

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAN ŞEKERİ REGÜLE OLMAYAN DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMLİ
HASTALARDA TEDAVİYE YANITIN SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE
KORELASYONU**

Dr. Emine Tınkır Kayıtmazbatır

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAN ŞEKERİ REGÜLE OLMAYAN DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMLİ
HASTALARDA TEDAVİYE YANITIN SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE
KORELASYONU**

Dr. Emine Tınkır Kayıtmazbatır

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Hürkan Kerimoğlu

KONYA, 2017

TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan değerli hocalarım Prof.Dr. M. Kemal Gündüz, Prof.Dr. Hamiyet Pekel, Prof.Dr. Nazmi Zengin, Prof.Dr. Ahmet Özkağnıcı, Prof.Dr. Mehmet Okka, Prof.Dr. Banu Bozkurt, Doç.Dr. Banu Turgut Öztürk, Doç.Dr. Günhal Şatırtav, Doç.Dr. Refik Oltulu, Yrd.Doç.Dr. Gülfidan Bitirgen ve Yrd.Doç.Dr. Selman Belviranlı'ya teşekkürü borç bilirim.

Tez öğrencisi olmaktan büyük mutluluk duyduğum, birlikte çalışma şansı yakalayıp, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm kıymetli hocam Prof.Dr. Hürkan Kerimoğlu'na şükranlarımı sunarım.

Göz Hastalıkları ihtisası ile yolumun kesişmesine vesile olan ve her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Prof.Dr. Şansal Gedik'e minnettarım.

Tezimin Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'ndeki devamlılığındaki emekleri için Prof.Dr. Mustafa Kulaksızoğlu ve Uzm.Dr. Bülent Savut'a teşekkür ederim.

Tez projemin hazırlanışındaki destek ve katkılarından, numunelerin saklanması ve çalışmasında gösterdikleri hassasiyetlerinden ötürü Yrd.Doç.Dr. İbrahim Kılınç, Doç.Dr. Aysun Toker, Dr. Tevfik Balcı, Dr. Nejla Özer ve biyokimya bölümü çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin istatistiki analizine olan katkılarından dolayı Doç.Dr. Fatih Kara ve Yrd.Doç.Dr. Gülfidan Bitirgen'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmış olmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı servis, ameliyathane, poliklinik ve birimler hemşire, teknisyen, sekreter ve personellerine; tez dosyalarımın arşivlenmesine ve hasta takibime olan katkılarından dolayı Samet Uludağ, Yusuf Can Efe ve İhsan Toran'a teşekkür ederim.

Her zaman beni destekleyen, meslek hayatlarımı kendime örnek aldığım, evlatları olmaktan onur duyduğum, fedakar anneme ve babama, sevgili kardeşim Ender Tınkır'a ve tüm aileme, sürekli desteğinden, sabrından ve hoşgörüsünden ötürü eşim İbrahim Kayıtmazbatır'a ve değerli ailesine ve bu sürecin en yakın tanığı biricik oğlum Ömer' e sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

ÖZET

KAN ŞEKERİ REGÜLE OLMAYAN DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMLİ HASTALARDA TEDAVİYE YANITIN SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE KORELASYONU

Dr. Emine Tınkır Kayıtmazbatır

Uzmanlık Tezi, Konya, 2017

Amaç: Diyabetik maküler ödem (DMÖ) ve tedavisinin serum sitokin düzeyleri üzerine etkisi ile metabolik kontrolün DMÖ ve tedavisine yanıtı etkisinin değerlendirilmesi.

Yöntem: Çalışmaya HbA1c düzeyi %7 ve üzerinde olup, optik koherens tomografi (OKT) ile doğrulanmış diyabetik maküler ödemi olan 55 hastanın 43'ü dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyi (EDGK) ETDRS eşeline göre 0.8 ve üzerinde olan hastalar oküler tedavisiz, 0.8'in altında olan hastalar birer ay ara ile 3 doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılarak takip edildi. Tüm hastalara aylık göz muayenesi uygulandı. Her iki grup Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'ne yönlendirilerek metabolik kontrol sağlanmaya çalışıldı. Her iki grup hastadan 3 aylık takibin başında ve sonunda kan alınarak serum sitokin (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1, VEGF) düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Verilerin istatistiki analizi SPSS 17.0 programı kullanılarak yapıldı ve p<0,05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: Her iki grup hastada 3 aylık takip sonunda HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlandı. İntravitreal enjeksiyon tedavisi yapılan grupta 3 aylık takip sonunda tek kadran dışında tüm kadrarlarda makula kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu, enjeksiyon tedavisi almayan grupta maküler kalınlıklarda anlamlı değişiklik izlenmedi. Her iki grupta serum sitokin düzeyi değişimleri 3 aylık HbA1c değişimi ile korele bulunmadı. Enjeksiyon tedavisi yapılan grupta HbA1c düzeyleri düşmesine rağmen serum vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi.

Sonuç: Metabolik kontrol ile HbA1c düzeylerini düşürmek mümkündür ancak tek başına metabolik kontrolün DMÖ tedavisindeki yeri sınırlıdır. Anti VEGF tedavinin DMÖ üzerindeki tedavi edici etkisi sistemik sitokin düzeylerinden ziyade lokal inflamasyonun patofizyolojideki yerini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: diyabetik maküler ödem; serum sitokin; VEGF; metabolik kontrol

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN RESPONSE TO TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA AND SERUM CYTOKINE LEVELS OF PATIENTS HAVING UNREGULATED BLOOD GLUCOSE

Dr. Emine Tinkır Kayıtmazbatır

Purpose: To evaluate the effect of diabetic macular edema (DME) and its treatment on serum cytokine levels and effect of metabolic control on DME and its treatment

Methods: 43 of 55 cases with HbA1c levels above 7% and having DME detected by optical coherence tomography (OCT) were included. Patients were sub grouped and the group having best corrected visual acuity (BCVA) of ≥ 0.8 according to ETDRS were followed without ocular treatment, those having BCVA of <0.8 were treated with 3 doses of intravitreal ranibizumab monthly. All patients were subjected to ophthalmologic examination monthly. All patients were consulted to Endocrinology and Metabolism Clinic to improve metabolic control. Serum cytokine levels (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1, VEGF) of all patients were analyzed in first and third months of study by ELISA. Statistical analysis of the data was performed using the SPSS 17.0 software and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A statistically significant decrease in HbA1c levels was observed after 3 months of follow-up in both groups of patients. After 3 months of follow-up of the group treated with intravitreal injections, there was a statistically significant decrease in macular thickness in all quadrants except single quadrant and no significant change was observed in macular thickness of the group without injection therapy. Changes in serum cytokine levels in both groups were not correlated with 3-month HbA1c exchange. Although the HbA1c levels decreased in the injection-treated group, there was a statistically significant increase in serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels.

Conclusion: It is possible to lower HbA1c levels by metabolic control, but metabolic control alone has limited value in the treatment of DME. The therapeutic effect of anti-VEGF treatment on DME supports the role of local inflammation in pathophysiology against systemic cytokine levels.

Keywords: diabetic macular edema; serum cytokine; VEGF; metabolic control

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Retina.....	2
2.1.1. Retinanın Topografik Anatomisi	2
2.1.2. Retinanın Histolojik Katmanları	3
2.1.3. Retinanın Kanlanması	5
2.2. Diyabetik Retinopati.....	5
2.2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Patogenez	6
2.2.3. Sınıflama	7
2.2.4. Diyabetik Retinopati Seyrini Etkileyen Faktörler.....	9
2.3. Diyabetik Makülopati.....	10
2.3.1. Diyabetik Maküla Ödemi.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇLAR.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 4.1 Grup 1 ve 2'deki hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.2 Grup 1 ve 2'deki hastaların vücut kitle indeksi(VKİ)'lerinin karşılaştırılması...	21
Tablo 4.3 Grup 1 ve 2'deki hastaların endokrin kliniğinde ilk muayene bulguları.....	21
Tablo 4.4 Grup 1'deki hastaların 1. ve 3. ay biyokimyasal parametreleri.....	22
Tablo 4.5 Grup 2'deki hastaların 1. ve 3.ay biyokimyasal parametreleri.....	23
Tablo 4.6 Grup 1'deki hastaların 1.ve 3. ay serum sitokin düzeyleri	23
Tablo 4.7 Grup 2'deki hastaların 1. ve 3. ay serum sitokin düzeyleri	23
Tablo 4.8 Grup 1'deki hastaların takiplerdeki EDGK, harf okuma ve GİB düzeyleri	24
Tablo 4.9 Grup 1'deki hastaların takiplerdeki EDGK, harf okuma ve GİB düzeyleri	24
Tablo 4.10 Grup 1'deki hastaların takiplerdeki dokuz kadran MK ölçümleri.....	25
Tablo 4.11 Grup 2'deki hastaların takiplerdeki dokuz kadran MK ölçümleri.....	25
Tablo 4.12 HbA1c ve serum sitokin değişimleri korelasyon tablosu	27

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 3.1 Makula kadran numaralandırılması	18
Şekil 4.1 Grup 1'deki hastaların HbA1c'deki değişim grafiği.....	21
Şekil 4.2 Grup 2'deki hastaların HbA1c'deki değişim grafiği.....	22
Şekil 4.3 Grup 1 ve 2'deki hastaların makula kalınlık değişimi	26



KISALTMALAR

DCCT	: Diabetes Case and Control Study
DM	: Diyabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Maküler Ödem
DR	: Diyabetik Retinopati
EDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ETDRS	: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu
FA	: Flöresein anjiografi
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-1β	: İnterlökin-1 β
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
KAMÖ	: Klinik olarak anlamlı maküla ödemi
KRB	: Kan Retina Bariyeri
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MK	: Makula Kalınlığı
NF-kB	: Nükleer Faktör-kappa B
NPDR	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
NV	: Neovaskularizasyon
NVD	: Optik Disk Neovaskularizasyonu
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VMT	: Vitreomaküler Traksiyon
WESDR	: Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetik retinopati (DR), diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabetik maküler ödem mikrovasküler değişikliklere bağlı olarak santral maküler kalınlıkta artışla seyreder. Diyabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetik retinopatiye sekonder görme kaybının en önemli sebebidir (1).

Diyabetik retinopatinin gelişimi ve progresyonunda inflamasyonun üzerinde durulmakta ve yeni tedavi yaklaşımları için moleküler mekanizmalar araştırılmaktadır. Diyabetik retinopatinin patogeneğinde retinal inflamasyonun rol oynadığı bilinmektedir. Hiperglisemiye bağlı olarak çok sayıda hücreyel yolağın aktivasyonu, diyabetik retinopati patogeneğinde rol oynar. Bu hücreyel yolakların sonucunda, oksidatif strese ve vasküler geçirgenlikte artış, inflamasyon, vasküler oklüzyon ve lokal iskemi meydana gelir. Maküler ödem tedavisinde kullanılan ve patogenezden sorumlu olduğu bilinen bir moleköl olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'ne karşı geliştirilmiş ancak etki süresinin geçici olduğu bilinen anti-VEGF moleküller bulunmaktadır. VEGF tek başına bu inflamatuvar süreci tamamen engelleyememektedir. Spesifik sitokinlere yönelik tedavilerin tek başlarına ya da VEGF ile kombine edilerek terapötik amaçlı kullanılabileceğı düşünölmektedir (2).

Diyabetik retinopatili hastalarda VEGF dışı moleküllerin de serum, aköz humör ve vitreusta upregölasyonu ve bir kısmının da retinopati şiddeti ile orantılı olarak miktarının değıştiğı gösterilmiştir. Bu bulgular diyabetik retinopatinin inflamatuvar ve anjiojenik bir durum olduğunu desteklemektedir (3).

Diyabetik maküler ödem tedavisinde fokal, grid lazer gibi daha eski tedavilerin yanı sıra günümüzde intravitreal anti-VEGF tedaviler de uygun hastalarda rutin olarak uygulanan bir tedavidir (3). Çalışmamızda diyabetik maküler ödem tespit edilen ve görme keskinliğı düzeylerine göre oküler tedavisiz takip edilen ya da intravitreal anti-VEGF tedavisi planlanan hastalarda tedaviye yanıtın metabolik kontrol ve serum sitokin düzeyleri ile korelasyonunu incelemek amaçlandı. Tüm hastalar endokrin kliniğine de yönlendirilerek mevcut tedavileri ile değeriendirildi ve kan şekeri regölasyonlarına göre tedavileri düzenlendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Retina

Retina, ora serratada 0.1 mm, ekvatorunda 0.2 mm, optik sinir yakınında 0.56 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi retina pigment epitelinden potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde sensoryal retina ora serrataya kadar uzanır ve pars plana nonpigmente siliyer epitel ile devam eder. Retina komşu pigment epitel ve altındaki skleranın şeklini alsın bile pigment epitelinde sadece iki bölgede sıkı yapışıklık gösterir. Bu bölgeler optik disk ve ora serratadır. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır.

2.1.1 Retinanın Topografik Anatomisi

Santral Retina-Maküla

Santral retina veya maküla bölgesi histolojik açıdan ganglion hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Oftalmoskopik olarak bu bölgenin tanımlanması güçtür. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea makulayı oluşturmaktadır. Santral alanın periferik retinadan farkı bu bölgede ganglion hücre tabakasının birkaç katlı olmasıdır. Temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde makulanın çapı 5.5 mm'dir.

Fovea: Optik sinir başı merkezinden 4.0 mm temporal ve 0.8 mm aşağısındaki yaklaşık 1.5 mm çaplı alandır. Foveada ortalama retina kalınlığı 0.25 mm'dir ki bu kabaca komşu arka kutup retina kalınlığının yarısıdır. Foveada sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. Foveanın santral 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur. Fovea kenarı biyomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklinde refle olarak gözlenir.

Foveola: 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrilir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mm genişliğindeki avasküler zonun oluştururlar. Foveola merkezine umbo ismi verilmektedir ve en keskin görmeyi bu bölge sağlar.

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin artış ile karakterizedir.

Perifovea: Maküla bölgesi periferik zonudur, parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Fovea merkezinden 2.75 mm mesafeye uzanır ki burada ganglion hücre tabakası diğer periferik retinada olduğu gibi tek nukleuslu tabaka halindedir.

Periferik Retina

Maküla dışındaki retina birkaç genel alana bölünebilir. Ekvator çevresindeki retina, ekvatoryal retina; bu alanın önündeki retina ön veya çevresel (periferik) retina olarak adlandırılır. Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça inceliyor ve pars plana nonpigmente siliyer epitelle devam eder.

Ora Serrata: Periferik retinanın en uç kısmında, retina ve pars plana arasındaki alan ise ora serrata'dır. Ora serrata nazalde 0.7-0.8 mm, temporalde 2.1mm genişliğindedir. Ora serrata ismi bu zonun dişli görünümünü nedeni ile verilmiştir. Nazal oralimbusun 6 mm, temporal ora ise 7 mm arkasındadır. Rektus kasları insersiyon yerleri ora yakınındadır, sadece üst rektus kası insersiyonu limbusun 7.0-7.7 mm gerisinde olup sıklıkla ora arkasında kalır.

Ekvator: Perifovea ile ora serrata arasında yer alan yaklaşık 3 mm genişliğindeki bölgedir. Ekvator, ora serratanın 6-8 mm arkasındadır ve makula ekvatorun 18-20 mm arkasında yer alır. Vorteks venleri ekvatorunda saat 1,5,7 ve 11 hizasında konumlanmıştır.

Pars Plana: Siliyer cisim pars plikata ve pars plana olmak üzere iki kısımdan oluşur. Pars plikata siliyaris iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2.5 mm'lik kısımdır. Pars plana siliyer cismin pars plikatası ile ora serratanın arasında bulunur. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde yaklaşık 4.5 mm genişliktedir (4,6).

2.1.2 Retinanın Histolojik Katmanları

Dıştan içe doğru şu tabakalardan oluşur:

Koni ve basıl tabakası: Görme reseptörleri olan bu hücreler modifiye nöronlardır. Her iki hücrenin de dış ve iç segment olmak üzere iki segmentleri vardır. Fizyolojik olarak

dentrit fonksiyonu yapan dış segmentleri ışığa duyarlıdır. Retina üzerine düşen ışınların fotoreseptörlere ulaşabilmesi için retina kalınlığınca tüm katları aşması gerekir. Kon ve rod hücrelerindeki ışığa duyarlı moleküller A vitamininden elde edilirler ve opsin olarak bilinen bir apoproteine bağlıdırlar. Rod hücrelerinde sonuçta oluşan molekül rodopsin olarak adlandırılır. Kon hücreleri seçici olarak kırmızı, yeşil ve mavi ışıklara duyarlık sağlayan 3 farklı opsin içerir ve bu moleküller fotoreseptörlerin dış kısmında bulunurlar.

Dış limitan membran (DLM): Komşu fotoreseptörlerin ve Müller hücrelerinin bağlantı yerleri ile oluşur. Fibröz ve Protoplazmikastrositler ve mikroglialar gibi diğer glial elemanlar ile beraberdir ve bundan dolayı gerçek bir membran değildir. Periferik retinada DLM, ora serratadaki pigment epiteli ile birleşir. Oldukça gözenekli bir yapıya sahiptir.

Dış nükleer tabaka (DNT): Koni ve basil hücrelerinin nükleuslarından oluşur.

Dış pleksiform tabaka (DPT): Fotoreseptör sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arasındaki bağlantılardan oluşur. DPT, maküler bölgede daha kalındır ve daha fazla lif içerir çünkü rodların ve konların aksonları foveadan ayrılırken daha uzun ve oblik olurlar. Bu bölgedeki DPT Henle lif tabakası olarak bilinir.

İç nükleer tabaka (İNT): Bipolar nöronlar, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve Müller hücrelerinin nükleuslarını içerir. Dış bölümünde horizontal, ortada bipolar, içte amakrin hücrelerin nükleusları bulunur.

İç pleksiform tabaka (İPT): Bipolar ve amakrin hücrelerinin aksonları ve ganglion hücrelerinin dentritleri arasındaki sinaptik alandır.

Ganglion hücre tabakası (GHT): Multipolar nöron tabakasıdır. Retinanın iç yüzeyinde uzanan ganglion hücre gövdelerinden oluşur.

Sinir lif tabakası (SLT): Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur. Normalde bu aksonlar optik sinirin lamina kribrozasından geçene kadar miyelinsizdir.

İç limitan membran (ILM): Müller hücreleri ile korpus vitreumu ayıran bazal membrandır. Müller hücrelerinin ayaksı plakları ve bazal laminaya bağlantıları ile oluşur. DLM gibi, gerçek bir membran değildir (5,6).

2.1.3 Retinanın Kanlanması

Santral retinal arter göze girer ve retinanın her kadranına kan sağlayacak şekilde 4 dala ayrılır. Bu dallar retinanın içine yerleşmişlerdir ve birbiri ardına daha küçük dallara ayrılır. Bazen koroidal dolaşımdan veya siliyer arterden köken alan bir silyoretinal arter, optik sinir ile maküla arasındaki iç retinanın bir kısmının kanlanmasını sağlar. Doku düzeyinde, retina kanlanması iki tabakalı kapiller damarlar ile sağlanır; yüzeysel olan damarlar ganglion hücreleri ve sinir lifi tabakasını, daha derin olanlar da iç hücre tabakasını destekler. İç hücresel tabakanın dış kısmından retina pigment epiteline kadar uzanan dış retinanın metabolik ihtiyaçları; silyer arter kökenli koroidal arterlerin kapiller sistemi olan koryokapillaris tarafından karşılanır. Retinal damarların desteği ile koroidden difüzyon arasındaki sınır, topografik yerleşim ve var olan ışık miktarına göre değişir. Kapillerler dahil retinanın damar yapısı, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar sayesinde kan retina bariyeri işlevi görür. Kapillerlerden toplanan kan, daha sonra santral retina veni oluşturan retinal dal venlerine boşalır (4).

2.2 Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati , hiperglisemi sonucu oluşan, retinanın kapiller, arteriol ve venüllerini tutan spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropatidir. Diyabet bir çoklu sistem hastalığı, DR de çok faktörlü bir retinopatidir (7).

2.2.1 Epidemiyoloji

Diyabetik hasta popülasyonu dünyada 200 milyonun, ülkemizde 9 milyonun üzerindedir (7). Diyabet hastalarının %35'inde herhangi bir evrede DR, %7.5'inde DMÖ, %7.2'sinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) mevcuttur (8). Tüm diyabetik retinopati tiplerinin prevalansı diyabet süresi ve hasta yaşı ile birlikte artmaktadır.

Diyabetik retinopati 10 yaşından küçük çocuklarda diyabetin süresi ne olursa olsun nadirdir. Retinopati geliştirme riski puberte çağından sonra artar (5). Tip 1 DM'li hastalarda DR'ye bağlı komplikasyonlar daha sık görülür. Tip 2 DM'li hastalarda da uzun süreli hastalıkta komplikasyon kaçınılmaz hale gelmektedir (9).

Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması'nda (WESDR) Tip 1 ve Tip 2 DM'de DR prevalansının DM süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yirmi yıllık DM sonrası Tip 1 DM'lilerin % 99'u ve Tip 2 DM'lilerin %60'ı belli derecede DR'ye

sahip olur. Tip 1 DM'li ve 30 yaş öncesi DM başlayan hastalardaki körlüğün % 86 sebebini, daha geç yaşta DM başlayan yasal körlük nedenlerinden üçte birini DR oluşturur (10). DMÖ insidansı DR'nin ağırlığına göre %3-71 arasında değişmektedir (11). WESDR'ye göre on yıllık DMÖ prevalansı Tip 1 DM'lilerde %20, insülin kullanan Tip 2 DM'lilerde ise %25'tir (12). WESDR'ye göre 20 yıldan uzun süreli Tip 1 ve 2 DM hastalarında DMÖ prevalansı sırasıyla %28 ve 29 olarak bulunmuştur (13). Aynı çalışma grubu TİP 1 DM'li hastalarda yirmi yıllık kümülatif prevalansı %29 olarak bildirmişlerdir (14).

2.2.2 Patogenez

Diyabetik retinopati gelişiminde majör mekanizma uzun süreli hiperglisemiye bağlı retina toksisitesidir. DR esas olarak bir mikroanjiopatidir; iki temel değişiklik vasküler permeabilitenin artması ve mikrovasküler oklüzyondur. Vasküler permeabilite artışı lokal/yaygın ödeme, mikrovasküler oklüzyon ise retinal iskemiye, daha ileri dönemde yeni damar oluşumlarına yol açar. Bunların yaygınlığı ve ağırlığı diyabetik retinopatinin evresini belirler. Spesifik retinal kapiller değişiklikler arasında kapiller oklüzyon ve retinal nonperfüzyona gidişe ön ayak olan bazal membran kalınlaşması ve selektif perisit kaybı ile serum sızıntısı ve dolayısı ile retina ödemine yol açan endotelyal bariyer fonksiyonunun bozulması yer alır. Hiperglisemi toksik ve reaktif metabolitler açığa çıkararak veya intraselüler sinyalizasyon yollarında değişikliklerle vasküler disfonksiyona yol açar. Sürecin gelişiminde rol oynadığı düşünülen metabolik yollardan başlıcaları şunlardır:

Polyol (aldoz redüktaz) yolu: İntraselüler glukoz konsantrasyonu hiperglisemik seviyelere ulaştığında bu yol aktive olur. Aldoz redüktaz enzimi nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADPH) kullanarak glukozu sorbitole redükte eder. Sorbitol ise NAD kofaktörü ile sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza okside olur. İntraselüler sorbitol birikiminin mikrovasküler hasara yol açtığı düşünülmekle beraber, NADH/NAD oranındaki artış nedeni ile enzim aktivitelerinin etkilenecek komplikasyonların gelişmesi de muhtemeldir.

İlerlemiş glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation Endproducts, AGE): Glukozun proteinlerin amino grupları ile nonenzimatik glikasyonu ürünlerine genel olarak AGE adı verilir. AGE ürünleri proteinlerin yapısını ve fonksiyonlarını bozarlar, transmembran reseptörlere bağlanarak hücre sinyalizasyonunda değişiklikler yoluyla da hücre fonksiyonlarında değişikliklere yol açabilirler. AGE-AGE'ye spesifik reseptör

kompleksi oksidatif stres, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin hiperekspressyonu ile de ilişkilendirilmektedir.

Oksidatif Stres: Oksidatif stres serbest radikal üretiminin artması ya da klirensinin azalması sonucu oluşur. Diyabette reaktif oksijen türevlerinin (Reactive Oxygen Species, ROS) üretimine glukoz otooksidasyonu, polyol yolunun aşırı aktivasyonu, protein glikasyonunda artış neden olabilir. ROS, aldoz redüktazı ve PKC'yi aktive edebilir, AGE üretimi ve diaçilgliserol (DAG) oluşumunu arttırabilir.

Protein Kinaz C (PKC) aktivasyonu: Diyabette glikolizisteki artış DAG sentezini arttırır. DAG ise PKC'nin özellikle de PKC-B isoformunun endojen başlıca aktivatörüdür. Glukozla indüklenmiş PKC aktivasyonu mitojenle aktive (mitogen activated protein, MAP) kinaz stimülasyonu yoluyla indirekt olarak fibronektin, tip 4 kollajen, nitrik oksit sentaz gibi proteinleri kodlayarak direkt olarak gen ekspresyonunu regüle eder. Büyüme faktörleri, vasküler permeabilite ile ilişkili faktörler de gen transkripsiyonu seviyesinde PKC ile regüle olurlar. DAG ve PKC permeabilitede artış, endotelial hücre aktivasyonu, kan akımı, lökosit adezyonu ve büyüme faktörleri sinyalizasyonunu olumsuz etkileyebilen önemli intrasellüler sinyalizasyon molekülleridir. Bu nedenle aşırı PKC aktivasyonu mikrovasküler iskemi, geçirgenliğin artması ve anjiogenez triadının temelinde yer alır.

Vazoproliferatif Faktörler: Retinanın kendisinden, retinal damarlardan ve retina pigment epitelinden salınan vazoproliferatif faktörlerin neovaskülarizasyona yol açtığı düşünülmektedir. Hayvan modellerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) miktarının neovaskülarizasyon (NV) gelişimi ve gerilemesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Anjiyogenez kompleks bir durum olup pek çok farklı sitokinler ve büyüme faktörleri diyabetik retinopati gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Sitokinlerin serum, aköz humor ve vitreus konsantrasyonları ile diyabetik retinopati şiddeti ilişkilendirilmiştir.

Plateletler ve Kan Viskozitesi: Diyabet platelet fonksiyonunda anormalliklerle beraberdir. Platelet anormallikleri ve kan viskozite değişikliklerinin fokal kapiller oklüzyon ve fokal iskemik retinal alanlar neticesinde diyabetik retinopatinin gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (15).

2.2.3 Sınıflama

Diyabetik retinopati proliferatif olmayan (nonproliferatif diyabetik retinopati, NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere iki grupta değerlendirilir.

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

İlk bulgusu mikroanevrizmalardır. Yuvarlak şekilli hemorajiler, mum alevi şeklinde hemorajiler, sert eksudalar mikroanevrizmalara eşlik eden diğer bulgulardır. Mevcut lezyonların ağırlığına göre NPDR; hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere dört alt grupta değerlendirilir.

Hafif NPDR: Retinopatinin başlangıç dönemidir. Mikroanevrizmalar, ufak yuvarlak hemorajiler oftalmoskopik olarak görülen ilk bulgulardır. Yumuşak eksudalara ve venöz değişikliklere çok az sayıda rastlanır. Hafif NPDR'lı gözlerin %15'inde 5 yıl içinde PDR gelişme riski vardır.

Orta NPDR: Çok daha geniş retina yüzeyinde mikroanevrizmalar, kanamalar (yuvarlak ve mum şeklinde), venöz boncuklanmalar, yumuşak eksudalar vardır. İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA), bir kadrandan fazla alanda görülmez. Bu gözlerin %33'ünde 5 yıl içerisinde PDR gelişmektedir.

Ağır NPDR: Tüm retina yüzeyinde ağır kanamalar, yumuşak eksudalar, çok belirgin venöz değişikliklerle karakterizedir. Bu evre Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu (ETDRS) tarafından tanımlanan 4-2-1 kuralı ile tanınabilir. 4 kadranda ciddi retina kanamaları veya 2 kadranda venöz boncuklanma veya en az 1 kadranda İRMA izlenmesi, ciddi NPDR evresine gelindiğinin göstergesidir. ETDRS sonuçlarına göre ağır NPDR'ın 1 yıl içinde %15, 5 yıl içinde yaklaşık %50 oranında yüksek risk PDR'a ilerleme ihtimali vardır.

Çok Ağır NPDR: Neovaskülarizasyon gelişmesinden bir önceki evredir. Klinik görünüm olarak ağır NPDR gibidir ancak lezyonlar çok daha fazla sayıdadır, bu gözlerin %75'inde 1 yıl içinde PDR gelişme riski vardır. Bir başka sınıflamada hafiften ortaya kadar olan NPDR 'Background retinopati', ağır ve çok ağır NPDR ise 'preproliferatif retinopati' olarak isimlendirilir. Preproliferatif retinopati fluorescein anjiyografide (FA) artmış iskemi ile karakterizedir (16).

Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

Ağır NPDR'de görülen intraretinal vasküler anomaliler, venöz boncuklanmalar proliferasyonun bir belirtisi olarak kabul edilebilir ancak PDR tanısının konulabilmesi için

retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumunun ve birlikte fibröz doku çoğalmasının görülmesi şarttır.

Neovasküler doku venöz endotelin proliferasyonu ile başlar ve retina ile iç limitan membran arasında ilerler ve gelişme sürecinde internal limitan membranı delerek vitreus boşluğuna doğru ilerler. Retina yüzeyinde gelişen damarların aksine optik disk üzerinde gelişen damarlar, optik disk üzerinde internal limitan membranın olmaması nedeniyle çok daha kısa sürede vitreus boşluğuna ilerler. PDR klinik olarak iki dönemde değerlendirilir.

Erken PDR: Retina yüzeyinde NV'lar ve bunlardan kaynaklanan preretinal hemorajilerle karakterizedir. FA'de geniş iskemik sahalar ve bu bölgelere komşu olarak gelişen NV'lara bağlı hiperfloresan bölgeler vardır.

Yüksek Riskli PDR: Retina yüzeyindeki NV'lar vitreusa doğru kabarmıştır. Beraberindeki fibröz doku belirgin olarak görülür. Optik disk neovaskülarizasyonuna (NVD), ufak traksiyon dekolmanları, ağır preretinal hemorajiler ve vitreus hemorajileri eşlik eder. FA'de geniş iskemik alanlara eşlik eden retina ve optik diskteki NV'ların ve bunları saran fibröz dokuların boyanmasına bağlı hiperfloresan alanlar görülür.

İleri Evre PDR: Epiretinal membran, traksiyonel retina dekolmanı, persistan vitreus hemorajisi, iriste neovaskülarizasyon, neovasküler glokom ve diyabetik optik nöropati görülür (17).

