



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK RETİNOPATİSİ OLAN HASTALARDA
SERUM ENDOCAN DÜZEYLERİ İLE RETİNOPATİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Semih Bagatur

İSTANBUL/2019



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK RETİNOPATİSİ OLAN HASTALARDA
SERUM ENDOCAN DÜZEYLERİ İLE RETİNOPATİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Semih Bagatur

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Nurullah Bulut

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyuncaengin mesleki bilgi ve tecrübelerinden olduğu kadar, insani ve hekimlik yönlerinden de istifade ettiğim, hekimlik hayatım boyunca, eğitimim esnasında vermiş oldukları deontolojik ve ahlaki değerlere bağlı kalacağım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Şaban Şimşek ve Doç. Dr. Aysu Karatay Arsan'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Her zaman bilgileri ve yaklaşımlarıyla örnek alacağım, değerli hocalarım Doç. Dr. Ayşe Yeşim Oral, Doç. Dr. Özlen Rodop Özgür, Op. Dr. Baran Kandemir ve Dr. Muhammed Nurullah Bulut'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma klinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Semih Bagatur

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS VE DİYABETİK RETİNOPATİ	2
2.1.1. Diyabetik Retinopati Patogenizi	3
2.1.2. Diyabetik Retinopi Sınıflaması	4
2.1.3. Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri.....	5
2.1.3.a. Yaş:.....	5
2.1.3.b. Glisemik Kontrol:	5
2.1.3.c. Hipertansiyon:.....	6
2.1.3.d. Nefropati:.....	6
2.1.3.e. Diğer Risk Faktörleri:.....	6
2.1.4. Vitreus Anatomisi ve Fizyolojisi	6
2.1.5. Retina Anatomisi ve Fizyolojisi	7
2.1.6. Serum Endocan (ESM-1)	9
3. MATERYAL VE METOD	11
3.1. DEMOGRAFİK YAPI.....	11
3.2. PERİFERİK VENÖZ KAN ALINMA YÖNTEMİ	12
3.3. ENZİM-LINKED IMMUNABSORBENT ASSAY (ELISA) KİTLERİNİN İNCELEME YÖNTEMİ	12
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	13
4. BULGULAR.....	14
4.1. GRUPLARA GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR	16
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇLAR	25
KAYNAKÇA.....	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2. 1. Vitreus Anatomisi.....	7
Şekil 2. 2. Retinanın histolojik kesiti.....	9
Şekil 4. 1. Gruplara göre endocan ortalamalarının karşılaştırılması.....	18

TABLO DİZİNİ

Tablo 4. 1. Gruplarda olgu sayısı dağılımı.....	14
Tablo 4. 2. Gruplardaki cinsiyet dağılımı.....	14
Tablo 4. 3. Gruplardaki yaş dağılımı.....	15
Tablo 4. 4. NPDR ve PDR grubunun diyabetes mellitus tipi, makular ödem, enjeksiyon dağılımları.....	15
Tablo 4. 1. 1. Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	16
Tablo 4. 1. 2. NPDR ve PDR gruplarındaki DM süre, Makular Ödem ve İntravitreal enjeksiyon dağılımları.....	16
Tablo 4. 1. 3. Grupların yaş, VKİ, HbA1c ve Endocan ortalamaları.....	17
Tablo 4. 1. 4. NPDR ve PDR gruplarındaki DM süre dağılımı.....	18
Tablo 4. 1. 5. İntravitreal enjeksiyon uygulamasına göre Endocan ortalamalarının karşılaştırılması.....	19
Tablo 4. 1. 6. İntravitreal enjeksiyon uygulamasına göre Endocan ortalamalarının karşılaştırılması.....	19
Tablo 4. 1. 7. Gruplarda makular ödem varlığına göre Serum Endocan ortalamalarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 4. 1. 8. Gruplarda evrelere göre Serum Endocan ortalamalarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 4. 1. 9. Gruplarda evrelere göre Endocan ortalamalarının karşılaştırılması....	21
Tablo 4. 1. 10. Tüm çalışma grubundaki korelasyon sonuçları.....	22

KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

HT: Hipertansiyon

DR: Diyabetik Retinopati

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

NPDR: Proliferatif olmayan Diyabetik Retinopati

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

IRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler

DMÖ: Diyabetik Makular Ödem

AGE: İleri Glikozilasyon son ürünleri

PKC: Protein Kinaz C

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

NVD: Optik diskte yeni damarlanma

NVE: Retinanın başka herhangi bir yerinde yeni damarlanma

HBA1c: Hemoglobin A1c (Glikolize Hemoglobin)

ILM: İç Limitan Membran

RPE: Retina Pigment Epiteli

ESM-1: Endotel hücrelerine spesifik moleküler-1

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

FFA: Fundus Florescein Anjiyografi

OCT: Optical Coherens Tomografi

IL-1: İnterlökin-1

TNF- α : Tümör Nekroz faktörü α

TGF- β 1: Transforming Büyüme Faktörü β 1

FGF-2: Fibroblast Büyüme Faktörü 2

PI3K: Fosfatidilinozitol 3-kinaz

ELISA: (Enzim-linked Immunsorbent Assay) Enzim bağlantılı immünosorbent assay

HRP:Avidin-Horseradish Peroksidaz

OD: Optik Dansite (yoğunluk)



ÖZET

AMAÇ: Endocan, endotelyal hücreler tarafından salgılanan bir dermatan sülfat proteoglikanıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda serum endocan düzeyinin inflamasyonlu ve tümörlü hücrelerde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca endocan düzeyinin anjiyogenez ile ilişkisi de gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda serum endocan düzeyi ile Diyabetik Retinopati (DR) evresi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Vaka-kontrol çalışmamıza 25 Proliferatif olmayan Diyabetik Retinopati (NPDR), 25 Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) ve 25 Diyabetes Mellitus (DM) olmayan hasta grubu dahil edilmiştir. NPDR grubu hafif, orta ve ciddi olmak üzere 3 alt gruba; PDR grubu ise retinanın başka herhangi bir yerinde yeni damarlanma(NVE-neovasküler else) ve/veya Neovasküler disk (NVD), Vitre içi hemoraji (VIH), VIH ve Traksiyonel membran (TM) olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Alt gruplar arasında serum endocan düzeyleri istatistiksel olarak analiz edildi. Ayrıca Glikolize Hemoglobin (HbA1c), Vücut kitle indeksi (VKİ), Makular Ödem (MÖ) varlığı ve intravitreal enjeksiyon ile serum endocan düzeyi arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

BULGULAR: Değerlendirilen serum örneklerinde endocan düzeyi ile her 3 grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Aynı şekilde NPDR ve PDR alt gruplarında da serum endocan düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Makular ödemi olan ve intravitreal enjeksiyon yapılan hastalarda da endocan düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Ancak VKİ ile serum endocan düzeyi arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi ($p < 0.05$) ($r : 0.263$).

SONUÇ: Çalışmamızda serum endocan düzeyi ile DR evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. İntravitreal endocan düzeyi ile anjiyogenez ve inflamasyonu tetikleyen diğer mediyatörlerin birlikte ve daha geniş olgulu çalışmalarla değerlendirilmesi daha anlamlı sonuçlar verebilir. Her ne kadar bizim çalışmamızda serum endocan düzeyi ile DR arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olsa da belki de ilerleyen yıllarda endocan düzeyi, DR'li hastalarda prognostik bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Retinopati, Endocan, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ABSTRACT

OBJECTIVE: Endocan is a dermatan sulfate proteoglycan secreted by endothelial cells. Recent studies have shown that serum endocan levels increase in inflammatory and tumor cells. Endocan levels have also been shown to be associated with angiogenesis. In this study, we investigated the relationship between serum endocan level and Diabetic Retinopathy (DR) stage.

