, Sadun AA, Lam TT.** TNF-alpha-induced optic nerve degeneration and nuclear factor-kappaB p65. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2006**; 47(4):1448-1457.
268. **Ben-Mahmud BM, Chan WH, Abdulahad RM, Datti A, Orlacchio A, Kohner EM, Chibber R.** Clinical validation of a link between TNF-alpha and the glycosylation enzyme core 2 GlcNAc-T and the relationship of this link to diabetic retinopathy. *Diabetologia* **2006**; 49(9):2185-2191.
269. **Crosby-Nwaobi R, Chatziralli I, Sergentanis T, Dew T, Forbes A, Sivaprasad S.** Cross Talk between Lipid Metabolism and Inflammatory Markers in Patients with Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res* **2015**; 2015:191382. doi:10.1155/2015/191382
270. **Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schaumberg DA.** Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmol* **2013**; 131(4):514-521.
271. **Song M, Kellum JA.** Interleukin-6. *Crit Care Med* **2005**; 33(12):463-465.
272. **Sampson MJ, Davies IR, Brown JC, Ivory K, Hughes DA.** Monocyte and neutrophil adhesion molecule expression during acute hyperglycemia and after antioxidant treatment in type 2 diabetes and control patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2002**; 22(7):1187-1193.
273. **Barile GR, Chang S, Park L, Reppucci VS, Schiff WM, Schmidt AM.** Soluble cellular adhesion molecules in proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* **1999**; 19(3):219-227.
274. **Joussen 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):147-152.
275. **Morigi M, Angioletti S, Imberti B, Donadelli R, Micheletti G, Figliuzzi M, Remuzzi A, Zoja C, Remuzzi G.** Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF-kB-dependent fashion. *J Clin Invest* **1998**; 101(9):1905-1915.
276. **Joussen AM, Poulaki V, Mitsiades N, Cai WY, Suzuma I, Pak J, Ju ST, Rook SL, Esser P, Mitsiades CS, Kirchhof B, Adamis AP, Aiello LP.** Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. *FASEB J.* **2003**; 17(1):76-78.
277. **McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Lutty GA.** Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol* **1995**; 47(3):642-653.

278. Kociok N, Radetzky S, Krohne TU, Gavranic C, Liang Y, Semkova I, Jousen AM. ICAM-1 depletion does not alter retinal vascular development in a model of oxygen-mediated neovascularization. *Exp Eye Res* **2009**; 89(4):503-510.
279. Song H, Wang L, Hui Y. Expression of CD18 on the neutrophils of patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2007**; 245(1):24-31.
280. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J, Misiuk-Hojło M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples. *Cytokine* **2010**; 49(3):269-274.
281. Hernández C, Burgos R, Cantón A, García-Arumí J, Segura RM, Simó R. Vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study. *Diabetes Care* **2001**; 24(3):516-521.
282. Noda K, Nakao S, Ishida S, Ishibashi T. Leukocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* **2012**; 2012:279037. doi:10.1155/2012/279037
283. Matheus ASM, da Matta MFB, Clemente ELS, Rodrigues MLG, Valença DCT, Drummond KRG, Gomes MB. Biochemical and clinical markers of endothelial dysfunction do not outweigh traditional risk factors for the presence of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* **2022**; 14(1):141. doi:10.1186/s13098-022-00912-y
284. Fasching P, Veitl M, Rohac M, Streli C, Schneider B, Waldhäusl W, Wagner OF. Elevated concentrations of circulating adhesion molecules and their association with microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **1996**; 81(12):4313-4317.
285. Koga M, Otsuki M, Kubo M, Hashimoto J, Kasayama S. Relationship between circulating vascular cell adhesion molecule-1 and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* **1998**; 15(8):661-667.
286. Olson JA, Whitelaw CM, McHardy KC, Pearson DWM, Forrester J V. Soluble leucocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy stimulate retinal capillary endothelial cell migration. *Diabetologia* **1997**; 40(10):1166-1171.
287. Boulbou MS, Koukoulis GN, Petinaki EA, Germenis A, Gourgoulisanis KI. Soluble adhesion molecules are not involved in the development of retinopathy in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* **2004**; 41(3):118-122.
288. Siemianowicz K, Francuz T, Gminski J, Telega A, Syzdól M. Endothelium dysfunction markers in patients with diabetic retinopathy. *Int J Mol Med* **2005**; 15(3):459-462.
289. Yoshizawa M, Nagai Y, Ohsawa K, Ohta M, Yamashita H, Hisada A, Miyamoto I, Miura K, Takamura T, Kobayashi K. Elevated serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* **1998**; 42(1):65-70.
290. Uğurlu N, Gerceker S, Yülek F, Ugurlu B, Sarı C, Baran P, Çağıl N. 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):2173-2178.
291. Sasongko MB, Wong TY, Jenkins AJ, Nguyen TT, Shaw JE, Wang JJ. Circulating markers of inflammation and endothelial function, and their relationship to diabetic retinopathy. *Diabetic Medicine* **2015**; 32(5):686-691.