2.2.4 Diyabetik Retinopati Seyrini Etkileyen Faktörler

Lokal Faktörler

- 3 diyoptriden yüksek miyopide retinopati yavaşlar.
- Göz içi tansiyon yükseldikçe retinopati yavaşlar.
- Retinada skar mevcudiyeti retinopatiyi yavaşlatır.
- Arter akımında düşme retinopatiyi yavaşlatır.
- Retinal ven tıkanmaları retinopatiyi hızlandırır.
- Vitreusun decole olması retinopati ve maküla ödemi gidişini yavaşlatır.

Sistemik Faktörler

- Konvansiyonel kan şekeri regülasyonu ile günde 3 enjeksiyon ya da insülin infüzyon pompaları kullanılan sıkı kontrol grubunu karşılaştıran Diabetes Case and Control

Study Group (DCCT)'un çalışmasında sıkı kontrol grubunda 1 yıldan sonra retinopati gelişimi azalmıştır. HbA1c'deki her %10 düşüş, retinopati gelişimini %25-40 azaltmıştır. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) insülin tedavisi uygulananlarda fotokoagülasyon uygulama ihtiyacının %25 azaldığını bildirmiştir.

- Hipertansiyon diyabetik retinopatiyi hızlandırır.
- Serum kolesterol seviyesi sert eksudaların oluşumunu artırır ve makülada fibrozis gelişimi hızlanır. Serum trigliserit seviyesinin yükselmesi maküla ödemi riskini artırır ve PDR safhasına geçişi hızlandırır.
- Hamilelik diyabetik retinopatiyi hızlandırır.
- Anemi, renal yetersizlik ve eklem hastalıkları gibi nöropatiler diyabetik retinopatiyi hızlandırır (18).

2.3 Diyabetik Makülopati

Diyabetik retinopatinin her evresinde gözlenebilir. Tipik olarak fovea çevresine yerleşmiş sert eksudalar, ufak retina içi hemorajiler ve ödemle kendini gösterir. Maküla ödemi ve iskemik makülopati olmak üzere 2 farklı antiteyi içerir. Ödemli ve iskemik tip makülopatinin ayırıcı tanısı FA ile yapılabilir.

2.3.1 Diyabetik Maküla Ödemi

Diyabetik maküla ödemi, makülada retinal ödemle karakterize olup, DR'nin sık görülen bir klinik bulgusudur. DR'nin evresi ve diyabetin süresi ile ilişkili olmakla beraber hastalığın herhangi bir evresinde görülebilir. DMÖ'li hastaların yaklaşık yarısında 2 yıl içinde görme keskinliğinde 2 sıra azalma meydana gelmektedir. DMÖ, DR'li hastalarda görme azalmasının önemli bir sebebi olup, patogenezi anlamak tedavi ve korunma yollarını bilmek açısından önem taşımaktadır.

Sınıflama

DMÖ'nin 3 farklı klinik şekli vardır.

Fokal ödem: Maküla merkez olmak üzere bir disk çapında (1500 mikron) alanda herhangi bir retina kalınlaşmasının veya sert eksüdanın varlığı fokal ödem olarak tanımlanır. Mikroanevrizma ve dilate kapillerlerden olan sızıntılar maküla bölgesinde ödemin oluşmasına yol açar. Sıvı komponentlerin rezorbe olması ve serum içindeki lipid ve lipoprotein türevlerinin İPT ve DPT'da çökmesi ile sert eksudalar oluşur.

Klinik uygulamada fokal ödemin ağırlık derecesini belirlemek ve tedavi şemasını daha standart yapabilmek için ‘The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group’ (ETDRS) klinik olarak anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) terimini tanımlamıştır:

- Maküla merkezinden 500 µm mesafe içinde yerleşik retina ödemi,
- Maküla merkezinde veya 500 µm mesafe içinde sert eksüda varlığı ile beraber bitişik retinada kalınlaşma,
- Maküla merkezinden itibaren 1 disk çapı genişlikte alan içinde yerleşmiş 1 disk alanından daha geniş kalınlaşma zonu bulunmasıdır.

Diffüz Maküla Ödemi: Maküla merkezini de içine alan 2 veya daha fazla disk çapındaki retina kalınlaşmalarıdır. Diffüz ödemde sert eksüda birikintileri nadiren oluşur. Makülada çoğu kez kistoid değişiklikler oluşur.

Mikst Tip Maküla Ödemi: Fokal ve diffüz maküla ödeminin bir arada görülmesidir (19). Ayrıca çeşitli çalışmalarda OKT yardımıyla maküler morfolojik değişiklikler tanımlanarak DMÖ sınıflamasına gidilmiştir. Diffüz retinal kalınlaşma, kistoid maküler ödem, posterior hyaloid traksiyonu, seröz retinal dekolman, traksiyonel retinal dekolman gibi tanımlamalar yapılmış ancak ortak bir karara varılamamıştır (20).

Patofizyoloji

DMÖ patogenezinde yer aldığı düşünülen pek çok fizyolojik mekanizma vardır. Bu süreç anjiojenik, inflamatuvar ve oksidatif stres yollarının öncü olduğu bir dizi yolakla ilişkilendirilmektedir. DMÖ gelişimi sırasında artmış kan glukozuna bağlı olaylar neticesinde endotel hasarı, lökosit fonksiyonlarında değişme, retinal kan damarlarında morfolojik değişiklikler ve kapiller bazal membranda kalınlaşma meydana gelir.

Patogeneizde yol oynayan başlıca etkenler; makrovasküler faktörler, mikrovasküler faktörler, büyüme faktörleri, inflamasyon ve inflamatuvar araçlar ve oksidatif streştir.

Makrovasküler faktörler: Maküler ödemde sıvı dış retinal katmanlar ve Henle tabakasında birikir (21). Sıvının dokular ve vasküler yatak arasındaki değişimi Starling’in 19. yy sonlarında tanımladığı hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki denge ile açıklanabilir. Özellikle kan-retina bariyerini (KRB) içeren vasküler bütünlükteki bozulma protein ve non-protein solütlerin retinal dokuya transferi ile artan onkotik basınçla sonuçlanır. Sistemik hipertansiyon ve bozulmuş otoregülasyon mekanizmaları da kapiller

hipertansiyon ve KRB'nin bozulmasına katkıda bulunur (22). Artmış oksijen basıncı, kompensatuar vazokonstriksiyon ile maküler ödemin azalmasına neden olur. Diyabette ise azalmış oksijen reaktivitesi mevcuttur (23). Kan akış gerilimindeki (Shear stres) artış zamanla endotel hasarına ve nitrik oksit salınımında artışa neden olur. Sonuçta endotel hücreleri tarafından ekstraselüler matriks (ESM) üretimi artışı ve kapiller bazal membran kalınlaşması ile perisit kaybı meydana gelir (24). Hiperglisemik ortamda bazal membranda kalınlaşma kapiller perfüzyonu bozar, perisit kaybı da arteriollerin otoregülasyonun da bozulma ile sonuçlanır (25).

Mikrovasküler Faktörler: Sağlıklı endotel vasküler tonusu ve yapıyı sağlamada ve damar duvarına platelet ve lökosit adezyonunu önlemede önemli bir role sahiptir (26). Endotel hücreleri vazokonstriktör ve vazodilatatör mediatörler üretir ve inflamasyonun düzenlenmesinde görevlidir (27). Endotel disfonksiyonu ya da mevcut endotel hücrelerinin kaybı, interselüler bağlantıları zayıflatır ve monosit, lökosit adezyonu ile kapiller tromboza neden olur (28). Hiperglisemi endotelial progenitör hücre sayısını azaltarak, hasarlı damarların tamirini de etkiler.

Retinal kapillerlerde bulunan iç kan retina bariyeri (KRB), claudin, okludin, zonula okludin gibi sıkı bağlantılara sahip endotel hücreleri sayesinde efektif bir ozmotik gradient oluşturur. Dış KRB ise retina pigment hücreleri (RPE) tarafından oluşturulur. DR'nin gelişimi sırasında KRB'ndeki değişiklikler DMÖ ile sonuçlanır.

Perisitler, retinal kapiller perfüzyon, endotelial hücre proliferasyonu, damar stabilizasyonu ve kapiller kan akımında önemli hücresel komponentlerdir (29). Retinal perisit kaybı, DR'nin erken bir işareti olup mikroanevrizma oluşumu ile sonuçlanır (30). Bazal membranlar, yapısal desteğin yanı sıra vasküler permeabilite, hücresel adezyon, proliferasyon ve gen ekspresyonunda görevlidir (31). Diyabette ESM'in artmış birikimi ile bazal membran kalınlığında artış ve fonksiyonunda değişiklikler görülür.

Büyüme Faktörleri: Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotelial hücre migrasyonu, proliferasyonu ve devamlılığı ile angiogeneze aracılık eden ve vasküler geçirgenlik faktörü olarak bilinen peptid yapıda büyüme faktörüdür. VEGF, fizyolojik koşullarda embriyogenez, yara iyileşmesi ve inflamasyonda görevli iken, patolojik durumlarda tümör büyümesi, kardiyak hastalıklar, artrit ve DR, senil maküler dejeneresans (SMD) ve retinal vasküler oklüzyon (RVO) gibi oküler hastalıklarda rol oynar. VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörü (PIGF)

'den oluşmaktadır (32). VEGF-A, bu aile içinde üzerinde en çok çalışılan olup en az dokuz farklı izoform içinde VEGF-A165 oküler hastalık patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır (33).

VEGF etkilerine hücre zarı bağlı tirozin kinaz reseptörü olan VEGFR-1 ve VEGFR-2 aracılık eder (34). VEGF ve reseptör buluşması ise her ikisi de vasküler geçirgenliği arttıran muhtemel iki mekanizma olan mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) ve kalsiyum kanalı yolunu aktive eder (35).

VEGF, kemotaksiyi ve lökosit adezyonunu arttıran proinflamatuvar özelliklere sahiptir. İntrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunu uyararak inflamatuvar yolağı da aktive eder (36). Endotelde vezikülo-vakuoler organel (VVO) oluşumunu uyararak da kan damarlarında çözünebilir makromolekül geçişini sağlayan transsitotik bir yolak oluşturur (37). Okludin fosforilasyonu ve ZO-1'in tirozin fosforilasyonunu uyararak hücresel sıkı bağlantıların hızlı posttranslasyonel modifikasyonuna neden olarak hücresel sıkı bağlantıların sayısını da değiştirebilir (38). VEGF-165 ve platelet aktive edici faktör (PAF), aktin iskeleti ile etkileşimde olan vasküler endotelyal kaderin (VE-kaderin)'de hızlı ve geçici bir fosforilasyonu uyararak endotelyal bağlantı proteinlerinde dezorganizasyona, ayrılmaya ve boşluklar vasıtasıyla geçirgenlikte artışa bu sayede iç KRB'nin fonksiyonunun bozulmasına neden olur (39,40,41).

İlk olarak plasentada keşfedilen ve VEGF ailesinin bir üyesi olan PIGF, etkilerini daha çok VEGFR-1 aracılığı ile gerçekleştirir (42). Hipoksi ve insülin PIGF upregülasyonunu uyarır. Hipoksik koşullarda PIGF ve VEGFR-1 upregülasyonu RPE bariyerinde değişikliklerle sonuçlanır (43).

Hepatosit büyüme faktörü (HGF), vasküler geçirgenlikte rol oynayan, yüksek mitojenik özellikte endotele spesifik bir büyüme faktörüdür. Retinal anjiyogeneze aracılık eder, VEGF ekspresyonunu uyarır ve PKC'yi aktive eder (44). Klaudin, okludin, hücresel adezyon molekülleri (CAM) ve kaderin ekspresyonunu azaltarak da endotelyal hücre ayrışmasına ve vasküler sızıntıya sebep olur. Hipoksik koşullarda PIGF gibi upregülasyonu uyarılır (45).

İnflamasyon: İnflamasyon primer retinal dejenerasyonlar, insülin direnci ve diyabet gibi pek çok hastalığın önemli bir bileşenidir (46). Kronik inflamasyon, artmış

vasküler permeabilite, ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, sitokin ve kemokin ekspresyonu, doku hasarı ve neovaskülarizasyon ile karakterizedir (47). Stres sırasında mikroglialar aktive olarak proinflamatuvar sitokinler salgılar ve aktif bir morfoloji edinirler (48,49). Aktif mikroglia, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi adezyon molekülü ekspresyonunu uyaran, böylelikle endotelde nötrofil lökostazını tetikleyen ve inflamatuvar makrofajların ekstrasvazasyonunu sağlayan kemokinleri üretir (50). Ayrıca, artmış kompleman ve azalmış kompleman inhibitör ve akut faz reaktan seviyeleri nekrotik ve apoptotik nöronların fagositik temizlenişi hakkında ipucu vermektedir (51,52,53). Damarları ve nöral dokuyu içeren inflamasyonun erken deneysel retinopatide ve insan retinopatisinde meydana geldiği ve bunun bağışıklığın hücresel ve humoral elemanlarını içerdiği ile ilgili kanıtlar vardır (48,49,54,51,55,56).

Retinal hücrelerin stres ile başa çıkmasını sağlayan fizyolojik tamir mekanizmaları VEGF, interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)'i içeren çok sayıda büyüme faktörü ve sitokini kapsar. Retinopati gelişiminde rol aldığı düşünülen bu proteinler, aynı zamanda retinal hücre yaşamı için gerekli nörotrofik fonksiyonları da sağlarlar. Diyabete bağlı olarak bu büyüme faktörlerinin artışı ve eşzamanlı kan-retina bariyeri değişimi inflamatuvar cevapları uyarmak sureti ile yaşamsal dengeyi sağlamak üzere bir girişim olabilir. Kısa vadede artmış sitokin/kemokin ekspresyonu nöronal fonksiyon devamlılığını sağlayabilir ancak zamanla progresif vasküler hasar, neovaskülarizasyon ve maküler ödem ile sonuçlanır. Bu durum vasküler ve nöronal hasarı devam ettirir ve klinik diyabetik retinopati bulgularını doruğa çıkarır. Normal inflamatuvar cevap doku hasarını sınırlamak ile görevli iken, diyabet dokuların hasara karşı uygun cevabını ve iyileşmesini sınırlayabilir. Doku hasarını en aza indirmek için retinadaki bu hasar-tamir mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir (57). İnsülin direnci hipergliseminin başlangıcından önce varolan proinflamatuvar bir durumdur (58).

Retina yüksek metabolik aktiviteye sahip bir dokudur. ATP, Na-K ATPaz, makromolekül sentezi gibi normal anabolik olaylar, glukozun kontrollü alımına bağlıdır. İnflamasyon, anabolik süreç ile ters etki gösteren ve aşırı hücresel besin alımını engelleyen adaptif bir mekanizma olarak katabolik süreci tetikler. Sistemik inflamasyon klinik diyabetin başlangıcı ile artar ve retinopati, nefropati gibi komplikasyonlara neden olur (59). Diyabetik retinopati, inflamasyonun rolü bilinmeden önce de diyabetik retinit olarak adlandırılmıştır (60).

Lökositler vasküler endotele yapışma ve toksik süperoksit radikalleri ve proteolitik enzimleri salgılama kapasitesine sahiptirler (61). Lökostaz vasküler permeabilityi doğrudan arttırabildiği gibi serbest radikaller enzim ve sitokinler ile endotel hücreleri hasarlanabilir.

İnflamasyon okludin fosforilasyonu ile de vasküler permeabilityi arttırabilir. Preklinik ve klinik modeller göstermiştir ki hiperglisemik ortamda lökositler daha çabuk aktive olabilir, endotel hücrelerine daha sıkı yapışabilir ve bu yolla distal kapiller nonperfüzyona yol açabilir (61,62).

Tedavi

Diyabetik maküla ödeminde öncelikle kan şekeri, kan basıncı, kan lipitleri ve vücut kitle indeksinin kontrol altında tutulmasının yanında tedavi alternatifleri olarak farklı yöntemler kullanılır. DM’de kötü glisemik kontrol ve hatta geçici hiperglisemi atakları endojen vazoreperatör sistemlerin bozulmasına ve progenitör hücre, kök hücreler, mononükleer ve immün hücreleri içeren çeşitli hücrelerde epigenetik değişikliklere neden olarak ‘vasküler glisemik, hiperglisemik ya da metabolik hafıza’ adı verilen duruma neden olabilir. Glisemik kontrol sağlansa bile eski glisemik kontrolün kötü olmasının tedaviye yanıt olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (63). Tedavi alternatiflerini gruplandırmak mümkündür.

Lazer: ETDRS çalışması KAMÖ bulunan gözlerin kontrol grubundaki gözlerle kıyaslandığında fokal argon lazer fotokoagülasyondan faydalandığını göstermiştir. Fokal ve grid lazer DMÖ tedavisinde şu an etkinliği uzun dönemde kanıtlanmış tek tedavidir. Hafif ve orta şiddette NPDR’si olan hastalarda, kaçak olan mikroanevrizmalara fokal lazer tedavisi ve diffüz maküler ödemde anjiografide İRMA’lardan olan kaçaklara, kapiller yaktan olan kaçaklara ve maküla santralinin iki disk çapı içine FAZ’ın dışındaki non-perfüze alanlara grid lazer tedavisi önerilmektedir.

Anti VEGF uygulamaları: Klinik çalışmalar anti VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonunun koroid neovaskülarizasyonu, maküler ödem, PDR ve neovasküler glokomu içeren anti anjiyojenik patolojilerin tedavisinde faydalı olduğunu göstermiştir (64-67). Diyabetik maküler ödemle sonuçlanan kan-retina bariyeri yıkımı, vasküler geçirgenlik artışı gibi etkilerinden ötürü VEGF, DMÖ tedavisinde ön planda tutulmaktadır. Anti VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonu PDR’de yeni damarların gerilemesine, maküler

ödem tedavisinde vasküler geçirgenliğin azalmasına katkıda bulunur (68,69). DMÖ'lü hastalarda anti VEGF ilaçların etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır (69-72).

VEGF vücut için önemli ve faydalı etkilere sahiptir. Bu yüzden, anti VEGF ilacın göze maksimum (maksimum lokal etki) etki edeceği minimum sistemik etkiye yol açacağı düşünülen introoküler uygulama tercih edilir. Göz hastalıkları için kullanılan dozun çok küçük olmasına rağmen sistemik dolaşıma katılması mümkündür. Teorik olarak bu, yetişkinlerde kalp krizi ve inme yeni doğanlarda ve çocuklarda büyüme ve gelişme üzerinde olumsuz etkilere neden olur. Bu nedenle anti VEGF ilaçlar hamilelikte mutlak kontraendikedir (73). Anti VEGF ilaçlar dolaşıma karışarak sistemik VEGF düzeylerini azaltabilir. Enjeksiyon yapılmayan göze olan dolaylı etkileri bu ajanların sistemik etkilerine kanıt niteliğindedir (66). Bu nedenle sistemik güvenlik profili göz önünde tutulmalıdır (74).

- a) Ranibizumab: Rekombinant insan antikor fragmanıdır ve VEGF-A'nın tüm izoformları üzerine etkilidir.
- b) Pegaptanib: VEGF165'e yüksek afinitesi ve özgüllüğü olan RNA oligonükleotid ligandıdır. VEGF165 ve diğer VEGF moleküllerinin heparin bağlayıcı kısmına bağlanır ve VEGF reseptörlerine bağlanmasını engeller.
- c) Bevacizumab: Tam uzunlukta rekombinant insan antikorudur. Tüm VEGF-A izoformlarına karşı aktiftir. Ranibizumabdan farklı olarak sadece Fab kısmını değil tamamını içermesi nedeni ile vitreus yarı ömrü daha uzundur.
- d) Aflibercept: Tüm VEGF proteinlerini bloke ettiği için gözün VEGF tuzağı olarak bilinir. VEGF reseptörlerinin hücre dışı kısımlarına benzeyen füzyon proteindir.

Steroidler: Kortikosteroidler hücre membranından araşidonik asit salınımını bloke eder ve prostaglandin sentezini azaltır, lökosit migrasyonunu, TNF- α ve VEGF gibi proinflamatuvar sitokinlerin serbestleşmesini inhibe ederler.

- a) İntravitreal veya perioküler enjeksiyonlar (Triamsinolon asetonid)
- b) İntravitreal yavaş salınım platformları (Fluosinolon asetonid, triamsinolon asetonid, deksametazon)

Cerrahi tedavi: Vitreomaküler traksiyon (VMT) ve vitreusun kendisi de maküler ödeme neden olabilir. Arka hyaloid çekintisi ve diffüz DMÖ var ise vitrektomi ve arka hyaloidin ayrılması da faydalı olabilir.

Kombine tedavi: Dirençli olgular klinisyenleri daha etkin tedaviler üretmeye yönlendirmiştir. Kombine tedavilerin kullanımı böylelikle gündeme gelmiştir. Mevcut yöntemlerin etkisini artırmak ve yan etkilerini en aza indirmek için kombine tedaviler kullanılabilir. İntravitreal anti VEGF-lazer, steroid-lazer, intravitreal anti VEGF-steroid, fakoemülsifikasyon-ilaç uygulaması, pars plana vitrektomi-ilaç-lazer uygulaması gibi alternatifler kullanılabilir (75-77).



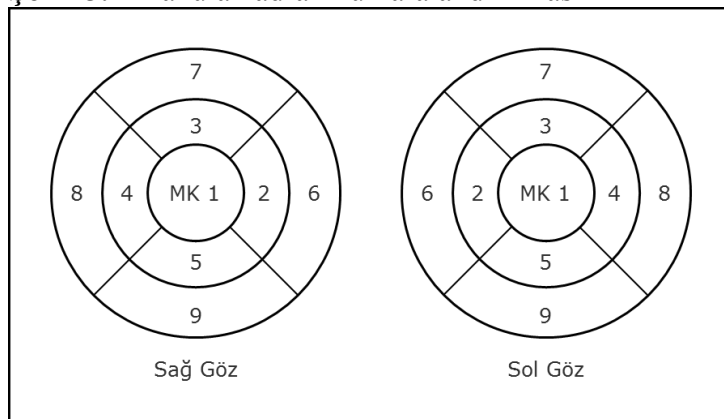
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Tip 2 DM tanısı almış, dahiliye ve/veya endokrin kliniği takibinde olan veya olmayan, HbA1c düzeyi %7'nin üzerinde ve oftalmolojik muayenede OKT'de diyabetik maküler ödem tespit edilen 55 hasta dahil edildi. Hastalara ETDRS eşeli ile görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenelerini içeren rutin oftalmolojik muayene ile beraber dokuz kadran makula kalınlıklarını içeren OKT, FFA ölçümleri (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) uygulandı. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 09.07.2014 tarih ve 2014/98 sayılı onayı ile yapıldı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi'nce 141518017 proje numarası ile maddi yönden desteklendi. Hastalar aydınlatılmış gönüllü onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların renkli fundus fotoğrafları(Zeiss Visucam 500, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Almanya) çekildi. Takipler süresince geçirilmiş intraoküler cerrahi ve travma öyküsü, üveit ve aktif oküler enfeksiyon, DM ve hipertansiyon dışında sistemik hastalık, romatizmal hastalık, antiinflamatuvar veya kortikosteroidli ilaç kullanımı, retina dekolmanı, aktif neovaskülarizasyon, vitreus hemorajisi varlığı, hemogram ve CRP yüksekliği ile dışlanan aktif enfeksiyon varlığı çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak belirlendi.

Hastalar görme keskinliklerine göre iki gruba ayrıldı. Takipler boyunca 12 hasta takip edilme kriterlerinden çıktıkları için çalışma dışında bırakıldı. Görme keskinliği 0.8'in altında olan hastalara 1 ay ara ile üç doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu planlandı. (Grup 1, 21 hasta) Görme keskinliği 0.8 ve üzerinde olan hastalar oküler tedavisiz takip edildi. (Grup 2, 22 hasta). Her iki grup hastada oftalmolojik muayene ve OKT aylık olarak tekrarlandı. OKT'de ölçülen 9 kadran makula kalınlıkları (MK) kaydedildi (Şekil 3.1).

Şekil 3.1 Makula kadran numaralandırılması



Her iki grup hasta endokrin kliniğine yönlendirilerek tedavileri düzenlendi ve 3 aylık takibe alındı. 1. ve 3. aylarda hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basınçları değerleri kaydedildi. Hastalardan alınan kanlarda 1. ve 3. ayda HbA1c, serum lipid, hemogram, ürat, kreatinin, idrar mikroalbümin, idrar kreatinin ve bilirubini içeren parametreler çalışıldı. Hastalarda 1. ve 3. ayda albüminüri (mg/g kreatinin) varlığına bakıldı (idrar mikroalbümin×1000/idrar kreatinin). İdrar yolu enfeksiyonu, hematüri varlığı, ateş gibi ölçümleri etkileyecek durumlar varlığında test geçersiz sayıldı.

Eş zamanlı olarak çalışmaya katılan hastaların venöz kan örnekleri biyokimya tüpüne alındı. Kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C de, 4000 g hızda ve 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri parametreler çalışılncaya kadar New Brunswick U570 (NewBrunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında - 80 °C' de saklandı. Serum örneklerinde insan IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa ve MCP-1 seviyeleri (Boster Biological Technology, CA, USA) kitleri ve VEGF seviyeleri (eBioscience Bender MedSystems, Vienna, Austria) kitleri kullanılarak ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle çalışıldı. Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) ve Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbans konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi, elektronik ortamda SPSS paket programı (SPSS for Windows, version 17.0, SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin özetlenmesinde frekans (sayı), yüzde (%), aritmetik ortalama±standart sapma, medyan kullanıldı. Kategorik verilerin dağılımının karşılaştırılması Pearson ki-kare (χ^2) testi ile yapıldı. Sürekli sayısal verilerin normal dağılım uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve değişim katsayısı birlikte değerlendirilerek saptandı. Verilerin gruplar yönünden karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde bağımsız gruplarda Student-t testi, normal dağılıma uymayan verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri uygulandı. Tüm analizlerde, $p<0.05$ olduğunda aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması $60,88 \pm 8,3$ yıl idi. Grup 1’de ortalama yaş $62,09 \pm 7,3$ iken Grup 2’de $59,72 \pm 9,2$ idi. Grup 1’de hastaların 17’si (%81) kadın, 4’ü (%19) erkekti. Grup 2’de hastaların 13’ü (%59,1) kadın, 9’u (%40,9) erkekti. Grup 1’de ortalama DM tanı süresi $16,5 \pm 7,8$ yıl iken, Grup 2’de $15,6 \pm 7,4$ yıldır. Grup 1’de hastaların 3’ü (%14,3) sadece oral antidiyabetik ilaç (OAD), 8’i (%38,1) insülin, 10 (%47,6) hasta ise OAD ile birlikte insülin tedavisi alıyordu. Grup 2’de 3 (%13,6) hasta OAD, 4 (%18,2) hasta insülin, 15 (%68,2) hasta OAD ile birlikte insülin tedavisi alıyordu.

Grup 1’de 10 (%47,6) hastanın, Grup 2’de 8 (%36,4) hastanın hipertansiyon tanısı mevcuttu ve antihipertansif tedavi alıyordu. Grup 1’de 4 (%19), Grup 2’de 3 (%13,6) hastanın sigara kullanım öyküsü mevcut idi.

Grup 1’de 1.ayda 10 (%52,6) hastada, Grup 2’de 11 (%52,4) hastada albüminüri mevcut iken, 3.ayda Grup 1’de 9 (%47,4), Grup 2’de 10 (%50,0) hastada albüminüri tespit edildi. Grup 1 ve Grup 2’de cinsiyet, bilinen sistemik hastalık, ilaç kullanımı, VKİ, sigara kullanımı ve albüminüri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p < 0,05$). Grup 1 ve Grup 2’deki hastalara ait demografik veriler Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1 Grup 1 ve 2’deki hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

	YAŞ (yıl) (ortalama $\pm$ SS)	DM SÜRESİ (yıl) (ortalama $\pm$ SS)	BSH (HT) (n)
Grup 1	$62,09 \pm 7,3$	$16,5 \pm 7,8$	10 (%47,6)
Grup 2	$59,72 \pm 9,2$	$15,6 \pm 7,4$	8 (%36,4)

	SİGARA (n)	ALBÜMİNÜRİ (n)	İLAÇ(OAD+İNSÜLİN) (n)
Grup 1	4 (%19)	10 (%52,6)	10 (%47,6)
Grup 2	3 (%13,6)	11 (%52,4)	15 (%68,2)

Hastalar vücut kitle indeksi (VKİ)’lerine göre <25 , 25-30, 30-40, >40 olmak üzere 4 gruba ayrıldılar. Her iki grupta VKİ değeri <25 hasta yok iken, Grup 1’de VKİ 25-30 olan 8 (%38,1), 30-40 olan 10 (%47,6) ve >40 olan 3 (%14,3) hasta mevcut idi. Grup 2’de ise VKİ 25-30 olan 12 (%54,5), 30-40 olan 8 (%36,4) ve >40 olan 2 (%9,1) hasta mevcut idi (Tablo 2).

Tablo 4.2 Grup 1 ve 2'deki hastaların vücut kitle indeks (VKİ)'lerinin karşılaştırılması

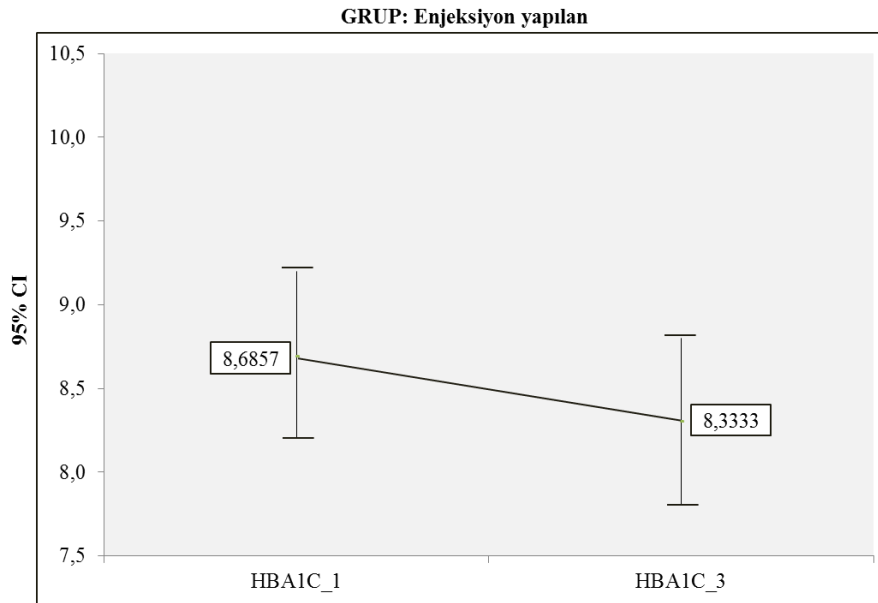
VKİ (kg/m ²)	Grup 1 (n)	Grup 2 (n)
<25	-	-
25-30	8 (%38,1)	12 (%54,5)
30-40	10 (%47,6)	8 (%36,4)
>40	3 (%14,3)	2 (%9,1)

Hastaların endokrin kliniğinde ilk başvuruda ölçülen sistolik kan basıncı (SKB) düzeyleri Grup 1'de $139,28 \pm 25,7$ mmHg ; Grup 2'de $139,31 \pm 20,3$ mmHg ve diyastolik kan basıncı düzeyleri (DKB) Grup 1'de $76,90 \pm 8,43$; Grup 2'de $79,54 \pm 9,11$ idi (Tablo 3).

Tablo 4.3 Grup 1 ve 2'deki hastaların endokrin kliniğinde ilk muayene bulguları

	BOY (cm) (ortalama $\pm$ SS)	KİLO (kg) (ortalama $\pm$ SS)	VKİ (%) (ortalama $\pm$ SS)	SKB (mmHg) (ortalama $\pm$ SS)	DKB (mmHg) (ortalama $\pm$ SS)
Grup 1	158,76 $\pm$ 10,47	84,09 $\pm$ 15,26	33,46 $\pm$ 6,26	139,28 $\pm$ 25,70	76,90 $\pm$ 8,43
Grup 2	163,09 $\pm$ 8,04	82,86 $\pm$ 12,02	31,21 $\pm$ 4,60	139,31 $\pm$ 20,3	79,54 $\pm$ 9,11

Grup 1'de 1. ayda ölçülen HbA1c düzeyi % $8,68 \pm 1,17$, 3. ayda ölçülen HbA1c düzeyi % $8,33 \pm 0,99$ 'du. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$). Grup 1'de HbA1c'deki değişim aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.

Şekil 4.1 Grup 1'deki hastaların HbA1c'deki değişim grafiği

Grup 1'deki hastaların high density lipoprotein (HDL) düzeyindeki artış ($p=0,00$), trigliserit (TG) düzeylerindeki azalma ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Grup 1’de ve tüm hastalar esas alındığında 3 aylık serum ürik asit düzeyi değişimleri, idrar mikroalbümin değişimleri ile korele bulundu ($p=0,050$, $p=0,031$). Grup 1’de 3 aylık takip sonrası azalan serum bilirubin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).

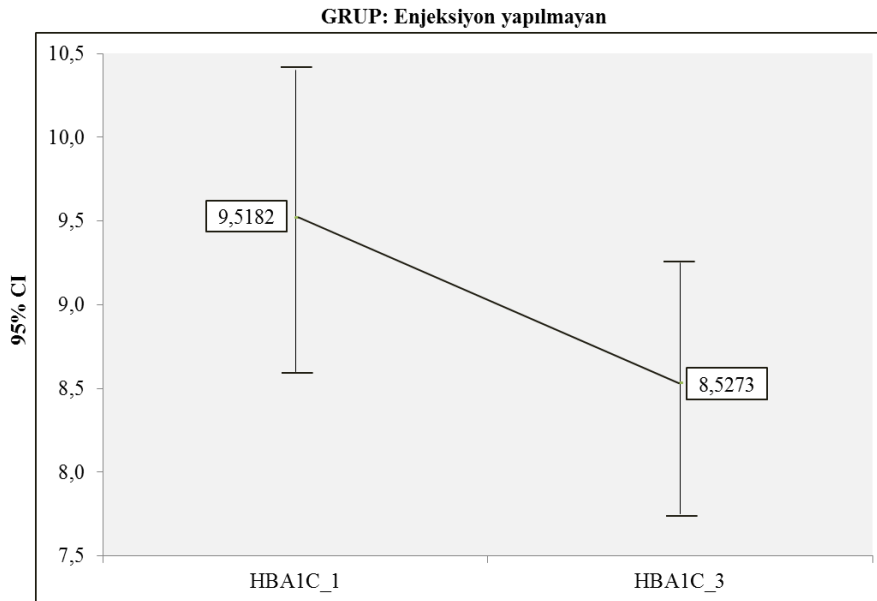
Grup 1’deki hastaların 1. ve 3. aydaki biyokimyasal parametreleri Tablo 4’te sunulmuştur.

Tablo 4.4 Grup 1’deki hastaların 1. ve 3. ay biyokimyasal parametreleri

Grup 1	HbA1c (%)	T.KOL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	ÜRAT (mg/dl)	BİLİRUBİN (mg/dl)
1.ay (ortalama±SS)	8.68 ± 1.17	195,40 ± 42,71	113,82 ± 36,31	44,41 ± 11,51	190,25 ± 91,04	6,08 ± 1,26	0,48 ± 0,19
3.ay (ortalama±SS)	8,33 ± 0,99	193,55 ± 32,32	112,61 ± 27,45	48,62 ± 14,30	160,90 ± 65,96	6,03 ± 1,61	0,43 ± 0,12

Grup 2’de 1. ayda ölçülen HbA1c düzeyi % $9,51 \pm 1,87$, 3. ayda ölçülen HbA1c düzeyi % $8,52 \pm 1,66$ ’ydı. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$). Grup 2’de HbA1c’deki değişim aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.

Şekil 4.2 Grup 2’deki hastaların HbA1c’deki değişim grafiği



Grup 2’deki hastaların high density lipoprotein (HDL) düzeyindeki artış ($p=0,00$), trigliserit (TG) düzeylerindeki azalma ($p=0,006$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup 2’de 3 aylık takip sonrası azalan serum bilirubin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı

bulundu ($p=0,002$). Grup 2'deki hastaların 1. ve 3. aydaki biyokimyasal parametreleri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 4.5 Grup 2'deki hastaların 1. ve 3.ay biyokimyasal parametreleri

Grup 2	HbA1c (%)	T.KOL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	ÜRAT (mg/dl)	BİLİRUBİN (mg/dl)
1.ay (ortalama $\pm$ SS)	9,51 $\pm$ 1,87	190,60 $\pm$ 39,60	111,48 $\pm$ 31,03	43,71 $\pm$ 11,79	182,35 $\pm$ 100,55	5,69 $\pm$ 1,90	0,62 $\pm$ 0,28
3.ay(ortalama $\pm$ SS)	8,52 $\pm$ 1,66	194,35 $\pm$ 50,47	116,38 $\pm$ 41,01	46,04 $\pm$ 13,18	157,90 $\pm$ 62,46	5,78 $\pm$ 1,62	0,63 $\pm$ 0,36

1. ve 3.ay serum bilirubin değerleri Grup 2'de Grup 1'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,046,0,033$). Diğer biyokimyasal parametreler açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında fark bulunmadı.

Grup 1'deki hastaların 1. ve 3. ay serum sitokin düzeyleri Tablo 6'da sunulmuştur. Grup 1'deki hastaların 1. ve 3.ay serum VEGF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur ($p=0,035$), diğer sitokin düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir..

Tablo 4.6 Grup 1'deki hastaların 1.ve 3. ay serum sitokin düzeyleri

Grup 1	IL-1 β (pg/ml)	IL-6* (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
1.ay Medyan	18,70	15,44	1,50	29,00	53,80	402,00
1.çeyreklik	10,30	$\pm$ 2,79	,66	15,10	24,25	223,00
3.çeyreklik	35,95		12,84	52,15	84,35	538,00
3.ay Medyan	14,50	14,80	1,05	27,20	60,60	456,00
1.çeyreklik	8,60	$\pm$ 1,92	,64	17,10	32,90	274,00
3.çeyreklik	26,70		2,43	62,30	106,80	790,50

(*IL-6 için ortalama $\pm$ SS)

Grup 2'deki hastaların 1. ve 3. ay serum sitokin düzeyleri Tablo 7'da sunulmuştur. Grup 2'deki hastaların 1. ve 3. ay serum IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,03$), VEGF ve diğer sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Tablo 4.7 Grup 2'deki hastaların 1. ve 3. ay serum sitokin düzeyleri

Grup 2	IL-1 β (pg/ml)	IL-6* (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
1.ay Medyan	25,70	17,82	1,96	29,95	58,70	360,50

1.çeyreklik	11,42	±5,46	,57	15,75	34,72	215,00
3.çeyreklik	47,77		6,51	77,70	83,00	479,75
3.ay						
Medyan	17,65	14,55	,95	22,30	67,30	332,00
1.çeyreklik	8,30	±2,06	,43	14,77	37,02	176,00
3.çeyreklik	62,47		12,10	45,10	124,62	507,50

(*İL-6 için ortalama±SS)

Grup 1 ve 2'deki hastaların 1. ve 3.aydaki VEGF seviyelerinde fark bulunmazken, VEGF seviyelerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,050$). Grup 2'de serum IL-1 β düzeyleri 1. ve 3. ayda grup1'den yüksek bulundu ($p=0,04$, $p=0,004$).

Grup 1'deki hastaların ilk ve son muayenelerindeki EDGK ve harf sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup 1'de EDGK'deki değişim ile HbA1c'deki değişim arasında negatif yönlü bir korelasyon bulundu ($p=0,007$). Grup 1'deki hastaların takiplerdeki EDGK, harf sayıları, GİB düzeyleri Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 4.8 Grup 1'deki hastaların takiplerdeki EDGK, harf okuma ve GİB düzeyleri

Grup 1	İLK MUAYENE	1.AY	2.AY	3.AY
EDGK				
Medyan	,30	,40	,40	,40
1.çeyreklik	,20	,20	,20	,18
3.çeyreklik	,45	,50	,50	,45
Harf				
Medyan	28,00	31,00	34,00	34,00
1.çeyreklik	17,50	20,00	19,50	19,00
3.çeyreklik	35,00	39,00	39,00	35,50
GİB (mmHg)	14,52 ± 3,93	14,19 ± 3,20	14,57 ± 3,15	14,61 ± 3,52

Grup 2'deki hastaların ilk ve son muayenelerindeki EDGK ve harf sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup 2'deki hastaların takiplerdeki EDGK, harf sayıları, GİB düzeyleri Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 4.9 Grup 2'deki hastaların takiplerdeki EDGK, harf okuma ve GİB düzeyleri

Grup 2	İLK MUAYENE	1.AY	2.AY	3.AY
EDGK				
Medyan	,80	,95	,95	,85
1.çeyreklik	,80	,80	,80	,80
3.çeyreklik	1,00	1,00	1,00	1,00
Harf				
Medyan	50,00	51,00	50,50	50,50
1.çeyreklik	47,00	47,00	47,00	47,00
3.çeyreklik	52,25	55,00	55,00	54,25
GİB (mmHg)	15,40 ± 2,44	14,68 ± 2,14	15,27 ± 2,52	15,50 ± 3,41

Grup 1'deki hastaların 1. ve 3.ayda ölçülen dokuz kadran makula kalınlıkları (MK) Tablo 10'da sunulmuştur. Grup 1'de MK-5 dışında tüm kadrarlarda 1. ve 3.aylar arasındaki maküler kalınlık değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sırasıyla $p=0,16$; $p=0,006$; $p=0,013$; $p=0,017$; $p=0,078$; $p=0,00$; $p=0,00$; $p=0,00$; $p=0,00$).

Tablo 4.10 Grup 1'deki hastaların takiplerdeki dokuz kadran MK ölçümleri

Grup 1	MK-1 (μm)	MK-2 (μm)	MK-3 (μm)	MK-4 (μm)
İLK MUAYENE (ortalama $\pm$ SS)	551,95 $\pm$ 122,22	485,47 $\pm$ 91,17	495,04 $\pm$ 107,21	502,23 $\pm$ 107,14
3.AY (ortalama $\pm$ SS)	407,42 $\pm$ 126,15	423,33 $\pm$ 85,24	406,42 $\pm$ 86,53	396,71 $\pm$ 83,34

Grup 1	MK-5 (μm)	MK-6 (μm)	MK-7 (μm)	MK-8 (μm)	MK-9 (μm)
İLK MUAYENE (ortalama $\pm$ SS)	495,57 $\pm$ 89,27	384,76 $\pm$ 53,10	389,85 $\pm$ 98,32	381,47 $\pm$ 89,34	369,76 $\pm$ 63,93
3.AY (ortalama $\pm$ SS)	402,57 $\pm$ 78,07	358,57 $\pm$ 38,92	348,85 $\pm$ 68,90	337,38 $\pm$ 75,06	337,23 $\pm$ 41,44

Grup 2'de 1. ve 3.ay MK arasında anlamlı fark bulunmadı. Grup 2'deki hastaların 1. ve 3.ayda ölçülen dokuz kadran makula kalınlıkları (MK) Tablo 11'da sunulmuştur.

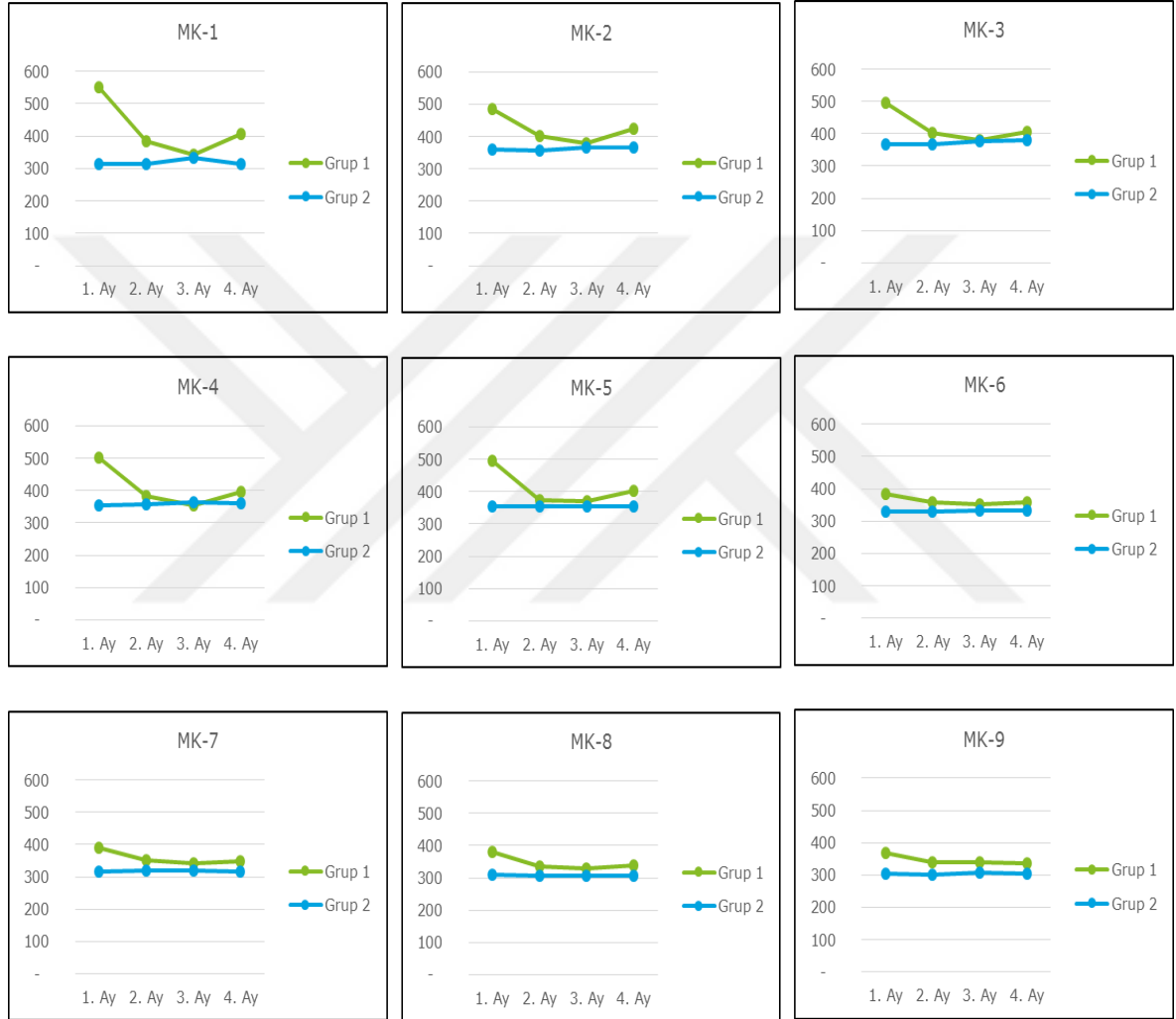
Tablo 4.11 Grup 2'deki hastaların takiplerdeki dokuz kadran MK ölçümleri

Grup 2	MK-1 (μm)	MK-2 (μm)	MK-3 (μm)	MK-4 (μm)
İLK MUAYENE (ortalama $\pm$ SS)	315,31 $\pm$ 65,89	359,36 $\pm$ 41,74	368,59 $\pm$ 51,01	352,86 $\pm$ 52,52
3.AY (ortalama $\pm$ SS)	314,50 $\pm$ 70,41	366,09 $\pm$ 36,37	378,95 $\pm$ 46,26	361,86 $\pm$ 46,83

Grup 2	MK-5 (μm)	MK-6 (μm)	MK-7 (μm)	MK-8 (μm)	MK-9 (μm)
İLK MUAYENE (ortalama $\pm$ SS)	353,72 $\pm$ 43,64	330,95 $\pm$ 24,10	317,31 $\pm$ 24,36	308,54 $\pm$ 28,95	303,40 $\pm$ 27,88
3.AY (ortalama $\pm$ SS)	355,04 $\pm$ 43,56	332,86 $\pm$ 24,52	316,59 $\pm$ 24,85	307,59 $\pm$ 27,40	303,95 $\pm$ 21,81

Grup 1 ve 2'nin 1. ve 3.aydaki maküler kalınlıkları 3.aydaki MK-3, MK-4 ve MK-8 dışında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Grup 1 ve 2'de 9 kadranda MK'daki değişimler grafiklerde sunulmuştur.

Şekil 4.3 Grup 1 ve 2'deki hastaların makula kalınlık değişimi



Serum lipid seviyeleri ile MK arasında korelasyon bulunmadı. Grup 1 ve 2'de HbA1c'deki değişim ile MK'larındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tüm hastalar esas alındığında ve Grup 1'de VKİ'nin albüminüri düzeyleri ile korele olduğu görüldü ($p=0,045$; $p=0,05$). Grup 1'de VKİ, başlangıç HbA1c düzeyi ile korele idi ($p=0,019$).

Her iki grupta da HbA1c'deki değişim ile serum sitokin düzeylerindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Tüm hastalara bakıldığında başlangıç HbA1c seviyesi ile 1. ay serum IL-6 düzeyleri korele bulundu ($p=0,036$). HbA1c'deki 3 aylık değişim, Grup 2'de IL-6'daki 3 aylık değişimle korelasyon göstermekteydi ($p=0,009$). HbA1c ve sitokinlerin 3 aylık değişim korelasyonu tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 4.12 HbA1c ve serum sitokin değişimleri korelasyon tablosu

	Δ HbA1c (Tüm hastalar)		Δ HbA1c (Grup 1)		Δ HbA1c (Grup 2)	
	K	p	K	p	K	p
Δ IL-1 β	-0,10	0,51	-0,06	0,77	-0,11	0,62
Δ IL-6	0,27	0,072*	-0,02	0,32*	0,36	0,09*
Δ IL-8	0,05	0,71	0,05	0,81	0,09	0,68
Δ TNF- α	0,48	0,75	0,01	0,95	0,01	0,93
Δ MCP-1	-0,21	0,17	-0,18	0,41	-0,16	0,46
Δ VEGF	-0,09	0,53	-0,10	0,66	-0,002	0,99

(Spearman korelasyon analizi, * Pearson korelasyon analizi, $p<0,05$)

Başlangıç IL-8 ve MCP-1 seviyeleri tüm hastalar esas alındığında ve Grup 1'deki hastalarda korele bulundu ($p=0,05, p=0,00$). Grup 2'de başlangıç TNF- α düzeyleri, IL-8 düzeyleri ile korele idi ($p=0,02$). Grup 2'de başlangıç IL-6 seviyeleri, IL-8 seviyeleri ile korele bulundu ($p=0,008$). Başlangıç VEGF düzeyleri ile diğer sitokin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tüm hastalarda, Grup 1 ve 2'de 3 aylık VEGF değişimi TNF- α değişimi ile negatif, MCP-1 düzeyleri ile pozitif bir korelasyon içindeydi (sırasıyla $p=0,00$, $p=0,000$; $p=0,01$, $p=0,00$; $p=0,00$, $p=0,001$) IL-1 β düzeylerinin Grup 1 deki 3 aylık dönemdeki değişimi, IL-6 düzeyleri ile negatif yönlü, TNF- α düzeylerindeki değişim ile pozitif yönlü bir korelasyon gösterdi ($p=0,008, p=0,041$).

Çalışmamızda Grup 1'de hastaların %47,6'sında, Grup 2'de %52,4'ünde albüminüri tespit edildi (>30 mg/g kreatinin). Tüm hastalarda ve Grup 1'de albüminüri düzeyleri, serum MCP-1 düzeyleri ile pozitif yönde korelasyon gösteriyordu ($p=0,043$, $p=0,022$).

5. TARTIŞMA

HbA1c'nin diyabetik hastalarda glisemik kontrol ile olan ilişkisi Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) başta olmak üzere pek çok çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmalar HbA1c'nin mikrovasküler komplikasyon ve hiperglisemi riskini göstermede önemli bir belirleyici olduğunu göstermiştir (78,79). Yeni tanı alan tip 2 DM'li hastalarda yapılan UKPDS çalışmasında HbA1c'deki %0.9'luk düşüşün, mikrovasküler komplikasyonlarda %25, retinopatide ise %21 azalmaya neden olacağı açıklanmıştır. Yeni tanı alan tip 1 DM'li hastalarda yapılan DCCT çalışmasında da glisemik kontrol ile retinopati ve diğer mikrovasküler komplikasyonlarda %76'lara varan oranlarda azalma bulunmuştur. ADA 2009 ve 2011 önerilerinde glisemik kontrol hedefi olarak HbA1c değerlerinin % 7 ve altında tutulması önerilmiştir. Yaşlı hasta grubunda ise bu hedefin daha gevşek tutulması, yoğun tedaviden kaçınılması önerilmektedir (80). Aksi halde makrovasküler komplikasyon riski ve ağır hipoglisemi riski söz konusudur. (81) Çalışmamızda üç aylık takipte HbA1c'de Grup 1'deki hastalarda ortalama %0.3, Grup 2'deki hastalarda ise %0,99 'luk bir azalma görüldü. Bu düşüşün klinik yansıması olarak beklenen maküler ödemde azalma ise her iki grupta; özellikle enjeksiyon tedavisi yapılmadan tek başına metabolik kontrol ile takip edilen Grup 2'de HbA1c ile korele bulunmadı. Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarında üzerinde durulan bir diğer konu da glisemik değişkenliktir (82). Glukoz seviyelerindeki dalgalanmalar özellikle makrovasküler komplikasyon riski ile ilişkilendirilmekte, mikrovasküler hasar üzerine etkisi ve bu durumu kontrol altına alacak tedavi stratejileri araştırılmaktadır. HbA1c ile metabolik durum kontrol altına alınsa dahi 'hiperglisemik hafıza' nedeni ile ROS (Reaktif Oksijen Türleri) üretimi, glisemi sonrası proinflatuar medyatör salınımı devam edebilmektedir (83). HbA1c'de düşüş sağlanmasına rağmen komplikasyonların devam etmesi bu durumla da ilişkili olabilir, hastaların çoğu da halihazırda diyabetin uzun vadedeki retinal hasarına maruz kalmıştır.

Diyabetik retinopatinin patogenezi kesin olarak aydınlatılamamış olmakla beraber etyolojide inflamasyonun rolü üzerinde durulmaktadır. Diyabetik retinopatinin patogenezinde çeşitli sitokinler sorumlu tutulmaktadır (84-86). Bu nedenle değişik evrelerde diyabetik retinopatisi olan ya da olmayan diyabetik hastaların vitreus, serum ve aköz humor materyallerinde serum sitokin seviyeleri çalışılmıştır (87-92). Diyabetik retinopati patogenezinde ve tedavi stratejisinde en çok üzerinde durulan moleküllerden biri

VEGF'tir. Serum ve vitreus VEGF düzeyleri diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (93). Mathews ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oküler VEGF düzeyleri DR şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (94). VEGF'in plazma değerleri ile DR arasında böyle bir korelasyon bulunamamıştır. Bu durum, VEGF'in inflamasyon kaskadı üzerindeki lokalize oküler etkisi ile açıklanmıştır. VEGF'in aköz ve vitreustaki seviyeleri plazmadan anlamlı olarak fazla bulunmuştur (95). Diyabetik retinopatide VEGF'in serum düzeyleri, vitreus düzeylerinden bağımsız gibi görünmektedir (95,96). Anti-VEGF molekülleri ile diyabetik maküler ödemin gerilemesi VEGF'in bu lokal etkisinin rolünü desteklemektedir (97). Öztürk ve arkadaşları sağlıklılarda ve DR gelişmemiş diyabetli hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen, NPDR ve PDR'si olan diyabetik hastalarda serum VEGF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemişlerdir (98). Çavuşoğlu ve arkadaşları ise DR'nin evresiyle uyumlu olarak serumda VEGF ve HbA1c seviyelerinin arttığını bulmuşlardır (93). Çalışmamızda karşılaştırdığımız grupların her ikisi de, diyabetik ve non-diyabetik ya da diyabetik retinopatinin değişik evrelerindeki hastalarda yapılan diğer çalışmaların aksine, benzer metabolik kontrole yani HbA1c düzeylerine sahip diyabetik maküler ödemli hastalardı. 1. ve 2. grup arasında DM süresi, HbA1c düzeyleri ve VKİ açısından fark yoktu. Her iki grupta 3 aylık takipte HbA1c değişimi ile serum VEGF düzeyleri değişimi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Funatsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma VEGF düzeyleri ile spot kanda HbA1c düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır (99). Bu durum hastaların vitreoretinal cerrahi öncesi sağlanan sıkı glisemik kontrolüne bağlanmış. Bizim çalışmamızda da başlangıç HbA1c düzeyleri henüz glisemik kontrol sağlanmamış olmasına rağmen benzer şekilde her iki grupta 1. ay serum VEGF seviyeleri ile korele bulunmadı. Chiarelli ve arkadaşları zayıf glisemik kontrollü diyabetik çocuk ve adolesanlarda ($HbA1c > \%10$) 2 yıllık sıkı glisemik kontrol sonrası ($HbA1c < \%7$) plazma VEGF düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir (100). Bu durum uzun süreli glisemik kontrolün plazma VEGF düzeyi üzerine etkisi ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda enjeksiyon yapılan grupta 3. ay serum VEGF seviyelerinin ise bu grupta HbA1c'de anlamlı olarak azalma sağlanmasına rağmen 1. aydaki serum VEGF düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü ($p=0,035$). Shimada ve arkadaşları da benzer şekilde glisemik kontrol ve plazma VEGF düzeyleri arasında ters orantılı bir ilişki bulmuşlardır (101). Hipoglisemi de VEGF salınımını indükleyebilir (102). Çalışmamızda rastladığımız bu tablo hipogliseminin VEGF üzerindeki indükleyici etkisine bağlı olabilir.

Retinal patofizyolojide kan-retina bariyeri önemli role sahiptir ve IL-6'nın da kan retina bariyeri ile ilgili olduğu düşünülmektedir (103,104). Çalışmamızda tüm hastalara bakıldığında başlangıç HbA1c seviyesi ile 1. ay serum IL-6 düzeyleri korele bulunmuştur ($p=0,036$). HbA1c'deki 3 aylık değişim, IL-6'daki 3 aylık değişimle korelasyon göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,072$). Morashi ve arkadaşları hiperglisemi ile insan perifer monositlerinde IL-6 sentezinin stimüle edildiğini bildirmişler (105). Yine VEGF ve IL-6'nın aköz humorde bakıldığı bir çalışmada, plazma düzeylerinden anlamlı yüksek ve DR şiddeti ile korele bulunmuştur (106). IL 6'nın yüksek vitreus konsantrasyonları aktif retinal üretime bağlı olabilir. Aynı zamanda IL-6 düzeyi IL-8 düzeyleri ile korele bulunmuştur (107,108). IL-6 ve 8'in NF-kB (Nükleer Faktör-kappa B) tarafından düzenleniyor olması DR'de inflamasyona bağlı hasarı tetikleyebilir. Çalışmamızda da sadece Grup 2'de başlangıç IL-6 ve IL-8 seviyeleri ile 3 aylık değişimleri pozitif yönde korele bulunmuştur ($p=0,008$, $p=0,002$). Yoshimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-6 ve 8 dışındaki sitokinlerin plazma miktarları vitreus düzeylerinden daha yüksek bulunmuş (108). Bu da sistemik bir inflamasyondan ziyade intraoküler lokal bir inflamasyona işaret etmekte ve IL-6 ve IL-8'in sistemik inflamasyondan ziyade intraoküler üretimine bağlı gibi durmaktadır. Meleth ve arkadaşları serum IL-6 ve IL-8 seviyelerinde ağır DR ve daha az ağır DR arasında fark bulmamışlardır (109).

Tip 1 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada serum VEGF, IL-6 ve TNF- α düzeyleri retinopatisi olan grupta olmayan gruba göre anlamlı yüksek ve TNF- α ve VEGF arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (110). Benjamin ve arkadaşları VEGF ekspresyonunun sadece hipoksi ile değil, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerle arttırıldığını bildirmişlerdir (111). IL-6'da TNF- α gibi VEGF ekspresyonunu arttırarak indirekt anjiojenik indüksiyon sağlamaktadır (112,113). Aynı zamanda VEGF, TNF- α ve IL-6'yı stimüle eder (114). Bu etkileşimler diyabetik retinopatinin inflamatuvar ayağını destekler. Çalışmamızda ise tüm hastalarda, Grup 1 ve 2'de VEGF ve TNF- α 'nın 3 aylık değişimleri arasında negatif yönlü bir korelasyon bulundu ($p=0,00$, $p=0,001$, $p=0,00$). Grup 2'de başlangıç TNF- α düzeyleri, IL-8 düzeyleri ile korele idi ($p=0,002$).

MCP-1 duyarlı hücrelerin migrasyonuna aracılık eden düşük molekül ağırlıklı proteinler olan kemokin ailesinin bir üyesidir (115). Retinal endotel hücrelerden üretilir ve hipoksik retinada lökostatza rol oynar (109,116). Hiperglisemi vasküler endotel hücrelerden MCP-1 ekspresyonunu arttırır (117). Maier ve arkadaşları vitreus MCP-1 düzeyleri ile HbA1c arasında pozitif korelasyon tespit etmişken, MCP-1 düzeyleri DR

evresi ile korele bulunmamıştır (118). Mitamura ve arkadaşları ve Hernandez ve arkadaşları ise vitreus MCP-1 düzeyleri ile PDR arasında bağlantı kurmuşlardır (119,120). VEGF ve MCP-1 arasında pozitif bir feedback mevcuttur (121). Çalışmamızda serum MCP-1 düzeylerinin 3 aylık değişimi tüm hastalarda, Grup 1 ve 2 ayrı ayrı değerlendirildiğinde serum VEGF düzeylerinin 3 aylık değişimi ile korele bulunmuştur ($p=0,00$, $p=0,00$, $p=0,001$). Öztürk ve arkadaşları serum MCP-1 konsantrasyonlarında DR şiddeti ile orantılı bir artış bulmuşlar ve HbA1c'nin serum MCP-1 düzeyi ile korele olduğunu bildirmişlerdir (98). Bizim çalışmamızda HbA1c ile MCP-1 arasında korelasyon tespit etmedik. Hernandez ve arkadaşları PDR'de vitreus IL-8 ve MCP-1 seviyelerini artmış bulmuşlardır (120). Çalışmamızda da başlangıç IL-8 ve MCP-1 seviyeleri tüm hastalar esas alındığında önemli ölçüde korele olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı sayılmamıştır ($p=0,054$). Kim ve arkadaşları da obez hastalarda serum MCP-1 ve IL-8 seviyelerini artmış olarak buldukları çalışmalarında dolaşımdaki IL-8 ve MCP-1 düzeylerinin obezite ve obeziteye bağlı diyabet, ateroskleroz gibi komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (122). Çalışmamızda serum MCP-1 ve IL-8 seviyeleri ile VKİ arasında böyle bir korelasyon bulunmadı.

IL-1 β , kemik iliği üzerine uyarıcı etkileri olan ve böylece diğer kemokin, sitokin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen proinflamatuvar bir moleküldür (123). Yapılan bazı çalışmalarda IL-1 β düzeyleri tespit sınırının altında kalmıştır ve bu molekülün biyomedikal özelliklerine bağlanmıştır (110,124). Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PDR'li hastalarda IL-1 β düzeyleri yüksek iken, kontrol grubu ve NPDR'li hastalarda tespit sınırının altında kalmıştır (125). Çalışmamızda IL-1 β düzeyleri her iki grupta da tespit sınırları içinde olup, enjeksiyon tedavisi uygulanan grupta 3 aylık dönemdeki değişimi, IL-6 değişimi ile negatif ve TNF- α düzeylerindeki değişim ile pozitif yönde korele bulundu ($p=0,008$, $p=0,041$).

WESDR çalışmasında dahil edilen 30 yaş ve üzeri 1121 hastadan tanı anında %3-29'unda diyabetik maküler ödem tespit edilmiştir (13). Çalışmamızda Grup 1'de dokuz kadranda maküler kalınlıklarda 3 aylık dönemde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmasına rağmen, HbA1c ve serum sitokinlerindeki 3 aylık değişim ile maküler kalınlıklar arasında korelasyon tespit edilmedi. Diyabetik maküler ödemde lokal VEGF üretimi üzerinde durulmaktadır (126). Bu yönüyle de Grup 1'deki hastalarda maküler ödemdeki azalma tek başına metabolik kontrolle ilişkili olmaktan ziyade, birer ay ara ile uygulanan intravitreal anti-VEGF tedavinin etkisi gibi görünmektedir. Öztürk ve arkadaşlarının

çalışmasında da serum sitokin düzeyleri ile makula kalınlıkları arasında ilişki tespit edilmemiştir (98). Petroviç ve arkadaşları serum VEGF düzeylerinde maküler ödemli olan ve olmayan, neovaskülarizasyonu olan ve olmayan gruplar arasında fark tespit etmemişlerdir (126). Funatsu ve arkadaşları diyabetik maküler ödem şiddeti ile vitreus VEGF, IL-6 ve MCP-1 seviyelerini ilişkilendirmişlerdir (127). Patel ve arkadaşları diffüz hafif maküler elevasyonu olan grupta vitreus ve aközde VEGF seviyelerini yüksek bularak bunu hiperpermeabilite hipotezi ile desteklemişlerdir (45). Shimizu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma IL-6 seviyesi ve PVD gelişimi maküler ödemle ilişkili bulunmuştur(106).

DR için risk faktörlerinin yüksek kan basıncı, DM süresi, retinopati varlığı ve artmış serum lipid düzeylerinin olduğu bildirilmiştir (128). Diyabetin koroner arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlarla birlikteliğinin üzerinde durulmuştur (129,130). DM, beraberinde hipertansiyon, nefropati gibi hastalıkları da getirebilmektedir. Çalışmamızda enjeksiyon tedavisi planlanan Grup 1'deki hastaların yarıya yakınında (% 47,6), Grup 2'deki hastaların da %36,4'ünde HT tanısı da mevcuttu ve hastalar antihipertansif tedavi almakta idiler. Hastaların Grup 1'de %47,6'sı, Grup 2'de %68.2'si kombine oral antidiyabetik ve insülin tedavisi almalarına rağmen her iki grupta da HbA1c düzeyleri önerilen seviyenin üzerindeydi (>%7).

Diyabete bağlı mikrovasküler patolojiler benzerdir. Ekstrasellüler matriks değişiklikleri, bazal membran kalınlaşmaları, perisit kaybı hem DR'nin hem diyabetik nefropatinin erken dönemlerinde görülmektedir (131). Endotel hasarı sonrası progresif glomeruloskleroz, diyabetik hastalarda mikroalbüminüri ile sonuçlanır ve glomerüler hasarın ilk göstergesidir (132). Çalışmamızda Grup 1'de hastaların %47,6, Grup 2'de %52,4'ünde albüminüri tespit edildi (>30 mg/g kreatinin). Albüminüri, tüm hastalar esas alındığında serum MCP-1 seviyeleri ile ($p=0,043$) ve VKİ ile korele bulundu ($p=0,045$). Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma adiponektin seviye düşüklüğünün albiminüri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiş ve adiponektinin podositler üzerinde olan etkisi ile açıklanmıştır (133). Glomerüler filtrasyon bariyerinden geçen adiponektinin inflamasyon, fibrozis ve oksidatif stresi renal hücrelerde engelleyerek renoprotektif olduğu bildirilmiştir (134). Serum MCP-1 düzeylerinin albüminüri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (135). Çalışmamızda renal mezengial hücreler üzerine proliferatif etkisi bilinen IL-6 ile ise böyle bir ilişki bulunmadı.

Serum lipid düzeyleri ile kan viskozitesinin artması ve fibrinolitik sistem değişiklikleri ile sert eksuda oluştuğu düşünülmektedir (136). Trigliseritlerin de plazma membran akışkanlığı üzerine etkisi vardır (137). Rema ve arkadaşları yüksek LDL düzeyleri ile diyabetik makülopati şiddetinin arttığını bildirmişlerdir (138). Serum lipid fraksiyonları ile DR gibi mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir (139). Serum lipid düzeyleri ile ETDRS çalışmasında total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri retinal sert eksudalar ve retinopati şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (140). Çalışmamızda serum lipid düzeyleri HbA1c ve maküler ödem ile korele bulunmadı. Serum lipid seviyeleri ile maküler ödem şiddeti arasında korelasyon bulunmadı. Grup 1 ve Grup 2’de 1. ve 3. ay HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p=0,00$, $p=0,00$). Ancak bu artış, HbA1c’deki azama ile korele bulunmadı.

Yine Grup 1 ve 2’de trigliserit düzeylerinde 3.ayda istatistiksel olarak azalma tespit edildi ($p=0,01$, $p=0,06$). TG düzeylerindeki azalma da HbA1c’deki azalma ile korele bulunmadı.

Hiperürisemi endotelial nitrik oksit sentaz inhibisyonu ve renin anjiyotensin aktivasyonu yolu ile mikrovasküler hasardan sorumlu olabilir (141). Aynı zamanda endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri üzerine direkt etkisi ile hipertansiyon olmaksızın mikrovasküler hasara neden olabilir (142). Fukui ve arkadaşları Tip 2 DM’li hastalarda yaptıkları çalışmada serum ürik asit düzeylerini üriner albümin atılımı ile korele bulmuşlardır (143). Çalışmamızda Grup 1’de ve tüm hastalar esas alındığında 3 aylık serum ürik asit düzeyi değişimleri, idrar mikroalbümin değişimleri ile korele bulunmuştur ($p=0,050$, $p=0,031$). Liang ve arkadaşları DR şiddeti ile serum ürik asit düzeylerinde artış tespit etmişlerdir (144). Çalışmamızda her iki grupta 1. ve 3 aylar arasında, serum ürat düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Krizova ve arkadaşları vitreus VEGF düzeylerini, vitreus ürik asit düzeyleri ile korele bulmuşlardır(145). Ürik asitin DR patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Serum parametrelerine baktığımız çalışmamızda ise serum VEGF ve serum ürat düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı.

Bilirubin hem metabolizmasının son ürünüdür. Bilirubinin antiaterosklerotik, antioksidan ve damarlar üzerinde antiinflamatuvar etkileri üzerinde durulmaktadır (146-148). Diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati gibi mikrovasküler ve koroner arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonları önlemede kesin etki mekanizması bilinmemekle beraber, endotel hücreleri tarafından sitokin aracılı vasküler

hücre adezyon molekül ekspresyonunun inhibisyonu (147), monosit transmigasyon inhibisyonu (149), LDL oksidasyon inhibisyonu (150), endotel hücre inflamasyon ve disfonksiyonunun inhibisyonu (148), vasküler düz kas hücre proliferasyon inhibisyonu (151) gibi etkileri üzerine durulmaktadır. 102 tip 2 DM'li hastada yapılan bir çalışmada, düşük serum bilirubin ve yüksek serum homosistein düzeyleri DR riski ile ilişkilendirilmiştir(152). Çalışmamızda 1. ve 3. ay serum bilirubin değerleri Grup 2'de Grup 1'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,046,0,033$). Grup 1 ve Grup 2'de 3 aylık takip sonrası serum bilirubin düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00, p=0,002$).



6. SONUÇLAR

1. Metabolik kontrol ile HbA1c düzeylerini düşürmek mümkündür ancak tek başına metabolik kontrolün DMÖ tedavisindeki yeri sınırlıdır.
2. DMÖ patofizyolojisinde rol oynayan sitokinler kendi aralarında korelasyon göstermekte, inflamatuvar durumların yanısıra VKİ gibi parametrelerden de etkilenmektedirler.
3. Diyabetik maküler ödem patofizyolojisinde serum sitokinlerinden ziyade lokal intraoküler faktörler sorumlu görünmektedir.
4. Metabolik kontrolü olmayan diyabet hastalarında diyabetik makülopati yanında klinik tabloya nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar eklenmektedir.
5. Serum MCP-1 ve VKİ düzeyleri diyabetik nefropati riski açısından ipucu verebilir.
6. Serum sitokin düzeyleri kısa vadede metabolik kontrol ile değişmeyebilir.
7. Sıkı metabolik kontrol beklenenin aksine muhtemel hipoglisemik stimulasyona bağlı olarak serum VEGF düzeylerini arttırabilir.
8. Diyabet süreleri, yaş ortalamaları ve HbA1c düzeyleri benzer olan iki diyabetik hasta grubu arasında maküler ödem şiddeti ve görme keskinlikleri gibi klinik tablo farklılıkları görülebilir.
9. DMÖ kliniğindeki bu farklılıklar lokal inflamatuvar sitokinler yanında bilirubin, ürik asit gibi inflamatuvar döngü ve oksidasyon mekanizmaları üzerinde etkileri olan farklı sistemik moleküllerden de kaynaklanıyor olabilir.
10. Anti VEGF tedaviler DMÖ tedavisinde etkilidir. Anti VEGF tedavinin DMÖ üzerindeki tedavi edici etkisi sistemik sitokin düzeylerinden ziyade lokal inflamasyonun patofizyolojideki yerini akla getirmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Matsuda S, Tam T, Singh RP, Kaiser PK, Petkovsek D, Carneiro GZanella MT, et al. The impact of metabolic parameters on clinical response to VEGF inhibitors for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2014 Mar-Apr;28(2):166-70.
2. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012 Jan;19(1):52-9.
3. Maier R, Weger M, Haller-Schober EM, El-Shabrawi Y, Wedrich A, Theisl A, et al. Multiplex bead analysis of vitreous and serum concentrations of inflammatory and proangiogenic factors in diabetic patients. *Mol Vis*. 2008 Mar 27;14:637-43.
4. Ergin M. Retina Anatomisi ve Fizyolojisi. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. 1-5
5. American Academy of Ophthalmology (AAO). Retina ve Vitreus. Temel ve Klinik Bilimler Kursu 2008-2009 Cilt 12. Çeviri Editörü: Aydın P. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010.
6. Eşrefoglu M. Renkli Resimli Genel ve Özel Histoloji. 1.Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2004. 331-3
7. Bürümcek E. Diyabetik Retinopati Kliniği. İçinde: Tıbbi Retina Güncel Yaklaşımlar. Retina Vitreus Özel Sayısı 2015 Cilt 23. 28
8. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early treatment diabetic retinopathy study. *Ophthalmology*. 1991;98:739-840.
10. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy 2. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-6.
11. Fareed AA. A review of diabetic macular edema. *Digital Journal of Ophthalmology*. 1997;3(6)
12. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy 14. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(9):1217-28
13. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. 3. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91:1464-74
14. Klein R, Knudtson MD, Lee KE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy 23: the twenty five year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116:497-503.
15. Karadeniz Ş. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi ve Patogenezi. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. 152-4
16. Bayraktar M. Z. Non Proliferatif Diyabetik Retinopati. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. 161-2

17. Gelişken Ö, Yalçınbayır Ö. Proliferatif Diyabetik Retinopati. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. 167-75
18. Bayraktar M. Z. Non Proliferatif Diyabetik Retinopati. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. 162-3
19. Bayraktar M. Z. Non Proliferatif Diyabetik Retinopati. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. 160
20. Özdek Ş, Yalçın G. Diyabetik Makülopatide Yeni Yaklaşımlar. İçinde: Tıbbi Retina Güncel Yaklaşımlar. Retina Vitreus Özel Sayısı 2015 Cilt 23. 32-40
21. Massin P, Girach A, Erginay A. Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. Acta Ophthalmol Scand. 2006;84:466–74.
22. Cunha-Vaz JG, Travassos A. Break-down of the blood–retinal barriers and cystoid macular oedema. Surv Ophthalmol. 1984;28:485–92.
23. Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ. Altered retinal vascular response to 100% oxygen breathing in diabetes mellitus. Ophthalmology. 1984;91:1447–52.
24. Kohner EM, Patel V, Rassam SM. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes. 1995;44:603–7.
25. Patel V, Rassam S, Newson R. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. BMJ. 1992;305:678–83.
26. Ehrlich R, Harris A, Ciulla TA, Kheradiya N, Winston DM, Wirosko B. Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process. Acta Ophthalmol. 2010 May;88(3):279-91
27. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Vasc Health Risk Manag. 2007;3:853–76.
28. Rahman S, Rahman T, Ismail AA. Diabetes-associated macrovascularopathy: pathophysiology and pathogenesis. Diabetes Obes Metab. 2007;9:767–80.
29. Hughes S, Gardiner T, Hu P. Altered pericyte-endothelial relations in the retina during age: implication for vessel stability. Neurobiol Aging. 2006;27:1838–47
30. Ciulla TA, Harris A, Latkany P. Ocular perfusion abnormalities in diabetes. Acta Ophthalmol Scand. 2002;80:468–77.
31. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus. J Mol Med. 1998;76:21–31.
32. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF) / VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. Clin Sci (Lond). 2005;109:227–41.
33. Usui T, Ishida S, Yamashiro K. VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leucocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:368–74.
34. Ferrara N, Gerber HP & Le Coutre J: The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9:669–676

35. Bates DO, Curry FE. Vascular endo-thelial growth factor increases microvascular permeability via a Ca(2+)-dependent pathway. *Am J Physiol.* 1997;273:687–94.
36. Kim I, Moon SO, Kim SH. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endo-thelial cells. *J Biol Chem.* 2001;276:7614–20.
37. Dvorak AM, Feng D. The vesiculo–vacuolar organelle (VVO): a new endo-thelial cell permeability organelle. *J Histochem Cytochem.* 2001;49:419–32.
38. Feng D, Nagy JA, Pyne K. Pathway of macromolecular extravasation across microvascular endothelium in response to VPF/VEGF and other vaso-active mediators. *Microcirculation.* 1999;6:23–44.
39. Esser S, Lampugnani MG, Corada M. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci.* 1998;111:1853–65.
40. Kevil CG, Payne DK, Mire E. Vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor mediated permeability occurs through disorganization of endothelial junctional proteins. *J Biol Chem.* 1998;273:15099–103.
41. Hudry-Clergeon H, Stengel D, Ninio E, Vilgrain I. Platelet-activating factor increases VE-cadherin tyrosine phosphorylation in mouse endothelial cells and its association with the PtdIns3'-kinase. *FASEB J.* 2005 Apr;19(6):512–20.
42. Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family and ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;38:258–68.
43. Miyamoto N, de Kozak J, Jeanny JC, Glotin A, Mascarelli F, Massin P, et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2007;50:461–70.
44. Cai W, Rook SL, Jiang ZY. Mechanisms of hepatocyte growth factor-induced retinal endothelial cell migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1885–93.
45. Patel JJ, Tombran-Tink J, Hykin PG. Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular oedema: implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res.* 2006;82:798–806.
46. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111–9.
47. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease.* Philadelphia, Saunders, 1999.
48. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol.* 1999;139:81–100.

49. Krady JK, Basu A, Allen CM, Xu Y, Lanoue KF, Gardner TW, et al. Minocycline reduces proinflammatory cytokine expression, microglial activation, and caspase-3 activation in a rodent model of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2005;54:1559–65
50. Caicedo A, Espinosa-Heidmann DG, Pina Y, Hernandez EP, Cousins SW. Blood-derived macrophages infiltrate the retina and activate Muller glial cells under experimental choroidal neovascularization. *Exp Eye Res*. 2005;81:38–47
51. Zhang J, Gerhardinger C, Lorenzi M. Early complement activation and decreased levels of glycosylphosphatidylinositol-anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2002;51:3499–504
52. Gerhardinger C, Costa MB, Coulombe MC, Toth I, Hoehn T, Grosu P. Expression of acute-phase response proteins in retinal muller cells in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:349–57
53. Elward K, Gasque P. “Eat me” and “don’t eat me” signals govern the innate immune response and tissue repair in the CNS: emphasis on the critical role of the complement system. *Mol Immunol*. 2003;40:85–94
54. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol*. 2002;86:363–5
55. Joussen AM, Poulaki V, Mitsiades N, Cai WY, Suzuma I, Pak J, et al. Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic bloodretinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. *FASEB J*. 2003;17:76–8
56. Cusick M, Chew EY, Chan CC, Kruth HS, Murphy RP, Ferris FL. 3rd: Histopathology and regression of retinal hard exudates in diabetic retinopathy after reduction of elevated serum lipid levels. *Ophthalmology*. 2003;110:2126–33
57. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al. JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006 Sep;55(9):2401-11.
58. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005 May;115(5):1111-9.
59. Gardner TW, Antonetti DA. Novel potential mechanisms for diabetic macular edema: leveraging new investigational approaches. *Curr Diab Rep*. 2008 Aug;8(4):263-9.
60. Dana GW. The Type of Diabetes Mellitus Associated with Diabetic Retinitis. *Diabetes*. 1954 May;3(3):210-2.
61. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE. Prevention of leukostasis and vas-cular leakage in streptozotocin-induced dia-betic retinopathy via intercellular adhesionmolecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:10836–41.
62. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and gran-ulocytes, capillary non-perfusion, and neo-vascularization in diabetic retinopathy. *AmJ Pathol*. 1991;139:81–100.

63. Berezin A. Metabolic Memory Phenomenon in Diabetes Mellitus: Achieving and Perspectives. *Diabetes Metab Syndr*. 2016 Apr-Jun;10(2):176-83
64. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
65. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther*. 2008 Apr;16(4):791-9.
66. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006 Oct;113(10):1695
67. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (avastin) treatment. *Retina*. 2006;26(3): 352-4
68. Bakri SJ, Donaldson MJ, Link TP. Rapid regression of disc neovascularization in a patient with proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)*. 2006 Dec;20(12):1474-5
69. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1819-26.
70. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2399-405
71. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25
72. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2175-81
73. Yorston D. Anti-VEGF drugs in the prevention of blindness. *Community Eye Health*. 2014; 27(87): 44-6
74. Bressler NM, Boyer DS, Williams DF, Butler S, Francom SF, Brown B, et al. Cerebrovascular accidents in patients treated for choroidal neovascularization with ranibizumab in randomized controlled trials. *Retina*. 2012 Oct;32(9):1821-8.
75. Kaya M, Öztürk T, Koçak N, Kaynak S. Diyabetik Makula Ödemi ve Steroidler. İçinde: *Tıbbi Retina Güncel Yaklaşımlar*. Retina Vitreus Özel Sayısı 2015 Cilt 23. 50-2
76. Kivanc SA, Budak BA, Olcaysu OO. Diabetic Macular Edema and Ocular Medical Treatment Options [Internet]. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. Available from: <http://www.jcam.com.tr/files/JCAM-3213.pdf>

77. Dündar SO, Çakmak H. Diyabetik Maküla Ödeminde Anti-VEGF'lerin Yeri. İçinde: Tıbbi Retina Güncel Yaklaşımlar. Retina Vitreus Özel Sayısı 2015 Cilt 23. 43-8
78. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
79. UK. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
80. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S3-5. Erratum in: *Diabetes Care* 2009;32: 754.
81. 26.UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65
82. Bergenstal RM. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers. *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1615-21
83. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107:1058–70
84. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1480-7.
85. Ideta R, Yamashita H, Tanaka Y. Roles of Cytokines in Diabetic Retinopathy *Arch Ophthalmol*. 1999;117(5):700-1.
86. Abu el Asrar AM, Maimone D, Morse PH, Gregory S, Reder AT. Cytokines in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1992 Dec 15;114(6):731-6.
87. Maier R, Weger M, Haller-Schober EM, El-Shabrawi Y, Wedrich A, Theisl A, et al. Multiplex bead analysis of vitreous and serum concentrations of inflammatory and proangiogenic factors in diabetic patients. *Mol Vis*. 2008; 14:637–43.
88. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, et al. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications*. 2001 Sep-Oct;15(5):257-9.
89. 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 Jun;22(6):719-22.
90. Lee JH, Lee W, Kwon OH, Kim JH, Kwon OW, Kim KH, et al. Cytokine profile of peripheral blood in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy. *Ann Clin Lab Sci*. 2008;38(4):361-7.

91. Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, Mak MY, Berger AR, Kohly RP, et al. Aqueous Humor Cytokine Levels As Biomarkers Of Disease Severity In Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2017 Apr;37(4):761-9
92. Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M, Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. *Retina*. 2012 Nov-Dec;32(10):2150-7
93. Cavusoglu AC, Bilgili S, Alaluf A, Doğan A, Yilmaz F, Aslanca D, et al. Vascular endothelial growth factor level in the serum of diabetic patients with retinopathy. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2007;39: 205-8.
94. Mathews MK, Merges C, McLeod DS, Luttly GA. Vascular endothelial growth factor and vascular permeability changes in human diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Dec;38(13):2729-41.
95. Burgos R, Simó R, Audí L, Mateo C, Mesa J, García-Ramírez M, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor are not influenced by its serum concentrations in diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 1997 Sep;40(9):11079.
96. De Vries HE, Blom-Roosemalen MC, van Oosten M, de Boer AG, van Berkel TJ, Breimer DD, et al. The influence of cytokines on the integrity of the blood brain barrier in vitro. *J Neuroimmunol*. 1996 Jan;64(1):37-43.
97. Nguyen QD, Tatlıpınar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Is a Critical Stimulus for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-9.
98. Ozturk BT, Bozkurt B, Kerimoglu H, Okka M, Kamis U, Gunduz K. Effect of serum cytokines and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. *Mol Vis*. 2009 Sep 19;15:1906-14.
99. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005 May;112(5):806-16
100. Chiarelli F, Spagnoli A, Basciani F, Tumini S, Mezzetti A, Cipollone F, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with Type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications. *Diabet Med*. 2000 Sep;17(9):650-6.
101. Shimada K, Baba T, Neugebauer S, Onozaki A, Yamada D, Midorikawa S, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in Japanese Type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2002 Nov-Dec;16(6):386-90.
102. Brooks SE, Gu X, Kaufmann PM, Marcus DM, Caldwell RB. Modulation of VEGF production by pH and glucose in retinal Müller cells. *Curr Eye Res*. 1998 Sep;17(9):875-82.
103. 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 Mar;35(3):900-6.
104. Abu el-Asrar AM, Van Damme J, Put W, Veckeneer M, Dralands L, Billiau A, et al. Monocyte chemotactic protein-1 in proliferative vitreoretinal disorders. *Am J Ophthalmol*. 1997 May;123(5):599-606.

105. 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 Jul;45(7):954-9.
106. 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 Jan-Feb;46(1):78-83.
107. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, et al. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications*. 2001 Sep-Oct;15(5):257-9
108. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive Analysis of Inflammatory Immune Mediators in Vitreoretinal Diseases. *PLoS One*. 2009;4(12)
109. Meleth AD, Agron E, Chan C, Reed GF, Arora K, Byrnes G, et al. Serum Inflammatory Markers in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4295-301.
110. Myśliwiec M, Balcerska A, Zorena K, Myśliwska J, Lipowski P, Raczyńska K. The role of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Jan;79(1):141-6
111. Benjamin LE. Glucose, VEGF-A, and Diabetic Complications. *Am J Pathol*. 2001 Apr;158(4):1181-4.
112. Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl*. 2000 Sep;77:113-9.
113. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. 1996 Jan 12;271(2):736-41.
114. Yoo SA, Bae DG, Ryoo JW, Kim HR, Park GS, Cho CS, et al. Arginine-rich anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) hexapeptide inhibits collagen-induced arthritis and VEGF-stimulated productions of TNF-alpha and IL-6 by human monocytes. *J Immunol*. 2005 May 1;174(9):5846-55.
115. Taub DD. Chemokine-leukocyte interactions. The voodoo that they do so well. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7:355-76.
116. Jo N, Wu GS, Rao NA. Upregulation of chemokine expression in the retinal vasculature in ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:4054-60.
117. Takaishi H, Taniguchi T, Takahashi A, Ishikawa Y, Yokoyama M. High glucose accelerates MCP-1 production via p38 MAPK in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;305:122-8.
118. Maier R, Weger M, Haller-Schober EM, El-Shabrawi Y, Wedrich A, Theisl A, et al. Multiplex bead analysis of vitreous and serum concentrations of inflammatory and proangiogenic factors in diabetic patients. *Mol Vis* 2008; 14:637-43.

119. Mitamura Y, Takeuchi S, Matsuda A, Tagawa Y, Mizue Y, Nishihira J. Monocyte chemotactic protein-1 in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2001;215:415-8.
120. Hernández C, Sequera RM, Fonollosa A, Carrasco E, Francisco G, Simo R. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2005; 22:719-22.
121. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Kangave D, Geboes K, van Damme J. Chemokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:155-65
122. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Sep;30(9):1347-55
123. Dinarello, C. A. Interleukin-1 beta. *Critical Care Medicine*. 2005;33;460-2
124. Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Sevinc A, Mehmet N, et al. 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;16:163-70
125. Patel JJ, Saleh GM, Hykin PG, Gregor ZJ, Cree IA. Concentration of haemodynamic and inflammatory related cytokines in diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2008 Feb;22(2):223-8
126. Petrovic MG, Korosec P, Kosnik M, Osredkar J, Hawlina M, Peterlin B, et al. Local and Genetic Determinants of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Advanced Proliferative Diabetic Retinopathy. *Mol Vis* 2008; 14:1382-7
127. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116:73-9.
128. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001 Nov;132(5):760-76.
129. Kordonouri O, Danne T, Hopfenmüller W, Enders I, Hövener G, Weber B. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus? *Acta Paediatr*. 1996 Jan;85(1):43-8.
130. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1320-5.
131. Camera A, Hopps E, Caimi G. Diabetic microangiopathy: physiopathological, clinical and therapeutic aspects. *Minerva Endocrinol*. 2007 Sep;32(3):209-29.
132. Izzedine H, Fongoro S, Pajot O, Beauvils H, Deray G. Retinopathy, hematuria, and diabetic nephropathy. *Nephron*. 2001 Aug;88(4):382-3.
133. Sharma K, Rao SR, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, et al. Goldstein Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice *J Clin Invest*. 2008 May;118(5):1645-56

134. Christou GA, Kiortsis DN. The role of adiponectin in renal physiology and development of albuminuria. *J Endocrinol*. 2014 May 12;221(2)
135. Murea M, Register TC, Divers J, Bowden DW, Carr JJ, Hightower CR, et al. Relationships between serum MCP-1 and subclinical kidney disease: African American-Diabetes Heart Study. *BMC Nephrol*. 2012 Nov 14;13:148
136. Freyberger H, Schifferdecker E, Schatz H. Regression of hard exudates in diabetic background retinopathy in therapy with etofibrate antilipemic agent. *Med Klin (Munich)*. 1994 Nov 15;89(11):594-7, 633.
137. Ebeling P, Koivisto VA. Occurrence and interrelationships of complications in insulin-dependent diabetes in Finland. *Acta Diabetologica*. 1997 Apr;34(1):33-38
138. Mohan R, Mohan V, Susheela L, Ramachandran A, Viswanathan M. Increased LDL cholesterol in non-insulin-dependent diabetics with maculopathy. *Acta Diabetol Lat*. 1984 Jan-Mar;21(1):85-9.
139. Dornan TL, Carter RD, Bron AJ, Turner RC, Mann JJ. Low density lipoprotein cholesterol: an association with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 1982 Mar;22(3):167-70.
140. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796-806
141. Menè P, Punzo G. Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? *J Hypertens*. 2008 Nov;26(11):2085-92.
142. Oh J, Won HY, Kang SM. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2009 Jan 29;360(5):539-40
143. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008 May;57(5):625-9.
144. Liang CC, Lin PC, Lee MY, Chen SC, Shin SJ, Hsiao PJ, et al. Association of Serum Uric Acid Concentration with Diabetic Retinopathy and Albuminuria in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2016 Aug;17(8):1248.
145. Krizova L, Kalousova M, Kubena AA, Chrapek O, Chrapkova B, Sin M, et al. Correlation of Vitreous Vascular Endothelial Growth Factor and Uric Acid Concentration Using Optical Coherence Tomography in Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol*. 2015; 2015:478-509.
146. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. 1987;235:1043-6.
147. Pae HO, Oh GS, Lee BS, Rim JS, Kim YM, Chung HT. 3-Hydroxyanthranilic acid, one of L-tryptophan metabolites, inhibits monocyte chemoattractant protein-1 secretion and vascular cell adhesion molecule-1 expression via heme oxygenase-1 induction in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2006;187:274-84.

148. Kawamura K, Ishikawa K, Wada Y, Kimura S, Matsumoto H, Kohro T, et al. Bilirubin from heme oxygenase-1 attenuates vascular endothelial activation and dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:155–60.
149. Ishikawa K, Navab M, Leitinger N, Fogelman AM, Lusis AJ. Induction of heme oxygenase-1 inhibits the monocyte transmigration induced by mildly oxidized LDL. *J Clin Invest.* 1997;100:1209–16.
150. Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem.* 1994;269:16712–9.
151. Ollinger R, Bilban M, Erat A, Froio A, McDaid J, Tyagi S, et al. Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation.* 2005;112:1030–9.
152. Cho HC. The Relationship among Homocysteine, Bilirubin, and Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab J.* 2011 Dec;35(6):595-601.