MATERIAL AND METHODS: 25 Non-Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR), 25 Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) and 25 nondiabetic patients were included in our case control study. NPDR group consists of 3 subgroups: mild, moderate and severe; PDR group Neovascular else (NVE) and / or neovascular disc (NVD), intravitreal hemorrhage (IVH), IVH and tractional membrane (TM) were divided into three subgroups. Serum endocan levels were statistically analyzed among subgroups. In addition, the relation between serum endocan level and Glicolized Hemoglobin (HbA1c), Body Mass Index (BMI), Macular Edema (ME) presence and intravitreal injection were compared.

RESULTS: No significant correlation was found between the endocan levels and the 3 groups in the evaluated serum samples ($p > 0.05$). Similarly, there was no significant correlation in serum endocan levels in NPDR and PDR subgroups ($p > 0.05$). There was no significant correlation in endocan levels in patients with macular edema and intravitreal injection ($p > 0.05$). However, there was a negative correlation between BMI and serum endocan levels ($p < 0.05$) ($r : 0.263$).

CONCLUSION: In our study, no significant correlation was found between serum endocan level and DR stage. The evaluation of intravitreal endocan levels and other mediators triggering angiogenesis and inflammation together with more extensive studies may give more meaningful results. Perhaps the endocan level may be a prognostic marker in patients with DR.

Key words: Diabetic Retinopathy, Endocan, Vascular Endothelial Growth Factor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, vasküler endotel tabakasının çeşitli mediatörlerin salınması ve reseptör / ligand etkileşimleri yoluyla inflamasyon, koagülasyon, anjiyogenez ve tümör invazyonu gibi süreçlerde temel bir rol oynadığını göstermiştir (1). Endotel hücreleri tarafından salınan serum endocan (endotelyal hücre spesifik molekülü-1) düzeyi artışı endotel aktivasyonu (inflamasyon) ve neovaskülarizasyonu (tümör progresyonu) göstergesi olabilir (2).

Diyabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), Akut Koroner Sendrom ve Hipertansiyon (HT) hastalarında serum endocan düzeyinin arttığı gösterilmiştir (3-6).

Diyabetik Retinopati (DR), yüksek glukoz seviyesi nedeniyle ağırlıklı olarak küçük kan damarlarını etkileyen bir mikroanjiyopati tablosudur. DR, retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerlerini ve venüllerini etkileyebilmektedir. Başta Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) olmak üzere birçok molekülün bunda etkili olduğu gösterilmiştir (7).

Biz de bu çalışmamızda endotel disfonksiyonu görülen DR hastalarında Serum Endocan düzeyinin belirlenmesi ve DR evresi ile ilişkisini değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS VE DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetes Mellitus; multifaktoryel bir etiyopatogeneze sahip, endojen insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya dokulardaki direnç nedeniyle etkisinin azalmasına bağlı olarak gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri gibi bozukluklarla karakterize kronik, multisistemik bir metabolizma hastalığıdır (8).

Diyabetes Mellitus vakalarının %80-90'ı Tip 2 DM'den (insüline bağımlı olmayan DM), %10-20'si ise Tip 1 DM'den (insüline bağımlı DM) oluşur. 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması- II (TURDEP-II Çalışması)'nın sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş üstü bireylerde DM prevalansı %13.7 olarak bulunmuştur. Ülkemizde şimdiye kadar gerçekleştirilen en kapsamlı araştırmalardan biri olan bu çalışma da göstermektedir ki, Diyabetes Mellitus hızla önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir (9).

Diyabetes Mellitus kronik dönemde, progresif gelişen, vücutta birçok dokuyu etkileyen spesifik komplikasyonlara yol açar. Bunlar mikrovasküler komplikasyonlar (Diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati) ve makrovasüler komplikasyonlar (miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı) olarak 2 grupta incelenebilir (10).

Diyabetik Retinopati (DR), Diyabetes Mellitusun (DM) kronik komplikasyonları arasında yer alan , tip 1 veya tip 2 DM'ye sekonder olarak gelişebilen, görme azlığının en önemli sebebi olan retinal değişiklikleri ve mikrovasküler komplikasyonları içermektedir (11). Günümüzde DR, proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) (hafif, orta ve ciddi) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere sınıflandırılmaktadır (12). DR, başlangıçta çoğunlukla hasta tarafından fark edilebilir değişikliklere sebep olmazken; DR gelişme riski, hastalığın süresi ile artmakla birlikte, tip 1 DM olan bireylerin %50'sinde, tip 2 DM olan bireylerin ise %30'unda hastalık seyri süresince görme keskinliği üzerinde potansiyel tehdit oluşturan komplikasyonlar gelişeceği tahmin edilmektedir (13).

2.1.1. Diyabetik Retinopati Patogenizi

Diyabetik Retinopati, retinadaki prekapiller arteriyolları, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopati tablosudur. Uzun süren hiperglisemik fazda ileri glikolizasyon ürünleri ve oksidatif stress sonucu oluşan serbest radikaller kapiller yatakta değişikliklere, hasara yol açar. Mikrovasküler damarlarda oklüzyona bağlı olarak retinada iskemi ve arteriovenöz şantlar (intraretinal mikrovasküler anomaliler-IRMA) oluşur. Retinadaki kapiller nonperfüzyona bağlı iskemik hipoksik dokudan salınan inflamatuvar mediatörlere özellikle de vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) bağlı retinada ve optik diskte neovaskülarizasyonlar görülebilir (14).

Mikrovasküler damarlardaki sızıntıya bağlı olarak lokalize, diffüz retina ödemi görülebilir. DR sürecinin herhangi bir aşamasında diyabet hastalarında maküla bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize diyabetik maküla ödemi (DMÖ) de gelişebilir. DR'li hastalarda görülen DMÖ görme kayıplarının %50'sinden sorumludur. DMÖ'nün görülme sıklığı hastalığın başlangıç zamanı ve süresi ile korelasyon göstermektedir. DR ilerledikçe, maküla ödemi insidansı da artar. Bir çalışmada, maküla ödemi insidansı hafif NPDR'de %3, orta- şiddetli NPDR'de %38 ve PDR'de %71 olarak bulunmuştur (15).

Diyabetik Retinopatide Histopatolojik Değişiklikler: Diyabetik retinopatide izlenen başlıca mikroskopik değişiklikler(16):

- Perisit kaybı
- Kapiller bazal membran kalınlaşması
- Mikroanevrizmalar
- Aselüler kapillerler
- Kan-retina bariyerinin bozulması
- Makroglial aktivasyon
- Retinal nörodejenerasyon olarak sayılabilir.

Diyabetik Retinopatide Biyokimyasal Mekanizmalar: Diyabetik retinopatiye ait patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar (17);

- Aldoz redüktaz yolu

- İleri glikolizasyon son ürünlerinin (AGE) oluşması
- Reaktif oksijen türlerinin oluşması
- Protein kinaz C (PKC) yolu
- Hücrel glukoz transportunun bozulması

2.1.2. Diyabetik Retinopi Sınıflaması

DR, başlıca NPDR ve PDR olmak üzere iki ana grup altında sınıflandırılır.

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (18)

Hafif: Birden fazla mikroanevrizmanın varlığı

Orta: Birden fazla mikroanevrizma, hemoraji ve sert eksuda varlığı

Ciddi: 4-2-1 kuralı. Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı:

- 4 kadranda yaygın intraretinal hemoraji ve mikroanevrizma
- 2 kadrandan fazla venöz boncuklanma
- 1 kadrandan fazla intraretinal mikrovasküler anomali (IRMA)

Proliferatif Diyabetik Retinopati (19): Disk, retina veya irisin neovaskülarizasyonu ile karakterizedir. Yeni damar oluşumları, genellikle retinal venlerden köken alırlar. Retinada optik diske 1 disk mesafesi boyunca olan damarlar neovasküler disk (NVD), daha uzak mesafedekiler ise neovasküler else (NVE) olarak adlandırılır. Normal retinal damarların aksine NVD ve NVE'ler floresein sızdırırlar.

Vitreus kanamalarıyla, gliosis, traksiyonel membran ve maküla ödemiyle ilişkilidir.

Erken proliferatif retinopati

- Optik diskte, disk alanının üçte birinden azında neovaskülarizasyon
- Optik diskin preretinal ya da vitreus hemorajisi olmaksızın neovaskülarizasyonu
- Preretinal veya vitreus hemorajisi olmaksızın disk alanının yarısının azında başka yerlerde neovaskülarizasyon

Yüksek riskli proliferatif retinopati

- Disk alanının üçte biri, bir çeyrek optik diskin neovaskülarizasyon veya

- Optik diskin preretinal ya da vitreus hemorajisi ile neovaskülerizasyonu veya
- Preretinal veya vitreus hemorajisi ile disk alanının en az yarısında başka yerlerde neovaskülerizasyon

Ciddi proliferatif retinopati

- Arka fundus veya santral maküler dekolmanı gizleyen preretinal veya vitreus hemorajisi

2.1.3. Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri

2.1.3.a. Yaş:

Tip 1 diyabetin başlangıç yaşı mikrovasküler komplikasyon riskini etkilemektedir. 5-14 yaş arası Tip 1 diyabet başlangıcı olan hastalar en yüksek risk grubundayken, 15-40 yaş arası diyabet başlangıcı olan hastalar ise en düşük risk grubundadır (20). Tip 2 diyabette ise 45 yaş altında tanı konan hastalarda DR prevalansının ve şiddetinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21). Süre: Retinopatinin süresi, diyabetik retinopati insidansı ile yakından ilişkilidir ve diyabetik retinopatinin en önemli göstergesidir (22). Tip 1 diyabetin ilk beş yılı çok düşük retinopati riski taşımaktadır. Bununla birlikte, 5-10 yıl diyabet hastası olanların %27'si ve 10 yıldan uzun süredir diyabet hastası olanların %71-90'ında DR gelişmiştir (23). Tip 2 diyabetin başlangıcından 11-13 yıl sonra retinopatinin prevalansı %23; 16 yıldan sonra %60 idi; ve başlangıçtan 11 yıl sonra, hastaların %3'ünde PDR gelişmiştir (24).

2.1.3.b. Glisemik Kontrol:

DR gelişiminde önemli faktörlerden biri de kan glukoz seviyesidir. Tip 1 diyabeti olan hastalarda, kan glukoz seviyesinin yakından takip ve kontrol edilmesi (günde 4 ölçüm) DR gelişimini %76 ve DR'nin ilerleyişini %54 azaltmaktadır (25). Tip 2 diyabet hastalarında etkin tedavinin değeri de gösterilmiştir. Etkin glisemik kontrol DR'nin yıllık ilerleme hızını % 21 azaltmaktadır (26). Hemoglobın A1c (HA1c) seviyesindeki her %1'lik düşüş DR insidansını % 28 azaltmaktadır (27).

2.1.3.c. Hipertansiyon:

Sistemik Hipertansiyon da DR için bir diğer bağımsız risk faktörüdür. Sıkı kan basıncı kontrolünün DR'nin ilerleyişini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (28). Gebelik: Retinopatisi olmayan diyabetik gebelerde NPDR gelişme riski % 10'dur. Buna karşılık gebeliğin başlangıcında NPDR ve HT olan hastalarda intraretinal mikrohemoraji, cotton wool spot (yumuşak ödem) ve makula ödeminde ilerleme gösterilmiştir (26). Fakat doğum sonrası bazı bulgulara gerileme görülmektedir.

2.1.3.d. Nefropati:

Proteinüri, yüksek kan üre nitrojen ve kreatinin seviyesi hatta mikroalbüminüri ile seyreden böbrek hastalarında DR'nin ilerlediği gösterilmiştir (22,29).

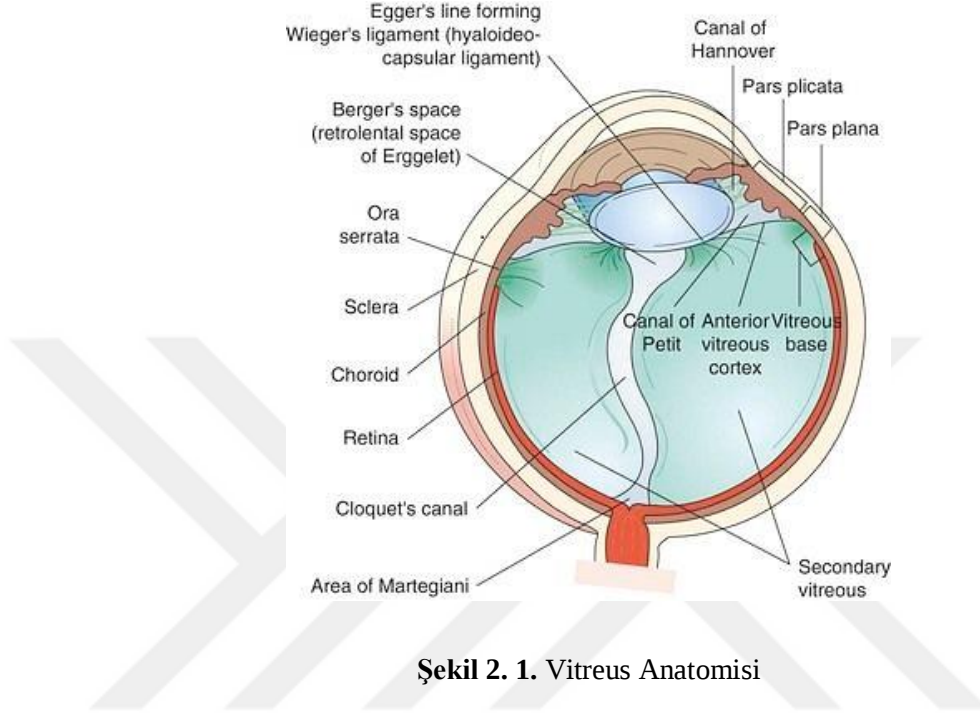
2.1.3.e. Diğer Risk Faktörleri:

Hiperlipidemi, sigara, katarakt cerrahisi, obezite ve anemi (7).

2.1.4. Vitreus Anatomisi ve Fizyolojisi

Vitreus; %98'i su olmak üzere kollajen, glikozaminoglikanlar, hyalosit içermektedir. Göz küresini dolduran homojen jelatinöz bir maddedir. Vitreus hacmi yaklaşık 4.0 ml olup tüm glob hacminin %70-80'ini oluşturur. Emetropik bir yetişkinde, insan gözü vitreusunun aksiyel uzunluğu yaklaşık 16.5 mm'dir. Vitreus iki önemli fonksiyonu olan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Birincisi göz küresinin major hacmini sağlayan şeffaf ortam oluşturmak, ikincisi de göz küresine gelen kuvvetleri abzorbe edip çevre göz dokularına yaymaktır. Vitreusun dış kısmı kortikal vitreus olarak adlandırılır ve yaklaşık 100 mikron kalınlığındadır. Kortikal vitreus ve retinaya yakın olan kısımlarda kollajen fibril ve hyaluronik asit yoğunluğu çok daha fazladır ve bu bölüm daha sağlam ve yaşa bağlı değişikliklere daha dayanıklıdır. Vitreusun retinaya ve pars planaya en sıkı yapışıklık gösterdiği alan vitreus bazıdır. Diğer bir yapışıklık bölgesi sirküler yapıda olup optik sinir başı kenarındadır. Yaş ilerledikçe zayıflamasına rağmen arka vitre dekolmanı sırasında en son ayrılan kısımdır. Vitreus

ayrıca major retinal damarlar boyunca ve prefoveolar alanda daha yoğun ve sıkı yapışıklık göstermektedir. 40 yaşından sonra vitreusun jel yapısı özellikle santralde olmak üzere likefiye olmaya başlar ve 80-90 yaşlarında vitreusun yarısından fazlası likefiye hale gelir (30).



Şekil 2. 1. Vitreus Anatomisi

2.1.5. Retina Anatomisi ve Fizyolojisi

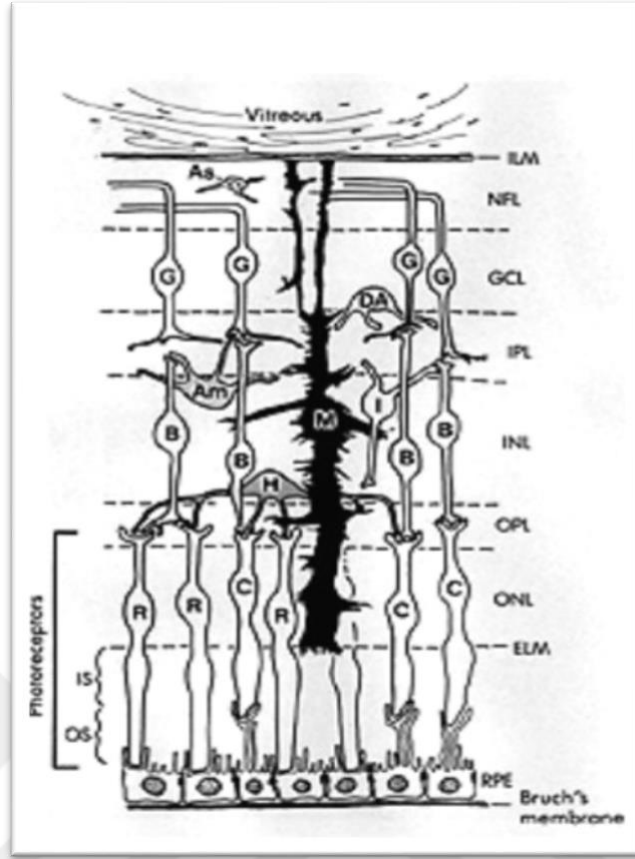
Retina gözün en iç tabakasında yer alan fotoreseptör özelliği ile optik enerjiyi algılayan ve beyne optik sinir yoluyla ileten, optik sinir başından ora serrata'ya uzanan ağ tabakadır. İç tarafta vitreus korteksi ile dış tarafta da Bruch membranı aracılığıyla koryokapilleris tabakasıyla ve koroidle komşudur. Makülanın merkezine fovea adı verilir. Retinanın en yüksek görme keskinliğine sahip bölgesidir. Temporal arkatlar arası alan makuladır ve çapı yaklaşık 5,5 mm'dir. Histolojik özellikler olarak retina dıştan içe 10 katmandan oluşmuştur (31).

1. Retina Pigment Epiteli (RPE) (Nöral retina ile koroid arasında uzanır.)
2. Fotoreseptörler (Koni ve basilleri içerir.)
3. Dış limitan membran (Fotoreseptörlerin zonula adherensler ve Müller hücrelerinin radyal çıkıntıları oluşturur.)
4. Dış nükleer tabaka (Fotoreseptör çekirdeklerini içerir.)

5. Dış pleksiform tabaka (Fotoreseptör ile bipolar ve horizontal hücrelerin sinaptik bağlantılarıdır.)
6. İç nükleer tabaka (Bipolar, horizontal, amakrin ve Müller hücre çekirdeklerini içerir.)
7. İç pleksiform tabaka (Bipolar ve amakrin ile ganglion hücreleri sinaptik bağlantıları mevcuttur.)
8. Ganglion hücre tabakası (Ganglion hücre çekirdeklerinden oluşur.)
9. Sinir lifi tabakası (Ganglion hücre aksonlarından oluşur.)
10. İç limitan membran (ILM) (Müller hücreleri terminal uzantılarını ve bazal membranı içerir.)

RPE tek katlı hekzagonal hücrelerden oluşur. Hücrelerin tepe kısımları hem zonula okludens hem de zonula adherenslerle birbirlerine sıkıca bağlıdır ve dış kan-retina bariyerinin oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca A vitamini metabolizmasında rol oynar, fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozunu yapar. Elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu ve subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü sağlar. Retina adezyonunu sağlar (32). Nörosensoryal retina, fotoreseptör hücreler ile bunların çeşitli bağlantılarını içerir. Koni ve basil olarak adlandırılan 2 tip fotoreseptör vardır. Bu hücreler retinanın ışığa duyarlı hücreleri olup sinir sisteminin diğer son organları gibi davranırlar. İç ve dış segmentleri vardır. Dış segmentler mukopolisakkarit matriks ile sarılmıştır ve RPE ile temas halindedir. RPE ile fotoreseptör dış segmentleri arasında sıkı bağlantı veya diğer hücrelerel bağlantılar yoktur (32).

Horizontal hücreler, kon ve rodler arasında sinaptik iletişimi sağlar. Bipolar hücreler vertikal yerleşmiştir. Fotoreseptörler ile ganglion hücreleri arasında sinaps sağlarlar. Ganglion hücreleri, retinanın iç kısmında bulunurlar ve görme yolunun 2. nöronlarıdır. Ganglion hücrelerinin aksonları retina iç yüzeyine paralel hale gelerek sinir lifi tabakası haline gelirler ve sonradan optik siniri oluştururlar. Retinanın destek yapısını oluşturan Müller hücreleri dış limitan membrandan iç limitan membrana uzanırlar. Retinanın en iç yüzeyini oluşturan iç limitan membran, müller hücrelerinin uzantılarından oluşur (33).



Şekil 2. 2. Retinanın histolojik kesiti

(Retina pigment epiteli (RPE), Koniler (C), Basiller (R), Dış limitan membran (ELM), Dış nükleer tabaka (ONL), Dış pleksiform tabaka (OPL), İç nükleer tabaka (INL), İç pleksiform tabaka (IPL), Gangliyon hücre tabakası (GCL), Sinir lifi tabakası (NFL), İç limitan membran (ILM)

2.1.6. Serum Endocan (ESM-1)

Endotel hücreleri, kan akımı ile etrafındaki doku arasında bir arayüz sağlayan normal vasküler duvarın önemli bir bileşenidir. Endotelyum, nitrik oksit, prostasiklin ve endotelin gibi vazoaaktif maddelerin salınması yoluyla vasküler tonusu, lökosit yapışmasını ve trombosit aktivasyonunu düzenleyerek vasküler fonksiyonun korunmasında anahtar rol oynar. Vücut homeostazı açısından endotelyum vazgeçilmezdir ve endotelyum disfonksiyonu aterosklerozis, hipertansiyon, pulmoner

hipertansiyon, sepsis ve infalamatuar sendromlar olmak üzere birçok hastalığa sebep olmaktadır (34).

Endotel hücrelerine spesifik moleküler-1 (ESM-1) olarak da adlandırılan endocan, 1996 yılında Lassalle ve arkadaşları tarafından umbilikal venlerdeki endotel hücrelerinde tespit edilmiştir . Endocan endotelyal hücreler tarafından salgılanan bir dermatan sülfat proteoglikanıdır (35,36).Endocan; adezyon, göç ve proliferasyon gibi hücresel aktivitelerin düzenlenmesinde rol oynar (37). VEGF-A, VEGF-C, İnterlökin-1 (İL-1), Tümör nekroz faktörü (TNF- α), Transforming büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) ve Fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) sitokinleri endocan ekspresyonunu arttırırken, Fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) ve interferon- γ ise endocan ekspresyonunu azaltmaktadır (34). Yapılan çalışmalarda kalp, beyin, pankreas ve karaciğer gibi sağlıklı organların endotel hücrelerinde belirgin bir endocan yüksekliğine rastlanamazken (35), inflamasyonlu ya da tümörlü hücrelerin endotellerinde endocan düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (38). Endocan son zamanlarda tümörlerde proanjyogenik sinyallere yanıt olarak anjiyogenez ve endotel hücre aktivasyonunun bir belirteci olarak tarif edilmiştir (39,40,41).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. DEMOGRAFİK YAPI

Bu çalışma Helsinki Bildirisine uygun olarak yapılmış olup, gerekli tüm izinler SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.09.2018 tarihli ve 2018/514/138/9 sayılı karar ile alınmıştır. Çalışmaya, Ekim 2018 ile Kasım 2018 tarihleri arasında SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğine başvuran 25 NPDR'li (Grup 1) ve 25 PDR'li hastalar (Grup 2) ile DM'si olmayan 25 kontrol hasta grubu (Grup 3) olmak üzere toplamda 75 gönüllü alınmıştır. Çalışmaya katılan araştırma ve kontrol grubu hastalarından alınan periferik venöz kan örnekleri serum Endocan düzeyini araştırmak üzere SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda -20 °C derecede muhafaza edilmiştir.

Periferik venöz kan örneği alınmadan önce tüm olguların yaşı, cinsiyeti, diyabetes mellitus tipi, diyabetes mellitus varsa kaç yıldır mevcut olduğu ve oral antidiyabetik ilaç, insülin kullanıyorsa kaç yıldır kullandığı, HbA1c değeri, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), diyabetes mellitus dışı sistemik hastalık öyküsü, rutin oftalmolojik muayene bulguları (görme keskinliği ölçümü, biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi ve göz içi basıncı ölçümü) kaydedilmiştir.

DR'si olan hastaların son 3 ay içinde çekilmiş Fundus Florescein Anjiyografi (FFA) ve Optical Coherens Tomografi (OCT) görüntülemeleri değerlendirilmiştir. FFA sonuçlarına göre hastalar alt gruplara ayrılmıştır. OCT'ye göre santral makular ödem olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca DR'li hastalara son 3 ay içinde intravitreal enjeksiyon yapıp yapılmadığı değerlendirilmiştir.

Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- 18-79 yaş arası diyabetik retinopati hastaları ve kontrol grubu hastaları

Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- 18 Yaş altı ve 78 yaş üstü hastalar
- Kardiyovasküler Hastalık ve Hipertansiyon Öyküsü
- Serebrovasküler Olay Hikayesi

- Kronik Böbrek Yetmezliği Öyküsü
- Hepatoselüler Kanser Öyküsü
- Malignensi Öyküsü
- İnflamatuvar Hastalık Öyküsü

3.2. PERİFERİK VENÖZ KAN ALINMA YÖNTEMİ

Çalışmaya katılan tüm hastalardan periferik venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri Biyokimya Laboratuvarı'nda santrifüj edilerek -20 °C derecede 3 gruba ayrılarak saklandı.

3.3. ENZİM-LINKED IMMUNABSORBENT ASSAY (ELISA) KİTLERİNİN İNCELEME YÖNTEMİ

Çalışma için alınan kan örnekleri Biyokimya Laboratuvarı'nda hücre içeriğini ayırmak için 15 dk boyunca 3000 rpm'de santrifüje tabi tutuldu. Santrifüj sonrası elde edilen serum kısmı her bir hasta için 2 adet steril ependorf tüpe konuldu ve analiz edilinceye kadar -20 °C derecede muhafaza edildi. Planlanan hasta sayısına ulaşıldıktan sonra serum endocan (ESM-1) düzeyi ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Enzim-linked İmmunsorbent Assay (ELISA)

Alınan kan örneklerinden santrifüj yoluyla elde edilen serumlar çalışılacağı zaman çözülerek oda sıcaklığına getirildi. Sonrasında serum endocan (ESM-1) düzeyi ELISA yöntemi ile insan ESM-1 (Human endocan/ESM-1, Cat No: E-EL-H155796T) kiti kullanılarak ölçüldü.

Human ESM-1 (Endothelial Cell Specific Molecule 1): Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibini kullanır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, İnsan ESM1'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmışır. Standartlar veya örnekler mikro ELISA plakası kuyucuklarına eklendi ve spesifik antikor ile birleştirildi. Daha sonra, insan ESM1 ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı için spesifik bir biyotinile tespit antikoru, her bir mikro plaka kuyusuna art arda eklendi ve inkübe edildi. Serbest bileşenler yıkandı. Substrat solüsyonu her bir kuyucuğa eklendi. Sadece İnsan ESM1, biyotinlenmiş tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugat içeren kuyuları

mavi renkte görüldü. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisi eklenerek sona erdirildi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD), spektrofotometrik olarak 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda ölçülür. OD değeri, İnsan ESM1 konsantrasyonuna orantılıdır. Numunelerin OD'lerini standart eğri ile karşılaştırarak örneklerde İnsan ESM1 konsantrasyonu hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, İstatistiksel analizler için SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) Software programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans, yüzde) yanısıra parametrik varsayımların sağlanıp sağlanmadığını test etmek için Kolmogorov- Smirnov test yapıldı. Niceliksel verilerin, iki bağımsız grubun parametrik test varsayımların sağlanması halinde karşılaştırmasında Student t Test, ikinin üzerindeki bağımsız grupların karşılaştırmasında ANOVA kullanılmıştır. ANOVA sonrası farklılıkların incelenmesinde varyansların eşitliğinin sağlanması halinde Tukey testi kullanılmıştır. Niceliksel verilerin, iki bağımsız grubun parametrik test varsayımların sağlanmaması halinde karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi, ikinin üzerindeki bağımsız grupların karşılaştırmasında Kruskal-Wallis Test kullanılmıştır. Ölçüm değişkenlerinin birbirleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir.

4. BULGULAR

Araştırma Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR), Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) ve Kontrol Grubu olmak üzere 3 gruptan oluşmaktadır. Toplam olgu sayısı 75 olup, her bir grupta 25 kişi bulunmaktadır.

Tablo 4.1. Gruplarda olgu sayısı dağılımı

		n	%	p ^a
Grup	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)	25	33.3	1.000
	Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)	25	33.3	
	Kontrol Grubu	25	33.3	

a. Ki-Kare Testi

- Gruplardaki olgu sayısı eşit dağılmaktadır. (p=1,000)

Tablo 4.2. Gruplardaki cinsiyet dağılımı

		n	%	p ^a
Cinsiyet	Kadın	43	57.3	0.204
	Erkek	32	42.7	

a. Ki-Kare Testi

Olguların 43 (%57,3) 'ü kadın ve 32 (%42,7) 'si erkektir.

- Cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (p=0,204>0,05)

Tablo 4.3. Gruplardaki yaş dağılımı

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	p ^a
Yaş	75	32	79	56.44	10.905	0.200

a. Kolmogrov Smirnov

- Yaş değişkeni normal dağılmaktadır. ($p=0,200>0,05$)

Tablo 4. 4. NPDR ve PDR grubunun diyabetes mellitus tipi, makular ödem, enjeksiyon dağılımları

		n	%	p ^a
Diyabetes Mellitus Tipi	Tip 1	7	9.3	0.0001
	Tip 2	43	57.3	
Makular Ödem	Yok	24	32.0	0.777
	Var	26	34.7	
Enjeksiyon	Yok	28	37.3	0.396
	Var	22	29.3	

a. Ki-kare Testi

- Hasta grubun diyabetes mellitus tipi dağılımları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. ($p=0,0001 <0,01$) Tip 2 hastaların oranı oldukça yüksektir.
- Hasta grubun makular ödem dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p=0,777 >0,05$)
- Hasta grubun enjeksiyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p=0,396 >0,05$)

4.1. GRUPLARA GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR

Tablo 4. 1. 1. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

		Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)		Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)		Kontrol Grubu		p ^a
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	13	52.0%	18	72.0%	12	48.0%	0.185
	Erkek	12	48.0%	7	28.0%	13	52.0%	

a. Ki Kare Testi

- Gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p=0,185 > 0,05$)

Tablo 4. 1. 2. NPDR ve PDR gruplarındaki DM tip, Makular Ödem ve İntravitreal enjeksiyon dağılımları

		Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)		Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)		p ^a
		n	%	n	%	
Diabetes Mellitus Tipi	Tip 1	2	8.0%	5	20.0%	0.221
	Tip 2	23	92.0%	20	80.0%	
Makular Ödem	Yok	12	48.0%	12	48.0%	1.000
	Var	13	52.0%	13	52.0%	
Enjeksiyon	Yok	15	60.0%	13	52.0%	0.569
	Var	10	40.0%	12	48.0%	

a. Ki Kare Testi

- Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR) grubu ile Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) grubunun diabetes mellitus tipi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p=0,221 > 0,05$)
- Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR) grubu ile Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) grubunun makular ödem dağılımları aynıdır. ($p=1,000$)

- Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR) grubu ile Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) grubunun enjeksiyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p=0,569 > 0,05$)

Tablo 4. 1. 3. Grupların yaş, VKİ, HbA1c ve Endocan ortalamaları

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	p
Yaş (yıl)	NPDR	33	79	59.48	10.264	0.208 ^a
	PDR	32	76	54.16	11.866	
	Kontrol Grubu	37	74	55.68	10.242	
VKİ (kg/m ²)	NPDR	21.1	38.9	29.43	5.493	0.017 ^a
	PDR	18.9	41.8	31.78	5.214	
	Kontrol Grubu	20.2	34.9	27.70	3.935	
Hemogloblin A1C (%)	NPDR	6.0	14.6	8.62	2.285	0.0001 ^b
	PDR	5.4	13.0	8.26	2.227	
	Kontrol Grubu	4.8	6.0	5.73	0.810	
Endocan (pg/ml)	NPDR	35.62	2248.08	629.52	522.113	0.59 ^g
	PDR	65.36	3252.73	805.75	784.856	
	Kontrol Grubu	79.81	2104.61	751.19	554.957	

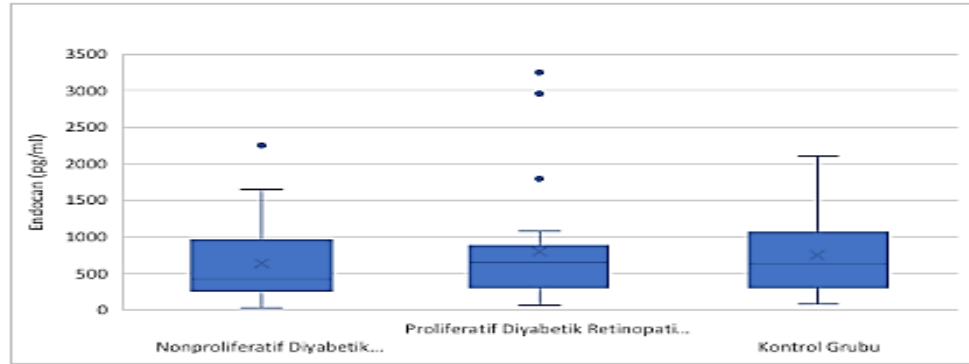
VKI: Vücut Kitle İndeksi. NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati. PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

a. ANOVA

b. Kruskal Wallis Test

- Gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p=0,185 > 0,05$)
- Gruplara göre ya VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. ($p=0,017 < 0,05$) PDR grubu VKİ ortalaması kontrol grubu VKİ ortalamasına göre anlamlı derecede yüksektir. ($p=0,012 < 0,05$)

- Gruplara göre Hemogloblin A1C ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. ($p=0,0001 <0,01$) NPDR grubunun Hemogloblin A1C ortalaması Kontrol grubunun Hemogloblin A1C ortalamasına göre oldukça yüksektir. ($p=0,0001 <0,01$) PDR grubunun Hemogloblin A1C ortalaması Kontrol grubunun Hemogloblin A1C ortalamasına göre oldukça yüksektir. ($p=0,0001 <0,01$)



Şekil 4. 1. Gruplara göre endocan ortalamalarının karşılaştırılması

- Gruplara göre endocan ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamaktadır. ($p=0,599 >0,05$)

Tablo 4. 1. 4. NPDR ve PDR gruplarındaki DM süre dağılımı

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	p ^a
Diyabetes Mellitus Süre	NPDR	1	35	15.52	9.395	0.833
	PDR	1	30	16.00	6.311	

a. Student T Test

- NDPR ve PDR gruplarının DM Süre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p=0,833 >0,05$)

Tablo 4. 1. 5. İntravitreal enjeksiyon uygulamasına göre Endocan ortalamalarının karşılaştırılması

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)			
		Ortalama	Standard Sapma
Enjeksiyon	Yok	537,25	535,390
	Var	767,91	495,559
p ^a		0,134	

a. Mann Whitney U Test

Tablo 4. 1. 6. İntravitreal enjeksiyon uygulamasına göre Endocan ortalamalarının karşılaştırılması

Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)			
		Ortalama	Standard Sapma
Enjeksiyon	Yok	828,02	775,104
	Var	781,63	829,080
p ^a		0,870	

a. Mann Whitney U Test

- NPDR ve PDR grubunda intravitreal enjeksiyon yapılan hastalarda serum endocan düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,134 ; p=0,870 >0,05)

Tablo 4. 1. 7. Gruplarda makular ödem varlığına göre Serum Endocan ortalamalarının karşılaştırılması

		Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)		Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)	
		Ortalama	Standard Sapma	Ortalama	Standard Sapma
Makular Ödem	Yok	446.70	267.665	873.22	791.473
	Var	798.27	644.404	743.47	805.616
p ^a		0.211		0.586	

a. Mann-Whitney U Test

- NPDR grubunda makular ödeme göre endocan ortalamalarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (p=0,211 >0,05)
- PDR grubunda makular ödeme göre endocan ortalamalarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (p=0,586 >0,05)

Tablo 4. 1. 8. Gruplarda evrelere göre Serum Endocan ortalamalarının karşılaştırılması

		Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)	
		Ortalama	Standard Sapma
Evre	Hafif	469.00	309.783
	Orta	843.51	698.155
	Ciddi	790.20	755.657
p ^a		0.814	

a. Kruskal Wallis Test

- Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR) grubunda evrelere göre endocan ortalamalarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p=0,814 >0,05$)

Tablo 4. 1. 9. Gruplarda evrelere göre Endocan ortalamalarının karşılaştırılması

Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)			
		Ortalama	Standard Sapma
Evre	NVE ± NVD	1164.75	1459.647
	VİH	692.69	640.176
	VİH + Traksiyonel Membran	927.29	589.676
	p^a	0.370	

NVE: Neovasküler Else NVD: Neovasküler Disk VİH: Vitre İçi Hemoraji
a. Kruskal Wallis Test

- Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) grubunda evrelere göre endocan ortalamalarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p=0,370 >0,05$)

Tablo 4. 1. 10. Tüm çalışma grubundaki korelasyon sonuçları

		Yaş	VKI (kg/m ²)	Hemogloblin A1C (%)	Endocan (pg/ml)	Diyabetes Mellitus Süre (yıl)
Yaş	Pearson Correlation	1	0,088	-0,1	0,096	0,106
	Sig. (2- tailed)		0,454	0,395	0,413	0,464
	N	75	75	75	75	50
VKI (kg/m ²)	Pearson Correlation	0,088	1	-0,005	-.263*	0,19
	Sig. (2- tailed)	0,454		0,966	0,023	0,187
	N	75	75	75	75	50
Hemogloblin A1C (%)	Pearson Correlation	-0,1	-0,005	1	-0,022	-0,041
	Sig. (2- tailed)	0,395	0,966		0,854	0,775
	N	75	75	75	75	50
Endocan (pg/ml)	Pearson Correlation	0,096	-.263*	-0,022	1	-0,085
	Sig. (2- tailed)	0,413	0,023	0,854		0,558
	N	75	75	75	75	50
Diyabetes Mellitus Süre (yıl)	Pearson Correlation	0,106	0,19	-0,041	-0,085	1
	Sig. (2- tailed)	0,464	0,187	0,775	0,558	
	N	50	50	50	50	50

VKI: Vücut Kitle İndeksi

- VKI ile endocan değerleri arasında Pearson Korelasyon testine göre negatif yönlü $r=0.263$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. ($p=0.023 < 0.05$)

5. TARTIŞMA

Tüm yaş grupları için DM sıklığı dünya çapında 2000 yılında % 2.8 olarak hesaplanmış ve 2030 yılında % 4.4 olması beklenmektedir (42). Uzun süre devam eden DM'ye bağlı çeşitli komplikasyonlar gelişmekte ve ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir (42-43). DM zamanla endotel hasarına neden olmaktadır (44). Son yıllarda endotel disfonksiyonu ile ilişkili biyobelirteçlere ilgi artmaktadır (45). Endocan (ESM-1) endotel disfonksiyonunda yeni bir biyobelirteçtir (46). Yakın zamanda serum endocan seviyesinin Tip 2 DM'li hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir (6).

İnflamatuar süreçte rol oynayan TNF- α ve çeşitli sitokinlerin serum endocan düzeyini yükselttiği bilinmektedir (47). Yakın zamanda Voiosu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada inflammatuar bağırsak hastalığı olanlarda serum endocan düzeyi daha yüksek bulunmuştur (48). Literatür araştırmalarımızda serum endocan düzeyi ile inflamasyon arasında ciddi bir korelasyon olduğu görülmektedir.

Ayrıca vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) retinadaki yeni damarlanmalara ve vasküler geçirgenlik artışına sebep olan en etkin mediyatör olduğu ve anjiogenezin asıl düzenleyicisi olduğu belirtilmektedir (49). Endocanın ise VEGF'in endotel hücrelerindeki mitojenik aktivitesini arttırdığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (50). Yapılan çalışmalar dikkate alındığında endocan seviyesini kontrol altında tutmanın anjiyogenez ve inflamasyon sürecinin yavaşlatılabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamız da DR'li hastaların DR evresine göre serum endocan seviyesinde anlamlı bir fark olup olmadığını araştırmaya yöneliktir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, DR'li hastalarda serum endocan düzeyi seviyesi ile ilgili yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonucunda sürpriz bir şekilde serum endocan seviyesi ile NPDR, PDR ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.599$). Beklentimiz DR'li hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulmaktı. Arman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kötü glisemik kontrollü DM grubu ile kontrol grubu arasında ciddi bir fark bulunmuştur. Aynı şekilde HbA1c düzeyi ile endocan düzeyi arasında korelasyon bulunmuştur (6). Fakat bizim çalışmamızda HbA1c düzeyi ile endocan düzeyi arasında korelasyon bulunmamıştır

($p=0.854$). Yine aynı çalışmada VKİ ile endocan düzeyi arasında korelasyon bulunmazken bizim çalışmamızda VKİ ile endocan düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (0.023).

Abu El-Asrar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PDR ve kontrol grubu arasında vitreustaki endocan düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Özellikle aktif PDR grubunda serum endocan düzeyinin anlamlı bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir ve endocan seviyesini düşürmenin prognoz açısından etkili olabileceğini düşünmüşlerdir (51). Çalışmamızda gruplar arasında serum endocan düzeyleri arasında anlamlı bir sonuç bulunamaması kısıtlı hasta sayısı ile ilişkili olabilir. Bu da daha geniş olgulu çalışmalara ihtiyaç olabileceğini düşündürmektedir.

Samouilidou ve arkadaşlarının Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda yaptığı bir çalışmada lineer regresyon analizinde serum endocan düzeyi ile kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (52). Fakat Çıkrıkçıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HDL ve LDL ile endocan düzeyi arasında korelasyon bulunmazken, trigliserid ile endocan düzeyi arasında korelasyon bulunmuştur (53). Çalışmamızda lipid panellerine bakılmaması bir diğer eksik taraf olarak görülmektedir.

Shin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endocan ekspresyonunun VEGF-A ve VEGF-C tarafından arttırıldığı gösterilmiştir (54). Biz de çalışmamızda DR'si olan olgularda intravitreal anti-VEGF ve steroid enjeksiyonunun serum endocan düzeyinde etkisini ayrıca araştırdık ve anlamlı bir fark bulamadık. Serum endocan düzeyi ile birlikte serum VEGF düzeyi ve vitreustaki endocan düzeyine bakılmaması çalışmamızın eksik taraflarından biridir.

Yaptığımız literatür araştırmalarında endocan ile ilgili birçok çalışmaya rastlanmıştır. Dikkatimizi çeken çalışmalardan biri de Kılıç ve arkadaşları tarafından pterijyum dokusundan alınan epitelyal ve endotelyal hücrelerde endocan seviyesinin anlamlı bir şekilde yüksek çıkmasıdır (55). Yine Kılıç ve ekibi tarafından Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (Kuru ve Yaş tip) olan hastalarda serum endocan seviyesine bakılmış fakat anlamlı bir fark bulunamamıştır (56). Görünen o ki endocan düzeyi ile ilgili daha fazla ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Belki de gelecekte endocan düzeyini azaltan ilaçların üretilmesi inflamasyon ve anjiyogenezi tetikleyen birçok hastalığın tedavisini mümkün kılacaktır.

6. SONUÇLAR

- NPDR, PDR ve kontrol grubunda serum endocan düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- NPDR ve PDR gruplarında makular ödemi olan ve intravitreal enjeksiyon yapılanlarda serum endocan düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- NPDR grubu kendi içinde ETDRS çalışmasına göre hafif, orta ve ciddi olarak kategorize edilmiştir ve serum endocan düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde PDR alt gruplarında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- Pearson korelasyon analizinde serum endocan düzeyi ile VKİ arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

KAYNAKÇA

1. Lee HG, Choi HY, Bae JS. Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86:1079–1081.
2. Kali A, Shetty KS. Endocan: A novel circulating proteoglycan. *Indian J Pharmacol.* 2014;46:579–583
3. Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86:1213–1220.
4. Celik T, Balta S, Karaman M, et al. Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: Comparative effects of amlodipine and valsartan. *Blood Press.* 2015;24:55–60.
5. Wang XS, Yang W, Luo T, Wang JM, Jing YY. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015;19: 124–127.
6. Arman Y, Akpınar TS, Kose M, et al. Effect of glycaemic regulation on endocan levels in patients with diabetes: A preliminary study. *Angiology.* 2016;67: 239–244.
7. Kanski JJ: Retinal Vasküler Disease. *Clinical Ophthalmology.* Eight Ed. 521
8. Groop LC, Wilden E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of Type 2 diabetes Mellitus: errors of metabolism and of methods. *Diabetologia.* 1993;36:1326-1331.
9. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169- 180.
10. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. 1999:643-648.
11. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010;376:124-36
12. Aiello LP, Silva P, Cavallerano JD, Klein R. *Chapter 52 – Diabetic Eye Disease.* Seventh Ed. Elsevier; 2018.
13. Stefansson E, Bek T, Porta M, Larsen N, Kristinsson JK, Agardh E. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78: 374-85.
14. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd KR. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2540-53.
15. Klein R, Klein BE, Moss SE CK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology.* 1995;102(1):7-16.
16. Wan TT, Li XF, Sun YM, Li YB, Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother.* 2015;74:145-147.
17. Zhang K, Ferreyra HA, Grob S, Bedell M, Zhang JJ. Diabetic retinopathy: genetics and etiologic mechanisms. In: Ryan SJ, ed. “Retina” 5. Baskı. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:925-39.

18. Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB JE. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev.* 2009;5(1):8-13.
19. Garg S, Davis RM. Diabetic Retinopathy Screening Update. *Clin Diabetes.* 2009;27(4):140-145.
20. Hietala K, Forsblom C. Age at Onset and the Risk of Proliferative Retinopathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1315-1319.
21. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, Twigg SM YD. Timing Is Everything : Age of Onset Influences Long-Term Retinopathy Risk in Type 2 Diabetes , Inde ... *Diabetes Care.* 2008;31(10):1985-1990.
22. Klein R, and Klein B: Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15: pp. 1875-1891
23. Klein R, Klein B, Moss S, et al: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: pp. 1217-1228
24. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson C, et al: Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: pp. 759-765
25. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: pp. 36-51
26. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet* 1998; 352: pp. 837-853
27. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: pp. 977-986
28. Mathews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al: Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: pp. 1631-1640
29. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: pp. 520-526
30. Sebag J. Vitreous and Vitreoretinal Interface. In: *Ryan's Retina, Sixth Edition.* ; 2018:544-581.
31. İnan S. Retina Anatomisi. *Kocatepe Tıp Derg.* 2014;15(3):355-359.
32. Tripathi RC WM. The eye. In: Basic and clinical science course. In: *American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology.* ; 1999:47-92.
33. Snell RS LM. Clinical anatomy of the eye. In: *The Eye Ball. 2nd Edition. Malden, Mass : Blackwell Science Inc.* ; 1998:132-213.
34. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth* 2004;93:105-113

35. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell- specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996;271:20458–20464.
36. Ho M, Yang E, Matcuk G, Deng D, Sampas N, Tsalenko A, et al. Identification of endothelial cell genes by combined database mining and microarray analysis. *Physiol Genomics* 2003;13:249–262.
37. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765:25–37.
38. Sarrazin S, Maurage CA, Delmas D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Cancer Sci Ther* 2010;2:47-52.
39. Abid MR, Yi X, Yano K, Shih SC, Aird WC. Vascular endocan is preferentially expressed in tumor endothelium. *Microvasc Res* 2006;72:136–145.
40. Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M. Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching. *Blood* 2010;115:5102–5110.
41. del Toro R, Prahst C, Mathivet T, Siegfried G, Kaminker JS, Larrivee B, et al. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood* 2010;116: 4025–4033.
42. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-1053.
43. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):251-258.
44. Qiu CR, Fu Q, Sui J, et al. Analysis of serum endothelial cellspecific molecule 1 (Endocan) level in type 2 diabetes mellitus with acute ST-segment elevation myocardial infarction and its correlation: a pilot study. *Angiology*. 2017;68(1):74-78.
45. Kose M, Emet S, Akpınar TS, et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology*. 2015;66(8):727-731.
46. Alrouq FA, Al-Masri AA, Al-Dokhi LM, Alregaiey KA, Bayoumy NM, Zakareia FA. Study of the association of adrenomedullin and basic-fibroblast growth factors with the peripheral arterial blood flow and endothelial dysfunction biomarkers in type 2 diabetic patients with peripheral vascular insufficiency. *J Biomed Sci*. 2014;21:94.
47. Tsai JC, Zhang J, Minami T, Voland C, Zhao S, Yi X, et al. Cloning and characterization of the human lung endothelial-cell-speci c molecule-1 promoter. *J Vasc Res* 2002; 39: 148-59.
48. Voiosu T, Balanescu P, Bengus A, Voiosu A, Bai- cus CR, Barbu M, et al. Serum endocan levels are increased in patients with in ammatory bowel disease. *Clin Lab* 2014; 60: 505-10.
49. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell MolMed*. 2005;9(1582-1838 (Print)):777-794.

50. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cancer Res* 2013;73:1097-106.
51. Abu El-Asrar, A. M., Nawaz, M. I., De Hertogh, G., Al-Kharashi, A. S., Van den Eynde, K., Mohammad, G., & Geboes, K. (2014). The Angiogenic Biomarker Endocan is Upregulated in Proliferative Diabetic Retinopathy and Correlates with Vascular Endothelial Growth Factor. *Current Eye Research*, 40(3), 321–331.
52. Samouilidou, E., Bountou, E., Papandroulaki, F., Papamanolis, M., Papakostas, D., & Grapsa, E. (2018). Serum Endocan Levels are Associated With Paraoxonase 1 Concentration in Patients With Chronic Kidney Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 22(4), 325–331.
53. Cikrikcioglu, M. A., Erturk, Z., Kilic, E., Celik, K., Ekinci, I., Yasin Cetin, A. I., ... Erkok, R. (2016). Endocan and albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Renal Failure*, 38(10), 1647–1653.
54. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis
55. Kılıç R, Kurt A, Tad M, et al. Endocan overexpression in pterygi-um. *Cornea* 2017;36:696-9.
56. . Kılıç R, Kurt A, Nar R, Kocamış Ö, Taşdemir S, Polat OA. V Serum Endocan Levels in Patients with Age-related Macular Degeneration *Ret-Vit* 2018; 27: 166-169.