292. Jain A, Saxena S, Khanna VK, Shukla RK, Meyer CH. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis* **2013**; 19:1760-1768.
293. Abu El-Asrar AM, Ahmad A, Siddiquei MM, De Zutter A, Allegaert E, Gikandi PW, De Hertogh G, Van Damme J, Opdenakker G, Struyf S. The Proinflammatory and Proangiogenic Macrophage Migration Inhibitory Factor Is a Potential Regulator in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Front Immunol* **2019**; 10:2752. doi:10.3389/fimmu.2019.02752
294. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, Ogura Y, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol* **2000**; 156(5):1733-1739.
295. Suk SA, Kyryliuk ML, Rykov SO. Blood sICAM-1 levels in type 2 diabetes mellitus patients with various grades of DME. *Oftalmol Zh* **2019**; (5):18-21.
296. Kyryliuk ML, Suk SA. Pathogenesis of diabetic macular edema: the role of pro-inflammatory and vascular factors. A literature review. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)* **2022**; 18(3):180-183.
297. Fries JWU, Williams AJ, Atkins RC, Newman W, Lipscomb MF, Collins T. Expression of VCAM-1 and E-Selectin in an in Vivo Model of Endothelial Activation. *Am J Pathol* **1993**; 143(3):725-737.
298. Eikemo H, Sellevold OFM, Videm V. Markers for endothelial activation during open heart surgery. *Annals of Thoracic Surgery* **2004**; 77(1):214-219.
299. Videm V, Albrigtsen M. Soluble ICAM-1 and VCAM-1 as markers of endothelial activation. *Scand J Immunol* **2008**; 67(5):523-531.
300. Schmidt AM, Crandall J, Hori O, Cao R, Lakatta E. Elevated plasma levels of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in diabetic patients with microalbuminuria: a marker of vascular dysfunction and progressive vascular disease. *Br J Haematol* **1996**; 92(3):747-750.
301. Adams DH, Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* **1994**; 343(8901):831-836.
302. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* **1993**; 14(10):506-512.
303. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, Stehouwer CD; EURODIAB Prospective Complications Study. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* **2003**; 26(7):2165-2173.
304. Roy MS, Janal MN, Crosby J, Donnelly R. Markers of endothelial dysfunction and inflammation predict progression of diabetic nephropathy in African Americans with type 1 diabetes. *Kidney Int* **2015**; 87(2):427-433.
305. Zhou J, Zhou S. Inflammation: therapeutic targets for diabetic neuropathy. *Mol Neurobiol* **2014**; 49(1):536-546.
306. Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, Inukai G, Niuro E, Miyake S. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy. *Diabet Med* **2002**; 19(10):822-826.

307. Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, Mak MY, Berger AR, Kohly RP, Kertes PJ, Forooghian F, Boyd SR, Eng K, Altomare F, Giavedoni LR, Nisenbaum R, Muni RH. AQUEOUS HUMOR CYTOKINE LEVELS AS BIOMARKERS OF DISEASE SEVERITY IN DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina* **2017**; 37(4):761-769.
308. Zhu D, Zhu H, Wang C, Yang D. Intraocular soluble intracellular adhesion molecule-1 correlates with subretinal fluid height of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol* **2014**; 62(3):295-298.
309. Bringmann A, Uckermann O, Pannicke T, Iandiev I, Reichenbach A, Wiedemann P. Neuronal versus glial cell swelling in the ischaemic retina. *Acta Ophthalmol Scand* **2005**; 83(5):528-538.
310. Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular edema: definition and basic concepts. *Dev Ophthalmol* **2010**; 47:1-9.
311. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* **2011**; (7). doi:10.1002/14651858.CD008081.pub2
312. Liu H, Tang J, Du Y, Saadane A, Tonade D, Samuels I, Veenstra A, Palczewski K, Kern TS. Photoreceptor Cells Influence Retinal Vascular Degeneration in Mouse Models of Retinal Degeneration and Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2016**; 57(10):4272-4281.
313. Lessieur EM, Liu H, Saadane A, Du Y, Kiser J, Kern TS. ICAM-1 on the luminal surface of endothelial cells is induced to a greater extent in mouse retina than in other tissues in diabetes. *Diabetologia* **2022**; 65(10):1734-1744.
314. Liu H, Tang J, Du Y, Saadane A, Samuels I, Veenstra A, Kiser JZ, Palczewski K, Kern TS. Transducin1, Phototransduction and the Development of Early Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2019**; 60(5):1538-1546.
315. Limb GA, Chignell AH, Green W, LeRoy F, Dumonde DC. Distribution of TNF α and Its Reactive Vascular Adhesion Molecules in Fibrovascular Membranes of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Br J Ophthalmol* **1996**; 80(2):168-173.
316. Elnor SG, Elnor VM, Pavilack MA, Todd RF 3rd, Mayo-Bond L, Franklin WA, Strieter RM, Kunkel SL, Huber AR. Modulation and function of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) on human retinal pigment epithelial cells. *Lab Invest* **1992**; 66(2):200-211.

EKLER

EK 1. Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

“Diyabetik Makula Ödeminde Oküler ve Sistemik Enflamatuvar Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi “ isimli çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, tez amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve yaratabileceği rahatsızlıkları bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan ve varsa sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Sizde tip 2 Diyabetes Mellitus hastalığı tespit edilmiş olup diyabete ikincil olarak diyabetik retinopati ve/veya diyabetik makula ödemi (görme merkezinde ödem) gelişimi sık görülen komplikasyonlar arasındadır. Önemli bir görme kaybı nedeni olan bu rahatsızlıkta kan şekeri regülasyonu, lazer tedavisi ve göz içi ilaç uygulamaları sayesinde ilerlemeyi durdurmak, görmeyi korumak, hatta artırmak mümkün hale gelmiştir. Diyabetik retinopati mekanizması oldukça karmaşıktır ve literatürde bu doğrultuda yapılmış çok sayıda çalışma incelendiğinde hastalarının kanında bazı belirteçlerin düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu belirteçleri görüntüleme yöntemleri ile de tespit etmek mümkündür. Çalışmamızda diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödeminde önemli bir yere sahip olan enflamatuvar biyobelirteçlerin serum düzeyleri ile görüntüleme yöntemleri ile elde edilen enflamasyon bulgularının değerlendirilmesi ve korelasyon analizinin yapılması amaçlanmıştır. Hedefimiz hastaların klinik seyrine ve “optimum” denebilecek bir tedavi yaklaşımının geliştirilebilmesine katkı sağlamaktır.

Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet süreleri, vücut kitle indeksleri kayıt altına alınacaktır. Tüm hastalara rutin tam kapsamlı oftalmolojik muayene yapılacaktır. Tüm hastalara Optik Koherans Tomografi (OKT) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) çekilecektir. Kolay uygulanabilmesi, non invaziv (girişimsel olmayan), tekrarlanabilirliği nedeni ile hastalığın tanı ve takibinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu görüntüleme yönteminin herhangi bir yan etkisi mevcut değildir. Diyabetik retinopati

ve diyabetik makula ödemi olan hastalarda anjiyografik özellikler Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) görüntüleme (Spectralis HRA + OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ve renkli fundus fotoğrafı ile birlikte değerlendirilecektir. FFA onam formu ayrı olarak tarafınıza sunulacaktır. 120 hastanın hepsinden en az 8 saat aç kaldıktan sonra sabah antekübital (dirsek eklemi önü) bölgeden alınan kan biyokimya tüpüne yerleştirilecek ve santrifüj edilecektir. Elde edilen örnekler -80°C'de saklanacaktır.

Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda, hastane dosyanızda yer alan, hastalığınıza dair bilgiler bir veri havuzunda değerlendirilecektir. Size ait kimlik bilgisi ya da herhangi bir özel bilginin 3. kişiler ile paylaşılması kesinlikle söz konusu değildir. Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek, araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir. Siz de, çalışma ile ilgili olarak, ihtiyaç duyduğunuz her zaman Arş. Gör. Dr. İlgin Kaya ile Ç.Ü.T.F Balcalı Hastanesi Göz Kliniği'nden iletişim kurabilirsiniz. Çalışmaya katılmaya kabul etmemeniz halinde takip ve tedavi süreciniz bugüne kadar olduğu gibi devam edecek, bundan sonraki tedavi süreciniz ile ilgili herhangi bir değişiklik/etkilenme söz konusu olmayacaktır. Dilediğiniz zaman dosya bilgilerinizin çalışma dışında tutulmasını talep etmek de hakkınızdır. Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

Arş. Gör. Dr. İlgin Kaya
Prof. Dr. Ayşe Nihal Demircan

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH

AD-SOYADI

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza