T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BEYOĞLU GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİNDE VİTREUS VE SERUMDAKİ PERİVASKÜLER ADİPOZ DOKU (PVAT) KAYNAKLI İNFLAMATUAR VE ANJİYOJENİK MEDİATÖRLERİN ROLÜ

Dr. Tuna OZAN DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2023

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BEYOĞLU GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİNDE VİTREUS VE SERUMDAKİ PERİVASKÜLER ADİPOZ DOKU (PVAT) KAYNAKLI İNFLAMATUAR VE ANJİYOJENİK MEDİATÖRLERİN ROLÜ

Dr. Tuna OZAN DOĞAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil Özgür Artunay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Hastanemizin fiziksel anlamda en iyi donanımda olması için emek veren, asistanlık eğitimi konusunda çabasını esirgemeyen, desteğini her zaman arkamızda hissettiğimiz, tüm sorunlarımızı dinleyen değerli hocamız Prof. Dr. Muhittin Taşkapılı'ya,

Eğitimci kişiliği ve retina konusundaki engin bilgi birikimi ile bizlere her daim katkı sağlayan, ufkumuzu açan ve nosyon kazandıran, asistanlık sürecimin her aşamasında, tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sürecinde rehberlik eden ve kıymetli zamanından vakit ayırarak her türlü imkân ve desteği sunan tez danışmanım değerli hocamız Prof. Dr. Halil Özgür Artunay'a,

Engin bilgi birikimi, derin hoşgörü anlayışı ve tecrübesi ile tüm öğrencilerine örnek olan, büyük sabır ve sakinlikle cerrahi olarak da donanımlı olarak yetişmemiz için gayret gösteren hem mesleki hem hayat tecrübeleri ile bizlere büyük katkıda bulunan değerli hocamız Prof. Dr. Tekin Yaşar'a,

Tüm asistanlık sürecimizi en verimli şekilde geçirmemiz için çabalayan, çalışma azmi ile hepimize örnek olan, eğitim sorumlumuz, değerli hocamız Prof. Dr. Ayşe Çiğdem Altan'a,

Retinayı bana sevdiren, her sorduğum soruyu sabırla cevaplayan, tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen retina ekibinden Doç. Dr. Cengiz Alagöz, Doç. Dr. Şehnaz Özçalışkan, Doç. Dr. Sadık Görkem Çevik, Doç. Dr. Funda Ebru Aksoy, Doç.Dr. Rukiye Aydın, Doç. Dr. Işıl Kutlutürk, Op. Dr Seren Pehlivanoğlu, Op. Dr. Merve Özbek, Op. Dr. Murat Arıcı, Op. Dr Anıl Korkmaz'a

Cerrahimin gelişmesinde en büyük katkıya sahip olan, zorlu vakalarda yanında güvende hissettiğim, sadece bir eğitimci değil benim için bir abla olan, çok sevdiğim ve saydığım Doç. Dr. Nilay Kandemir Beşek'e

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, akademik ve cerrahi kariyerimde çok emekleri olan Doç. Dr. Ahmet Kırgız, Doç. Dr. Neşe Alagöz, Doç. Dr. Aslı İnal, Doç. Dr. Doç.Dr. Mehmet Özgür Çubuk, Doç. Dr. Işıl Paşaoğlu, Doç. Dr. Kübra Şerefoğlu Çabuk, Op.Dr. Fevziye Öndeş, Op. Dr. Ceren Gürez, Op.Dr. İhsan Çakır'a,

Hiçbir konuda beni geri çevirmeyen, akademik ve cerrahi olarak her zaman desteklerini hissettiğim, rol model aldığım sevgili Op. Dr. Hüsna Topçu, Op. Dr. Sibel Ahmet, Op. Dr. Burcu Kemer Atik ve Op. Dr. Mehmet Göksel Ulaş'a

Cerrahi eğitimim boyunca en yorucu ve stresli anları daha çekilir hale getiren ve beraber çalışmaktan keyif aldığım, bir parçası olmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum adını sayamadığım hastanemizin tüm hemşire, tıbbi sekreter ve personellerine;

Beraber birçok zorluğa göğüs gerdiğim, beraber ağlayıp beraber güldüğüm, desteklerine ve varlıklarına minnettar olduğum sevgili arkadaşlarım ve meslektaşlarım Dr. Aygül Tanrıverdiyeva, Dr. Selva Arslan, Dr. Zeynep Şerikoğlu Akbaş ve Dr. Güldeniz Usta'ya

Hayat boyu beni her zaman destekleyen, her kararımda arkamda olduğunu bildiğim, yetişmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, hakkını ne yapsam ödeyemeyeceğim beni ben yapan sevgili annem Selma Ozan'a, sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen sevgili kız kardeşim Elif Ozan'a;

Son olarak, tıp fakültesinin son günlerinden beri her zaman yanımda olan ve ömrümün sonuna kadar da yanımda olacak olan, her alanda en büyük destekçim, hayattaki en doğru kararım sevgili eşim, yol arkadaşım Hüsrev Doğan'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuna OZAN DOĞAN

İSTANBUL 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..……...i
İÇİNDEKİLER…….iii
KISALTMALAR…….iv
TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ…… ……vii
ŞEKİLLER DİZİNİ……..ix
ÖZET……x
ABSTRACT……xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ…….1
2. GENEL BİLGİLER…….2
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER…….39
4. BULGULAR…….42
5.TARTIŞMA……51
6. SONUÇLAR……..55
7. KAYNAKLAR…….....56
8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM……...72

KISALTMALAR

ADP: Adiponektin

a-FABP: Fatty asit bağlayıcı protein

AdiPOR: Adiponektin reseptörü

CRP: C-Reaktif protein

CTFG: Konnektif doku büyüme faktörü

DCCT: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyon Çalışması

DR: Diyabetik retinopati

DRVS: Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışması

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

DMÖ: Diyabetik Makuler Ödem

ELM: Eksternal Limitan Membran

ERM: Epiretinal membran

ETDRS: Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması

FA: Floresein anjiyografi

FABP: Fatty asit bağlayıcı protein

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

HGF: Hepatosit büyüme faktörü

ICAM: Hücre adezyon molekülleri

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IRMA: İntraretinal mikrovasküler anomaliler

İLM: İnternal Limitan Membran

MH: Makuler hol

OCT: Optik koherens tomografi

NADPH: Nikotin-amid-adenin dinükleotid fosfat

NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati

PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

PEDF: Pigment epitel derive faktör

PGF: Plasental büyüme faktörü

PKC: Protein kinaz C

PPV: Pars plana vitrektomi

PVAT: Perivasküler adipoz doku

RD: Retina dekolmanı

RNS: Reaktif nitrojen ürünleri

ROS: Reaktif oksijen ürünleri

RPE: Retina pigment epiteli

TGF-β: Transforming büyüme faktörü beta

TNF-α: Tümör nekroz faktör alfa

TRD: Traksiyonel retina dekolman

UKPDS: Birleşik İngiltere Krallık Prospektif Diyabet Çalışması

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VF: Visfatin

VİH: Vitreus içi hemoroji

VKİ: Vücut kitle indeksi

VMT: Vitreomakuler traksiyon

TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1.	Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri	Syf 15
Tablo 2.	PVAT kaynaklı Adipokinler	Syf 27
Tablo 3.	Diyabet ve Kontrol Grubu Demografik Özellikleri	Syf 42
Tablo 4.	Demografik Veriler ve Adipokin Düzeyleri	Syf 43
Tablo 5.	Diyabet ve Kontrol Grubunda Apelin Düzeyleri	Syf 43
Tablo 6.	Diyabet ve Kontrol Grubunda ADP Düzeyleri	Syf 45
Tablo 7.	Diyabet ve Kontrol Grubunda a-FABP Düzeyleri	Syf 47
Tablo 8.	Diyabet ve Kontrol Grubunda VF Düzeyleri	Syf 49
Grafik 1.	Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum Apelin (ng/l) düzeylerinin gösterimi	Syf 44
Grafik 2.	Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki vitreus Apelin (ng/l) düzeylerinin gösterimi	Syf 44
Grafik 3.	Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum ve vitreus Apelin (ng/l) düzeylerinin karşılaştırılması	Syf 45
Grafik 4.	Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum ADP (ng/l) düzeylerinin gösterimi	Syf 46
Grafik 5.	Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki vitreus ADP (ng/l) düzeylerinin gösterimi	Syf 46
Grafik 6.	Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum ve vitreus ADP (ng/l) düzeylerinin karşılaştırılması	Syf 47
Grafik 7.	Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum a-FABP (ng/l) düzeylerinin gösterimi	Syf 48

Grafik 8. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki vitreus a-FABP (ng/l) düzeylerinin gösterimi Syf 48

Grafik 9. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum ve vitreus a-FABP (ng/l) düzeylerinin karşılaştırılması Syf 49

Grafik 10. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum VF (ng/l) düzeylerinin gösterimi Syf 50

Grafik 11. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki vitreus VF (ng/l) düzeylerinin gösterimi Syf 50

Grafik 12. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum ve vitreus VF (ng/l) düzeylerinin karşılaştırılması Syf 51

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1.	Optik Vezikül Oluşumu	Syf 2
Şekil 2.	Optik Stalk ve Hyaloid Arter Oluşumu	Syf 3
Şekil 3.	Retinanın Embriyolojik Gelişimi	Syf 4
Şekil 4.	Retinanın Histolojik Kesiti	Syf 5
Şekil 5.	Koroid ve Retina Damarlarının Gösterimi	Syf 10
Şekil 6.	Perivasküler adipoz doku şematizasyonu	Syf 22
Şekil 7.	Vitreus İçi Hemoroji	Syf 37
Şekil 8.	Pars Plana Vitrektomi	Syf 39
Resim 1.	Makula Anatomisi	Syf 8
Resim 2.	Diyabetik Retinopati renkli fundus fotoğrafında bulguların gösterilmesi	Syf 28
Resim 3.	Venöz boncuklanma ve IRMA'nın renkli fundus fotoğrafında gösterilmesi	Syf 28
Resim 4.	Proliferatif diyabetik retinopati renkli fundus fotoğrafında neovaskülarizasyonla	Syf 30
Resim 5.	Fibrovasküler proliferasyon sonucu oluşan traksiyonel retina dekolmanı	Syf 38

ÖZET

Amaç: Proliferatif diyabetik retinopati için vitrektomi cerrahisi uygulanan olgularda elde edilen vitreus örneklerinin ve serumdan alınan örneklerin; patofizyolojiyi aydınlatmak amacıyla perivasküler adipoz dokudan (PVAT) salgılanan mediatörlerin incelenmesi ve kontrol grubu olarak İdiyopatik Makuler Hol ve İdiyopatik Epiretinal Membran cerrahisi geçiren hastaların vitreus ve serumlarından alınan örneklerin karşılaştırılması

Gereç ve yöntem: SBÜ Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Vitreoretinal Cerrahi Birimi tarafından Şubat 2023-Nisan 2023 tarihleri arasında Proliferatif Diyabetik Retinopati cerrahisi geçirmiş ve kontrol grubu olarak İdiyopatik Makuler Hol (MH) ve İdiyopatik Epiretinal membran (ERM) cerrahisi geçiren olguların serum ve vitreus örnekleri prospektif olarak alındı. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) tanılı cerrahi kararı verilen 22 hastanın 22 gözü ve kontrol grubu olarak cerrahi kararı verilen İdiyopatik Makuler hol ve İdiyopatik Epiretinal Membran tanılı 22 hastanın 22 gözü çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan pars plana vitrektomi cerrahisi başlangıcında dilüe edilmeden 0.2 cc vitreus örneği alındı. Aynı hastaların serum örnekleri de alınarak -80 derecede uygun koşullarda saklandı. Soğuk zincir taşıma kurallarına uyularak transferi sağlanan örnekler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı laboratuvarlarında perivasküler adipoz dokudan (PVAT) salgılanan Adiponektin, Visfatin, a-FABP, Apelin düzeyleri açısından değerlendirildi.

Bulgular: PDR hasta grubu serum ADP düzeyi, kontrol grubunun (MH-ERM) serum ADP düzeyine kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düşük bulunmuştur. (p=0,003). Aynı şekilde vitreus ADP düzeyi de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüktür (p<0.001). PDR hasta grubunda serum Adipelin ve vitreus düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.001). PDR grubunda a-FABP düzeyi serum ve vitreusta kontrol grubuna göre anlamlı yüksektir. (p=0,025 ve p=0.002). Yine PDR grubunda VF düzeyi serum ve vitreusta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. (p=0.003 ve p<0.001)

Sonuç: Proliferatif diyabetik retinopati hastalarının serum ve vitreus sıvılarında ADP, Apelin, a-FABP ve VF mediatörlerin düzeyi, hastalığın etyopatogenezinde perivasküler adipoz dokunun rol aldığının göstergesidir. Bu mediatörler PDR sınıflamasında, hastalık progresyonunu saptamada ve tedavide yeni biyobelirteç ve hedef moleküller olarak yerini alacaktır.

Anahtar kelimeler: proliferatif diyabetik retinopati, vitreoretinal cerrahi, perivaskuler adipoz doku

ABSTRACT

Purpose: To investigate the role of mediators secreted from perivascular adipose tissue (PVAT) in vitreous and serum samples obtained from patients undergoing vitrectomy surgery for proliferative diabetic retinopathy to elucidate the pathophysiology, and comparison of vitreous and serum samples obtained from Idiopathic Macular Holes and Idiopathic Epiretinal Membrane surgery patients as a control group.

Material and methods: Serum and vitreous samples were prospectively obtained between February 2023 and April 2023 from patients who underwent surgery for Proliferative Diabetic Retinopathy, and as a control group, from patients who underwent surgery for Idiopathic Macular Hole (MH) and Idiopathic Epiretinal Membrane (ERM), from the Vitreoretinal Surgery Unit at SBU Beyoğlu Eye Training and Research Hospital. The study included 22 eyes of 22 patients diagnosed with Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) and scheduled for surgery and 22 eyes of 22 patients diagnosed with Idiopathic Macular Hole and Idiopathic Epiretinal Membrane and scheduled for surgery as a control group. An undiluted 0.2 cc vitreous sample was obtained from these patients at the beginning of pars plana vitrectomy surgery. Serum samples of the same patients were also taken and stored at -80 degrees centigrade under appropriate conditions. The samples, which were transferred in accordance with the cold chain transport regulations, were evaluated for the levels of Adiponectin, Visfatin, a-FABP, and Apelin secreted from perivascular adipose tissue (PVAT) in the laboratories of the Department of Medical Biochemistry, University of Health Sciences.

Results: The serum ADP level in the PDR patient group was found to be statistically significantly lower than the serum ADP level in the control group (MH-ERM) ($p=0.003$). Similarly, vitreous ADP level was significantly lower in the patient group compared to the control group ($p<0.001$). Serum Adipelin and vitreous levels were found to be significantly higher in the PDR patient group compared to the control group ($p<0.001$). In the PDR group, a-FABP level was significantly higher in serum and vitreous compared to the control group ($p=0.025$ and $p=0.002$). Again, the VF level was found to be significantly higher in serum and vitreous in the PDR group compared to the control group ($p=0.003$ and $p<0.001$).

Conclusion: The levels of ADP, Apelin, a-FABP, and the VF mediators in serum and vitreous fluids of patients with proliferative diabetic retinopathy indicate that perivascular adipose tissue is involved in the etiopathogenesis of the disease. These mediators will become new biomarkers and target molecules in PDR classification, determination of disease progression, and treatment.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, vitreoretinal surgery, perivascular adipose tissue

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada önlenebilir körlük nedenlerinin en önemli sebeplerinden olan diyabetik retinopati günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Diyabetik retinopati retinal arteriyoller, kapillerler ve venleri tutan bir retinopatidir.

Proliferatif diyabetik retinopati ise diyabetik retinopatinin ileri ve ağır formu olup retina yüzeyinde ve optik disk başında yeni damar oluşumları ile karakterize durumdur. Vitreusa doğru ilerleyen damarlar fibröz proliferasyona da uğramakta ve retinada çekintilerle beraber vitreus içinde hemorojilere, traksiyonel retina dekolmanlarına (retina sinir tabakasının yerinden ayrılmasına) sebep olmaktadır. İleri evre hastaların çoğunda vitrektomi cerrahisi gerekmektedir. Yoğun çekintiler, hastanın postoperatif dönemde glisemik regülasyonu sağlayamaması pars plana vitrektomi başarısızlığının en önemli nedenidir.

Proliferatif diyabetik retinopatiye sebep olan birçok inflamatuar, anjiyojenik, apopitotik birçok kaskat bulunmaktadır. Altta yatan patogenez henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kan damarlarını çevreleyen perivasküler adipoz dokunun vasküler homeostaz üzerine etkisi literatürde kalp, böbrekler, büyük damarlar üzerinde gösterilmiştir. Mikrovasküler komplikasyon durumunda hemostaz bozulur ve birçok mediatör salgılanır. Bu mediatörlerden; Adiponektin, Visfatin, a-FABP, apelin en önemlilerden bazılarıdır.

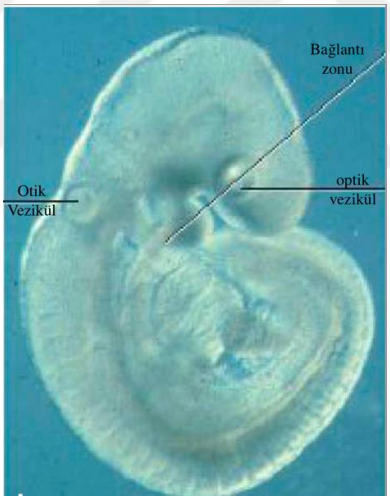
Proliferatif diyabetik retinopati olgularında perivasküler adipoz dokudan salınan mediatörlerin etkisine dair detaylı bir çalışma bulunmamaktadır. Yapacağımız bu çalışma proliferatif diyabetik retinopati etyopatogenezinde perivasküler adipoz dokudan salınan mediatörlerin etkisi aydınlatılacak olup; proliferatif diyabetik retinopati gelişimini önlemede ve gelişim sürecini yavaşlatacak tedaviler bulunmasında bu yolağın yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 RETİNA EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ, VASKÜLER ANATOMİSİ

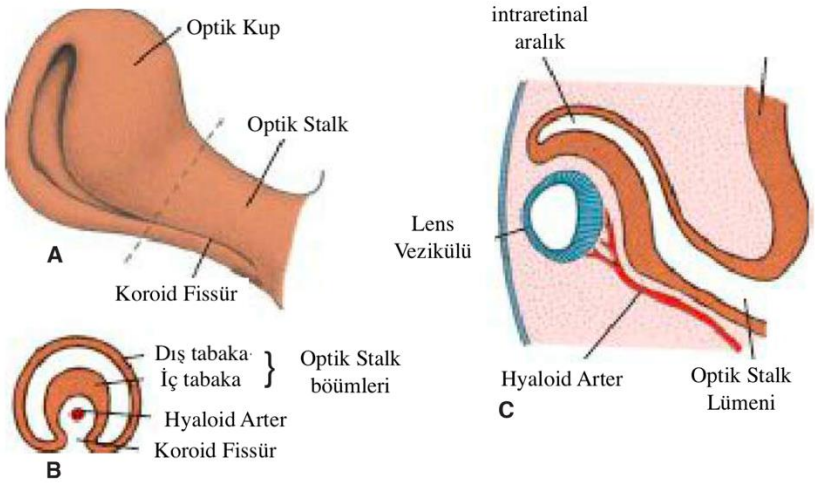
2.1.1 RETİNA EMBRİYOLOJİSİ

Oküler yapılar oldukça karmaşık embriyolojik aşamalardan geçerek oluşumlarını tamamlarlar. 25.gün prosencephalon yani ön beyinden çıkıntılar oluşmaya başlar.[1] Gözün ilk taslağını optik sulkus diye adlandırılan bu nöral katlantılar oluşturur. Nöral katlantılar kaynaşır, optik sulkus uzamaya başlar ve optik vezikül adını alır. Optik veziküller bilateral olarak gelişim gösterir.



Şekil 1. Optik vezikül oluşumu [2]

Ektodermin kalınlaşan alanları yani lens plağı, hemen altındaki optik vezikülleri indükler ve hem kendinin hem de optik veziküllerin invajinasyonunun başlamasını sağlar. 27.günde optik vezikül distalinin invajinasyonu ile optik kadehlerin oluşumu izlenir. Optik veziküllerin proksimal kısımları ise daralmaya uğrar ve optik stalk'ı (optik sap) oluşturur.[3] Optik sap üzerinde invajinasyon devam eder. Vantral saha boyunca koroid fissür oluşumunu sağlar. Koroid fissürün kenarları kaynaşmaya başlar. 33. Günde hyaloid arter ve optik sinir bu yapının içinde kalacak şekilde kapanır.



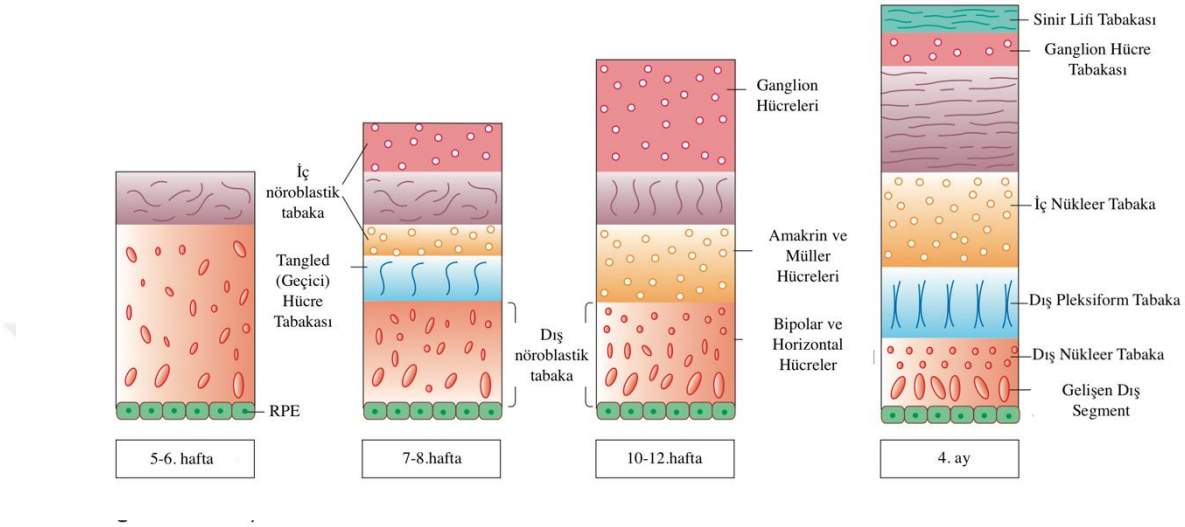
Şekil 2. Optik Stalk (Sap) ve Hyaloid Arter oluşumu[2]

Optik kadehin iç ve dış hücreleri arasındaki intraretinal saha kaybolmaya başlar. 5. Haftada dış nöroektodermal tabaka kolumnar epitelyal hücrelere döner ve zonula okludensler görülmeye başlar. 6.haftada melanizasyon posteriordan başlar ve 8. haftada retina pigment epitel tabakasının (RPE) tek katlı hekzagonal kolumnar hücrelerden oluştuğu izlenir. RPE tabakası vücutta pigmente olan ilk hücre tabakasıdır. 4. ayda tam fonksiyonunu kazanır. Optik kadehin ön kenarından itibaren RPE; siliyer cisim ve iris epiteli olarak devam eder. RPE aynı zamanda sklera, koroid ve retinanın gelişimini de indükler. [4,5]

Optik kadehin iç nöroektodermal tabakası ise nörosensoryal retina tabakalarının oluşumuna öncülük etmektedir. Gestasyonun 4. haftasında hücrelerin nükleusları iç nöroektodermal tabakanın dış 2/3'lük kısmına doğru toplanır. İç 1/3'lük kısımda ise nükleus bulunmaz. Bu tabaka iç marjinal zon olarak adlandırılır. Daha sonraki dönemde sinir lifi tabakasını oluşturacaktır. Retina hücrelerinin farklılaşması, optik disk ile temas sonrası tetiklenir ve perifere doğru yayılım gösterir. 6. haftada retina sinir lifi tabakası optik sapa giriş yapar. Aynı zaman diliminde immatür gangliyon, amakrin ve bipolar hücre gövdeleri primitif zondan retina yüzeyine doğru göç eder. 7. haftada iç nöroblastik tabakayı oluştururlar.

Primitif zon bu zaman diliminde dış nöroblastik tabaka adını alır. İç ve dış nöroblastik tabakalar; araya tangled hücre tabakası (Chievitz'in geçici sinir lifleri) girmesi ile ayrılır. 10. haftada bu geçici sinir lifi tabakası incelir ve iç pleksiform tabaka halini alır. Fovea bölgesinde ise bu dönüşüm postpartum 4. yıla kadar devam eder.

Gangliyon hücreleri, amakrin hücreler ve Müller hücreleri iç nöroblastik tabakadan oluşur. Bipolar ve horizontal hücreler ise dış nöroblastik tabakanın orta hattından gelişirler. Dış nöroblastik tabakanın en dış kısmından ise fotoreseptörler farklılaşmaya başlarlar. Kon hücrelerinin dış segmenti 5.ayda ve rod hücrelerinin dış segmentleri ise 7.ayda farklılaşır.



Şekil 3. Retinanın Embriyolojik Gelişimi[2]

Nörosensoryal retinanın ön kısmında siliyer cisimle ayrışan bir demerkasyon hattı bulunur. Bu hat ora serrata adını alır. Hem iç hem dış nöroektodermal tabakalar optik kadehin ön kısmından ora serrataya uzanır buradan da siliyer cisim ve iris posterioruna ulaşır.

Makula gelişimine bakılacak olursa, diğer retinal yapılara nazaran daha geç dönemde gelişimini tamamlar. Postpartum 4. yıla dek farklılaşması devam eder. 6. ayda ganglion hücreleri Chievitz'in geçici sinir tabakası üzerinde toplanır. Fovea kısmının şekillenmesini sağlar. 7. ayda ganglion hücreleri fovea merkezinden perifere doğru yer değiştirmeye başlar; iç nükleer tabakanın hemen üstü incelmiş olur ve foveal depresyon gerçekleşir.

2.1.2 RETİNA HİSTOLOJİSİ

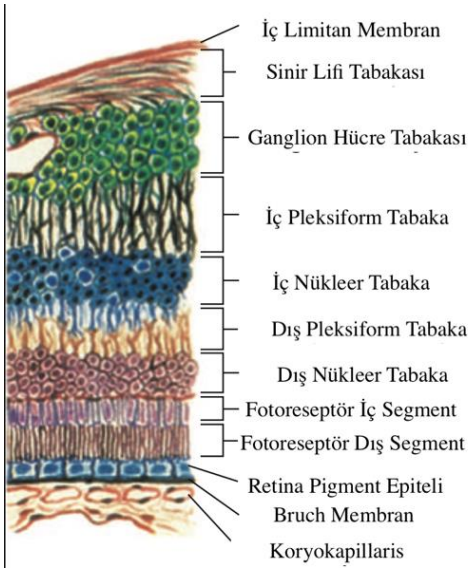
Retina gözün en iç kısmında yer alan; fotokimyasal transdüksiyon tepkimesinin gerçekleştiği ve görme merkezine ulaşacak olan sinirlerin başladığı bölgedir. Retinadan başlayan impulslar daha sonra bu yolağı takip ederek görme merkezine ulaşır ve yüksek kortikal fonksiyonlar tarafından yorumlanır.

Retina kalınlığı homojen değildir. Optik disk yanında 0.56 mm iken ora serratada 0.1 mm kalınlığındadır. Ora serrata önemli bir demerkasyon hattıdır. Retinanın ön kısmının bitiş yeridir. Medial rektusun medialinde ve lateral rektusun lateralinde başlar.

Retinayı kesit olarak incelersek; iç katmanları nöroektodermden köken alan nörosensoryal tabakanın oluşturduğunu izleriz. Aynı zamanda dış pigmente tabakayı oluşturan retina pigment epitel (RPE) hücreleri de nöroektodermal kökenlidir.

Retinanın katmanları;

1. İLM (Internal Limitan Membran)
2. Sinir Lifi Tabakası
3. Ganglion Hücre Tabakası
4. İç Pleksiform Tabaka
5. İç Nükleer Tabaka
6. Dış Pleksiform Tabaka
7. Dış Nükleer Tabaka
8. ELM (Eksternal Limitan Membran)
9. Fotoreseptör Tabakası
10. Retina Pigment Epitel Tabakası



Şekil 4. Retinanın histolojik kesiti[6]

İLM ve ELM tabakaları Müller hücrelerinin iç ve dış ayakçık uzantılarından oluşmaktadır. Müller hücreleri retinanın ana nöroglial hücresidir, santral sinir sistemindeki

analogu oligodendrositlerdir. Bu hücreler soluk boyanma özelliğine sahiptirler, sık yerleşim gösterirler ve uzundurlar. Nöroektoderm kökenlidirler. Retinada Müller hücreleri radyal olarak yerleşirler. İLM ve ELM tabakaları arasında uzanım gösterirler.[7]

Müller hücreleri dışında daha az sayıda olmak üzere başka nöroglial hücreler de bulunur. Bunlara başlıca örnek astrositlerdir. Daha çok ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka arasında yer alırlar. Bu hücreler retina iyileşmesinde temel mekanizma olan "gliosiz" sürecinde yer alırlar. [8]

Ganglion hücre tabakası; ganglion hücre gövdelerini içeren tabakadır. Ganglion hücreler, sinir lifi tabakasını kullanarak retinadan ayrılmadan önce son impuls toplayıcı hücrelerdir. Ganglion hücrelerinin birden fazla alt tipi vardır. Bunlardan "Parasol Ganglion Hücreleri" (M hücreleri) retinadan aldığı bilgileri lateral genikulat nükleustaki magnosellüler nöron tabakasına iletir. Başlıca geniş reseptif alanlardan impuls alırlar. "Midget Ganglion Hücreleri" (P hücreleri) ise lateral genikulat nükleusun parvosellüler nöron tabakasına iletilirler. Bu hücreler tek bir amakrin hücre ve tek bir midget bipolar hücre ile iletişimdedir. Yani tek bir kon reseptöründen detaylı olaran bilgileri lateral genikulat nükleusa aktarmada rol oynarlar. [9]

Sinir hücre tabakasından devam eden nöronlar hala miyelinsizdir. Globtan ayrıldıktan sonra glial hücrelerin yardımıyla miyelinize olurlar. Buradan sonra sinaps yapacakları yer talamusun lateral genikulat nükleusudur.

Pleksiform tabakanın özelliği hücre gövdesinden yoksun olmasıdır. Pleksiform tabakaları oluşturan majör yapılar; nöron aksonları, hücre ayakçıkları ya da çıkıntılarıdır. İç tabaka ganglion, amakrin, bipolar hücre uzantılarını içerir ve ganglion hücre tabakası ile iç nükleer tabaka arasındaki iletişimi sağlar. Dış pleksiform tabaka ise fotoreseptör ve bipolar hücre uzantılatını içerir. Horizontal hücreler bunlar arasındaki ilişkiyi düzenler. Dış pleksiform tabaka; iç ve dış nükleer tabaka arasındaki iletişimi sağlar.[10,11]

İç nükleer tabaka; bipolar, amakrin, horizontal ve müller hücrelerinin gövdelerinin bulunduğu tabakadır. Bipolar hücreler fotoreseptörler ile gangliyon hücreleri arasında bağlantıyı sağlar. Amakrin hücreler; amakrin- gangliyon ya da gangliyon-gangliyon arası bağlantıyı sağlar. Aynı zamanda fotoreseptör sinyallerini nörotransmitterler yardımıyla modülasyona uğratır. Horizontal hücreler; rod ve kon fotoreseptörlerin terminal uçlarına doğru uzanır. Bunlar multipolar hücrelerdir. Bir uzun ve birden fazla kısa çıkıntıları vardır. Horizontal olarak uzanım gösterirler. Bipolar hücre ve fotoreseptör hücre arasındaki

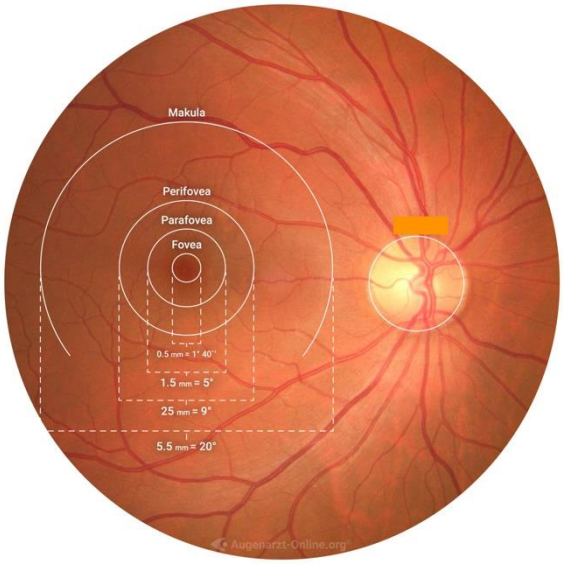
bağlantıyı sağlarlar. Horizontal hücreler gama-aminobutirik asit (GABA) salgılarlar ve fotoreseptörlerin uyarımını etkilerler. Bipolar hücreleri inhibe eder, bu inhibisyon kontrast ve spatial rezolüsyonu arttırır.[12]

Dış nükleer tabaka; fotoreseptör nükleuslarını ihtiva eder. Fotoreseptörlerin gövdelerinden nükleusları ayıran tabaka ELM'dir.[13] İki tip fotoreseptör vardır: rod ve kon fotoreseptörleri. Rod fotoreseptörleri aydınlanması az ortamda görüntü oluşumundan sorumludur. Oluşan görüntü siyah ve beyaz hatlardan oluşur. Kon hücreleri ise aydınlık ışığa adaptasyonda ve renkli görme fonksiyonunda rol alır. Tüm retinada 120 milyon rod fotoreseptörü bulunur. Foveada rod hücresi bulunmaz. Maksimum sayıda bulunduğu yer parafoveal alandır ve perifere doğru dansitesi azalır. Periferal retinada 30.000 hücre/mm^2 'ye kadar düşmektedir.[14] Retinada 7 milyon kadar kon fotoreseptör hücresi bulunmaktadır. Maksimum dansite foveadadır. Foveadan uzaklaştıkça 10^olik alanda mm^2de 5000 hücre kadar azalır. Fotoreseptörlerin dış segmentleri asıl fotoreseptör görevini sağlayan segmenttir. Rod fotoreseptörleri fotosensitif pigment olan rodopsin içerir. Her dış segmentte 600-1000 arası transvers uzanan "membran bağlı disk" bulunmaktadır. Bunlar birbirleri üzerine pililer yaratırlar ve geniş bir alan elde edilmesini sağlarlar. Fotoreseptörlerin bağlayıcı stalk (sap) kısımları dış segmenti iç segmente bağlar. Bağlayıcı sap modifiye bir silyumdur. 9 çift mikrotübül içerir. İç segment iki ana bölüme sahiptir: myoid zon ve elipsoid zon. Elipsoid zon bağlayıcı sap ile komşudur. Bu zonda bazal cisimcikler, çok sayıda mitokondri bulunur. Enerjinin sağlandığı ana kısımdır. Myoid zonda ise endoplazmik retikulum, golgi ve ribozomlar bulunmaktadır. Kon hücreleri ise rod hücrelerine göre daha kısa dış segmente sahiptir ancak bunun haricinde benzer yapıdadır. Dış segmenti kısa ve konikaldir, dış segment tabanı rod hücrelere göre daha geniştir. Burada da membran bağlı diskler bulunur ve bu diskler ekstrasellüler alana yayılmış durumdadır. [15]

Retina pigment epitel hücreleri; tek sıra halinde hekzagonal hücrelerden oluşan, optik disk kenarından başlayan ve ora serrataya kadar uzanan hücre tabakasını oluştururlar. Her hücrenin bazal membranı katlanmıştır ve Bruch membranı ile devam eder. Apikalde mikrovilluslar içerir. Bu mikrovilluslar fotoreseptör dış segmentleri arasına ve çevresine doğru projekte olur. Mikrovilluslar glukozaminoglikanlardan oluşan ve "glue" adını alan matriksle çevrelidir. Bu matriks retina pigment epitel hücreleri ile nöral tabakalar arasındaki bağlantıyı tıpkı bir yapıştırıcı gibi işlev görerek gerçekleştirir.[16] Hücrelerin apikal kısımları zonula okludensler ile bazal kısımları ile zonula adherensler ile birbirlerine sıkıca bağlanırlar. Sıkı bağlantılar kan – oküler bariyerin oluşumunu sağlayarak retinayı sistemik dolaşımdan

ayırır. Apikal mikrovilluslar sürekli olarak fotoreseptörlerin dış segmentlerinden kalan parçaları ve debrisleri fagosite eder. Bu işlem 24 saatlik döngülerle gerçekleşir ve sabahları daha aktiftir. Fagositoz sonrasında ürün olarak lipofuskin granülleri oluşur.

Makula; makula lutea yani sarı leke anlamını taşıyan, gözün posteriyorunda optik diskin 3 mm kadar lateralinde yer alan 4.5 mm genişliğindeki oval alandır. Santral görmede etkindir. Histolojik olarak tarif edilirse ganglion hücre tabakasının birden fazla hücre tabakası şeklinde görüldüğü alandır. Makulanın ortasında bir çukurluk bulunmaktadır. Bu çukurluk fovea centralis adını alır. 1.5 mm genişliğindedir ve kon hücrelerinin en yoğun bulunduğu yerdir. Histolojik olarak foveada ganglion hücresi bulunmaz. Tüm fotoreseptör hücre tabakası ise kon fotoreseptörlerinden oluşur. Fovea 500 mikronluk bir avasküler zon içerir. Floresein anjiografide karanlık alan olarak izlenir. [17]



Resim 1. Makula Anatomisi

2.1.3 RETİNA VE KOROİDİN VASKÜLER YAPILARI

2.1.3.1 Koroid Vasküler Yapıları;

Retina ve koroidin beslenmesinde yer alan ana arter olan oftalmik arter, internal karotis arterin ana dallarından biridir. Oftalmik arter, optik kanalda optik sinirin dış yanından ve altından seyrederken daha sonra optik siniri üstten çaprazlayarak sinirin medialine geçer, burada dallanmaya başlar. Oftalmik arterdan ayrılan ana dallar; santral retinal arter, posterior siliyer arterler ve anterior siliyer arterlerdir. Yaklaşık olarak 16-20 adet posterior siliyer arter ve 6-10 adet kısa siliyer sinir optik diskin çevresinde halka oluşturacak şekilde globa girer.[18]

Genellikle 2 uzun posteriyor siliyer arter optik sinirin iki tarafından horizontal meridyene yakın olarak izlenir. Bu arterler daha sonra suprakoroid alana girecekler ve anteriora ilerleyerek irisin majör arteryal arkadı ile anastomoz oluşturacaklardır.[19]

Posteriyor siliyer arterler tüm uveal dokunun, skleranın, korneal marjinin ve buna komşu konjonktivanın beslenmesinden sorumludur. Anterior siliyer arterler de oftalmik arter kökenlidir. Superior, medial, lateral ve inferior rektusların beslenmesinde görev alırlar. Her kası besleyen 2 anterior siliyer arter bulunmaktayken sadece lateral rektusta tek siliyer arter mevcuttur. Rektusların yüzeyinden ilerledikten sonra insersiyo alanından sklerayı perfore ederek derin plana ilerlerler. Buradan irisin majör arteryal arkadına katılırlar. Bu arkad irisin kasları arasında, siliyer kasların apeksinde uzanmaktadır.

Koroid uveal yapının posteriorunu oluşturmaktadır. Koroid; retina pigment epiteli ile sklera arasında uzanmaktadır. Retinanın dış 1/3 katmanının beslenmesinden sorunludur.[16] Skleraya iki alandan bağlıdır: optik disk başı ve vorteks venlerinin çıkış hizası. Suprakoroid alan; koroid ve sklera arasındaki alandır. Koroidi besleyen ana damarlar ve sinirler bu aralıkta seyretmektedir. Uzun posteriyor siliyer arterler, kısa posterior siliyer arter ve anterior siliyer arterler suprakoroid alanda uzanarak koroidin beslenmesine katkıda bulunur.

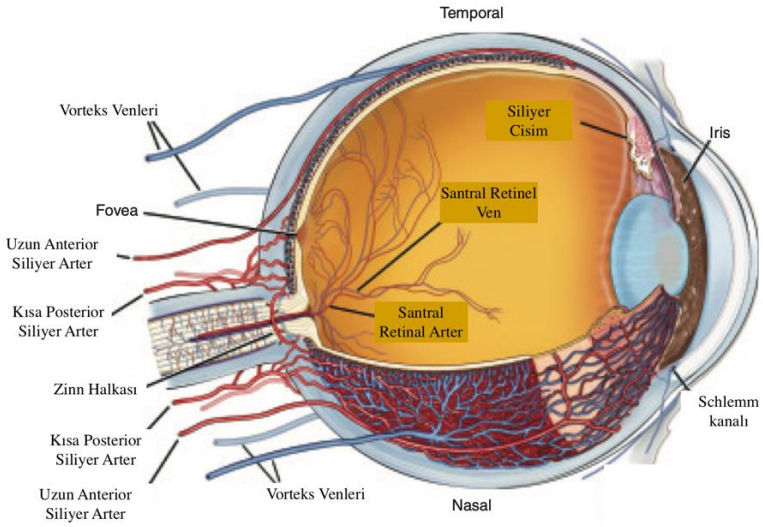
Koroidin vasküler katmanlarına bakacak olursa vasküler damarların kalibrasyonuna göre 3 alt gruba ayrıldığını izleriz.

1. Kapiller Tabaka
2. Orta Büyüklükteki Damarları içeren Tabaka
3. Geniş Damarları İçeren Tabaka

Kapiller tabaka aynı zamanda koryokapillaris olarak da bilinmektedir ve en içte bulunan vasküler katmandır. Burada geniş kapiller damarların oluşturduğu bir ağ bulunmaktadır ve Bruch Membranının dış kısmına doğru uzanır. Bu kapillerler incedir ve özellikle RPE tarafına bakan kısmı birçok fenestrasyon içerir. Makula altına doğru kapiller lümen genişlemektedir. Koryokapillarisin dış kısmına doğru, orta vasküler tabaka bulunur. Küçük orta boy damar yapısına sahiptir. Bunun da dışında daha geniş koroid damarlar izlenir. Orta ve büyük koroid damarlar vücudun geri kalanındaki damarlar ile benzer özelliktedirler.

Koroidin venöz drenajı ise vorteks venleri ile sağlanır. Koroidal arter ve ven sistemleri birbirine paralel seyretmez. Küçük boy koroidal venler birleşerek daha büyük koroidal venleri oluşturur. Kan vorteks venlerine girmeden önce ampulla adı verilen genişlemiş damar

boşluklarında birikir. Ampullalar skleraya doğru daralır ve vorteks venlerine dönüşürler. Bir vorteks venine 2-3 adet ampulla drene olabilmektedir. Koroidi 5 ile 8 arası vorteks veni drene eder. Oblik kadranlarda, ekvatorun 2.5- 3 mm gerisinde bulıunmaktadırlar. Üst vorteks venleri üst, alt vorteks venleri ise alt oftalmik vene drene olurlar. [20]



Şekil 5. Koroid ve retina damarlarının gösterilmesi[21]

2.1.3.2 Retinanın Vasküler Yapıları

Retina, vücutta birim doku ağırlığı başına en fazla oksijen tüketimi yapan dokudur. Ana iki kaynaktan beslenir; dış 1/3 katmanı besleyen koryokapillaris ve iç 2/3'ü besleyen santral retinal arter. Santral retinal arter, oftalmik arterin ilk dalıdır. Çapı yaklaşık olarak 0.3 mm'dir. Optik sinirde meninkslerden dura tabakasına yapışık olarak öne doğru yol alır. Göz küresinin yaklaşık 10-12 mm gerisinden optik sinirin alt medial kısmına giriş yapar. Bu esnada dura ve araknoidi deler. Subaraknoid boşlukta bir süre ilerledikten sonra dikleşir ve pia mater tabakasını da deler. Sempatik pleksusa sarılı olarak lamina kribrosadan göz küresine girer. Lamina kribrosadan geçerken internal elastik laminayı kaybeder. Posterior siliyer arterler ile santral retinal arter arasında çok sayıda küçük anastomoz bulunur. %20 oranında bu anastomozlardan biri daha büyüktür ve "siliyoretinal arter" ismini alır.

Santral retinal arter lamine kribrosayı geçtikten sonra iki ana dala ayrılır: üst ve alt ana dallar. Birkaç mm ilerledikten sonra üst ve alt ana dallardan nazal ve temporal dallanmalar ayrılır. Bu ayrım ya optik disk içinde ya da yüzeyinde gerçekleşmektedir. Genellikle çıkış

optik diskin nazalinden olmaktadır. Nazal dallar ora serrataya paralel izlenirlen temporal damarlar foveanın üst ve altından kavis yaparak ilerler.

Retinal arterler retinada sinir lifi tabakasında iç limitan membrana (İLM) yakın olarak seyreder. Sadece küçük prekapiller arteriyoller iç nükleer tabakaya kadar uzanır. Arteriyoller arasında anastomoz yoktur. Bu arteriyollerde internal elastik lamina bulunmaz ve düz kas hücreleri tunika adventisyada izlenir. Arteriyoller yaygın bir kapiller ağ oluştururlar. Bu kapiller damarlar fenestrasyon içermeyen endotel hücreleriyle çevrilidir. Endotel bazal membranının altında çok sayıda perisit bulunmaktadır. Arterleri çevrelerindeki sinir dokudan Müller hücreleri ve astrositler ayırır. Bu glia uzantıları tüm retinal damaları çevreleyerek "Krackmann damar çevresi sınırlayıcı zar" yapısını oluştururlar. Retina periferine doğru damar yoğunluğu azalırken ora serrata avaskülerdir. Kapiller ağın en yoğun olduğu bölge makuladır fakat fovea da avaskülerdir. Yaklaşık 0.4-0.5 mm çapındaki bu alan "avasküler zon" olarak adlandırılır.

Santral retinal ven; arterlere eşlik eden venlerden oluşur. Venlerin çapı arterlerin çapından %25-30 daha büyüktür ve arterlere göre daha derin planda yer alırlar. Bu sebeple arterler bazı bölgelerde venleri çaprazlarlar. Periferde ora serratanın 1.5 mm gerisinde venüller mevcuttur. Kapiller ağlardan oluşan venüller birbirlerine eklenerek daha büyük retina venlerini oluştururlar. Santral retinal ven, globu santral retinal artere eşlik ederek terk eder. Bu bölümde tek sıra endotel hücresi altında tek sıra bağ doku, elastik lifler, az sayıda düz kas içeren medium ve altında ince bir tunika adventisya izlenir. Yine arterlerde olduğu gibi çevre sinir dokudan venleri ayıran Müller hücre uzantıları ve astrositler izlenir. Optik sinir içinde venler arterlerin lateralindedir. Subaraknoid boşlukta çaprazlayarak ilerler. Doğrudan kavernöz sinüse ya da üst oftalmik vene drene olur. Disk bölgesinde retina ve koroid dolaşımları arasında bulunan anastomozlar ancak belli patolojik durumlarda devreye girer ve "optosiliyer şant" olarak adlandırılır.

2.2 DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabet önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biri diyabetik retinopatidir. Dünya genelinde 100 milyon insan diyabetik retinopatiye (DR) sahiptir.[22] 20-74 yaş arası popülasyonda en önemli körlük nedenlerinin başında gelmektedir. Her yıl önemli sayıda hasta diyabetik makuler ödem ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) sebebiyle yasal körlük düzeyinde görme seviyesine

sahip olmaktadır. Aslında DR önlenebilir bir körlük nedenidir ve son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu görsel prognozun korunması açısından önemli aşamalar kaydedilmiştir.

Tip 1 diyabet hastalarında DR prevalansı %77,3 ve tip 2 diyabet hastalarında %25,1 olup, bunların yaklaşık %25 ila %30'unda görmeyi tehdit eden diyabetik makula ödemi gelişmektedir.[23]

Risk faktörlerine bakacak olursak; hem tip 1 hem tip 2 diyabet hastalarında, DR gelişimi için en önemli risk faktörü diyabetin süresidir.[24] Proliferatif retinopati prevalansı, diyabet süresi 3 yıl olanlarda %0 iken, sonraki 15 yıl içinde %25'e çıkmaktadır. Genel olarak, tip 2 diyabette başvuru anında retinopati prevalansının tip 1 diyabete kıyasla daha yüksek olması, tip 2 diyabetli hastalarda tanıdan önce diyabetin daha uzun sürmesinin bir yansımasıdır. Avustralya'da yapılan bir çalışmada farklı diyabet süreleri için retinopati prevalansına ilişkin verilerde Harris ve ark. saptanabilir retinopatinin, tip 2 diyabet tanısından yaklaşık 4 ila 7 yıl önce başladığını saptamışlardır. [25]

Diğer bir önemli risk faktörü hipergliseminin düzeyidir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyon Çalışması (DCCT) ve Birleşik İngiltere Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS), sıkı glisemik kontrolün (HbA1c değeri %7 veya daha az) Tip 1 ve Tip 2 Diyabet hastalarında DR gelişimini ve hastalığın ilerleme riskini azaltabileceğini gösteren iki önemli klinik çalışmadır. HbA1c %'sinde 1 birim azalmanın, diyabetik hastalarda DR gelişimini %40 , PDR'ye ilerlemeyi %25, lazer fotokoagülasyon ihtiyacını %25 azalttığı gösterilmiştir.[26] Bununla birlikte, sıkı glisemik kontrolün iki potansiyel yan etkisi bulunmaktadır; DR'nin erken kötüleşmesi ve hipoglisemik ataklar. Bu nedenle, diyabet ile ilişkili makro ve mikrovasküler komplikasyonların insidansını azaltmak için uzun vadeli bir yönetim hedefi olarak %6,5 ile %7 arasında bir seviyeyi hedefleyerek HbA1c düzeyini kademeli olarak optimize etmek çok önemlidir.[27]

Kan basıncının DR'ye etkisine bakılacak olursa; çok sayıda randomize kontrollü çalışmada sıkı kan basıncı kontrolünün DR gelişimini önlemede ve progresyonunu azaltmada önemli bir değiştirilebilir faktör olduğu gösterilmiştir. UKPDS çalışması, retinopatiyi azaltmada sıkı kan basıncı kontrolünün önemini gösteren ilk randomize kontrollü çalışmadır. Toplam 1048 hipertansif tip 2 diyabet hastasında, kontrol grubuna karşı yoğun kan basıncı kontrolü sağlandı. 9 yıllık takipten sonra, sıkı kan basıncı kontrolü olan hastalarda DR ilerleme riskinde %34 ve görme keskinliğinde bozulmanın %47 oranında azalma görüldü.

Sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg artışın, erken DR riskinde %10 artış ve PDR veya diyabetik makula ödemi (DMÖ) riskinde %15 artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Renin-Anjiyotensin Sistem Çalışmasında, hem Enalapril hem de Losartan, kan basıncını düşürme etkilerinden bağımsız olarak, tip 1 diyabet hastalarında DR ilerleme riskini sırasıyla %65 ve %70 oranında azaltabilmiştir.[27] Ek olarak, ne UKPDS ne de Diyabette Uygun Kan Basıncı Kontrolü (ABCD) çalışması, DR ilerlemesini önlemek için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörünün diğer anti-hipertansif ajanlara üstünlüğünü bildirmemiştir.[28] Kan basıncının DR insidansı ve ilerlemesi üzerindeki etkisine ilişkin bildirilen çelişkili sonuçlara rağmen, birinci basamak hekimlerinin uzun vadede diyabet ile ilişkili komplikasyonları önlemek için diyabetli hastalarda kan basıncını izlemesi ve optimize etmesi çok önemlidir.

Çeşitli araştırmalar, dislipideminin DR ve DMÖ gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkisine ilişkin tutarsız sonuçlar bildirmiştir. DCCT çalışması, DR şiddetinin artan trigliserid düzeyleri ile doğru orantılı ve tip 1 diyabette yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ters orantılı olduğunu göstermiştir.[29] Multi-Ethnic Study of Ateroskleroz (MESA) ve Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) çalışmalarında toplam kolesterol ile DR arasında bir ilişki saptanmamıştır.[30,31] DMÖ daha çok düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye study çalışması ise fenofibratın, plasebo grubuna kıyasla tip 2 diyabet hastalarında 4 yılda DR ilerlemesini azalttığını göstermiştir (%6,5'e karşılık %10,2).[32]

Vücut kitle indeksinin (VKİ); DR üzerindeki etkisi çelişkili sonuçlar göstermiş olsa da daha yeni raporlar, artan VKİ ve bel-kalça oranı ile DR riskinin artması arasında pozitif korelasyon göstermiştir. Kanıtlar VKİve DR arasındaki ilişkinin belirlenmesinde hala belirsiz olsa da diyabetli kişilerin optimal bir VKİ ve bel-kalça oranına sahip olması önemlidir.[33]

Proteinüri ve Nefropati; DR nefropati ile yakından ilişkilidir, her ikisi de diyabetik hastalarda sıklıkla bir arada bulunur ve ortak predispozan faktörleri ve patojenik mekanizmaları yansıtan mikroanjiyopatiler oldukları düşünülür. Örneğin, daha uzun diyabet süresi, hiperglisemi ve hipertansiyon hem retinopati hem de nefropati için iyi bilinen risk faktörleridir. Diyabet süresi, kan basıncı ve glisemik kontrolden bağımsız olarak DR'nin varlığı, nefropati gelişmeden önce nefropatinin preklinik morfolojik değişiklikleri ile eş zamanlı bulunduğu saptanmıştır. Retinopatinin varlığı aynı zamanda daha sonra ortaya çıkacak olan klinik nefropati gelişimi için bir risk faktörüdür. Bir çalışmada DR bulunan hastalarda nefropati gelişiminin 5 yılda %50 ve 12 yılda %75 olarak ortaya çıkacağı tahmin

edilmektedir. Aynı zamanda, diyabetik nefropatinin varlığı, retinopatinin gelişimi ve ilerlemesi için bir risk faktörüdür. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında, başlangıçta proteinüri saptanan diyabetik hastalarda, 4 yıl boyunca PDR gelişme olasılığı, proteinürisi olmayanlara göre 2.3 kat daha yüksek bulunmuştur. Başlangıçta proteinüri varlığı, çalışmanın 14 yıllık takip sonuçlarında makula ödemi gelişme riskinin %95 artmasıyla da ilişkilendirilmiştir.[34] Ancak diğer retinopati risk faktörleri kontrol edildiğinde bu ilişkiler yalnızca sınırda anlamlılık kazanmaktadır bu da benzer süreçlerin her iki mikrovasküler komplikasyonu açıklayabileceği gerçeğini desteklemektedir.

Modifiye Edilemeyen	Modifiye Edilebilen	Son Dönemde Öne Çıkan
• Puberte	• Hipertansiyon	• İnflamasyon
• Gebelik	• Obezite	• Apolipoprotein
	• Dislipidemi	• Hormonal Değişiklikler – Leptin ve Adiponektin
	• Kötü Glisemik Kontrol	• Vitamin D
	• Nefropati	• Oksidatif Stres
		• Genetik Faktörler

Tablo 1. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

2.2.1 DİYABETİK RETİNOPATİ PATOFİZYOLOJİSİ

Diabetes Mellitus'un yol açtığı makrovasküler ve mikrovasküler değişikliklerin histopatolojik mekanizması oldukça komplekstir. Kronik hiperglisemi, diyabetik retinopatideki en önemli mikrovasküler hasar sebebidir. Bazal membran kalınlaşması, perisit kaybı, kapiller tıkanıklıklar ve neovaskülarizasyonlara yol açmaktadır.[35]

Histopatolojik olarak incelendiğinde birçok metabolik ve anjiyojenik yolağın aktivasyonu ve disregülasyonu bu kompleks mikrovasküler değişikliklere sebep olmaktadır. Bu yolaklardan bazılarına örnek olarak poliol yolağı, glikozilasyon ve son ürünleri (AGEs), protein kinaz C (PKC) patolojik aktivasyonu ve serbest radikallere bağlı oksidatif stres verilebilir.[36]

Poliol yolağı; glukozun kandaki düzeyi yükseldiğinde aktive olur ve retinal vasküler yapıdaki erken değişikleri başlatabilir. Glukoz düzeyi yükseldiği zaman normal metabolik yolaklardan sapar ve glukoz aldoz reduktaz yolağına şant yapar. Aldoz redüktaz yolağı glukozu sorbitole çevirir ve bu esnada nikotin-amid-adenin dinükleotid fosfatı (NADPH) kofaktör olarak kullanır. Sorbitol daha sonra kofaktör olarak NAD kullanan sorbitol dehidrojenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür. NADPH'ın yüksek oranda üretimi ve NADH/NAD oranının artması ile enzim aktivitelerinde değişim izlenir ve reaktif metabolitler oluşur. Bu reaktif metabolitler hücresel disfonksiyon ve hasara yola açar. Perisit kayıpları ve bazal membranda kalınlaşmalar meydana gelir.[37]

Glikozilasyon son ürünleri (AGEs) yine yüksek glukoz düzeylerinde, intrasellüler ve ekstrasellüler proteinler ile lipidlerin nonenzimatik glikozilasyonu sonucu ortaya çıkar.[38] Hipergliseminin düzeyi ve süresi ile direkt olarak orantılıdır. AGEs bazal membrandaki matriks proteinlerinin fonksiyonlarının değişmesine sebep olur. Özellikle bazal membranda bulunan ana kollajen olan tip 4 kollajen ile etkileşime girer ve kollajenin çevresindeki diğer hücrelerle olan ağ şeklindeki yapısının bozulmasına yol açar. Aynı zamanda laminin üzerine de etkileri mevcuttur. Lamininin tip 4 kollajene bağlanmasını engeller ve sayısını azaltır. Matriks komponentlerindeki bu değişmeler bazal membran kalınlaşmasına ve esas fonksiyonlarının kaybına neden olur. [39]

Endotel hücrelerindeki AGEs spesifik reseptörlere bağlanan ligandlar, koagülasyon kaskadlarını aktive ederken antikoagülan kaskadları inhibe eder. Aynı zamanda endotelin-1 gibi vazokonstriktör faktörleri de indükler. Bunun sonucunda vazkonstürksiyon ve trombotik aktivitelerde artış izlenir.[40]

AGEs aynı zamanda hücrelerin DNA ve nükleer proteinlerinin de yapısını nonezimatik modifikasyonla değiştirebilmektedir. Bunun sonucunda gen ekspresyonlarında farklılıklar oluşur. Matriks proteinlerine kimyasal olarak bağlanan AGEs, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) gibi bazı plazma proteinlerinin ekstraluminal olarak birikimini arttırır. Diyabetik retinopatideki ana mikrovasküler değişikliklerin kaynaklarından birini oluşturur.

Serbest oksijen radikalleri, hiperglisemik durumlarda oksidatif fosforilasyon ve glukoz otoksidasyonu sebebiyle artış göstermektedir. Reaktif oksijen ürünlerinin diyabetik retinopatinin bazı belirtilerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.[41,42]

Protein Kinaz C (PKC) ve diacilgliserol (DAG), vasküler geçirgenlik, vazodilatör salınımı, endotelyal aktivasyon ve büyüme faktörü gibi vasküler fonksiyonlardan sorumlu hücre içi sinyal molekülleridir. Diyabetik hayvan modellerinde PKC ve DAG aktivasyonun arttığı gösterilmiştir.[43,44]

Tüm bu yolaklar, gen ekspresyonunda ve protein fonksiyonunda değişikliklere yol açar bu da daha sonra karşımıza hücresel işlev bozuklukları ve vasküler hasar olarak çıkar. Farklı yolakların göreceli rolleri net olmamakla birlikte, DR'de görülen değişikliklerin; bu yolların tümünün birbirleriyle etkileşimlerinin sonucu olarak ortaya çıkması muhtemeldir.

DR retinanın sadece damarlarını değil aynı zamanda retinanın temel glial hücreleri olan Müller hücrelerini de etkiler. Müller hücrelerinin işlevleri; retinanın yapısal bütünlüğünü korumak, kan-retina bariyerini ve retinal kan akışını düzenlemek, çeşitli nörotransmitterlerin, retinoik asit bileşiklerinin ve iyonların (potasyum gibi) alımını ve geri dönüşümünü, metabolizmanın düzenlenmesini sağlamaktır. Diyabette, Kir 4.1 yolağında downregülasyon vardır. Bu nedenle hücre içine sürekli potasyum alımı Müller hücrelerinin su tutmasına ve hücresel işlev bozukluğuna yol açar. Müller hücrelerinin içindeki sıvı birikimi DMÖ'den sorumludur. Preklinik ve erken klinik DR'de iç retinal katmanlarda nöronal tutulum ve Müller hücre tutulumu görülebilmektedir. DR'de Müller hücrelerinin aktivasyonu ve glial fibriler asidik proteinin (GFAP) aşırı ekspresyonu not edilmiştir.[45]

2.2.2 DİYABETTE ANJİYOJENİK VE İNFLAMATUAR YOLAKLAR

2.2.2.1 DİYABETTE ANJİYOJENİK YOLAKLAR

Anjiojenez; proanjiyojenik ve antianjiojenik endojen yolaklarla dengede ve kontrol altında tutulan bir süreçtir. Bu süreçte ekstrasellüler matriksin remodülasyonu, endotelyal hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonu, yeni oluşan kan damarlarının matürasyonu gerçekleşir. Eğer bu denge proanjiyojenik faktörler lehine bozulursa; neovaskülarizasyona sebep olan yeni frajil anormal damarların oluşumuna sebebiyet verir.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), retinal vasküler geçirgenlik ve anjiyojenezin etkili bir indükleyicisi olarak işlev gören, büyüme faktörleri ailesinden bir glikoproteindir. DR gelişiminde rol oynayan ana anjiyojenik büyüme faktörü olarak kabul edilir. VEGF ailesi altı proteinden oluşur: VEGF-A,B,C,D,E ve plasental büyüme faktörü (PGF). VEGF-A klinik uygulamada en iyi bilinen ve en yaygın kullanılandır.[46] VEGF, retinal

ICAM-1 ekspresyonunu ve retinal lökosit adezyonunu indükleyerek kan-retina bariyerinin yıkımına, kapiller nonperfüzyona ve endotel hücre hasarına yol açar. VEGF ve anjiyojenik inhibitör aktivite arasındaki dengesizlik, diyabet hastalarının retinasında anormal anjiyojenez ve proliferasyona yol açar. Mevcut araştırma sonuçları, serum ve vitreustaki VEGF düzeyi ile DR ve DMÖ arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve reseptörü, DR'li hastalarda epiretinal membran üzerinde gösterilmiş ve VEGF konsantrasyonları ile retinopati aktivitesi arasında korelasyon saptanmıştır.[47,48]

Plasental büyüme faktörü (PGF), VEGF ailesinin bir üyesidir ve retina başta olmak üzere çeşitli dokularda patolojik anjiyojenezde rol oynar. Düşük VEGF konsantrasyonlarının aktivitesini artırabilir ve dolaylı olarak endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu uyarabilir.[49] PDR'li hastaların vitreusunda artan PGF konsantrasyonları saptanmıştır ve bu konsantrasyonlar VEGF konsantrasyonu ile önemli ölçüde ilişkilidir.[50] Hayvan modelleri, PGF'nin hem geçirgenliğe hem de neovaskülarizasyon ve inflamasyona aracılık ettiğini göstermiştir.[51] DR hastalarını içeren araştırmalar; hem VEGF'yi hem de PGF'yi inhibe eden tedavinin, sadece VEGF'yi inhibe eden tedaviye kıyasla daha üstün sonuçlar verdiğini ortaya koymaktadır.[52]

Pigment epitel derive faktör (PEDF); nöroprotektif, nörotrofik ve antianjiyojenik, ayrıca antiinflamatuar ve antioksidan aktiviteleri olan bir glikoproteindir. VEGF geninin ekspresyonunu doğrudan azaltarak ve dolaylı olarak VEGF-reseptör 1 (VEGFR-1) üzerindeki gama-sekretaz kompleksi etkilerini artırarak anjiyojenezi inhibe edebilmektedir. Pigment epitelinden türetilen bu faktör; reaktif oksijen ürünlerini (ROS) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) üretimini inhibe eder ve glikasyon son ürünlerinin zararlı etkilerini nötralize eder. Deneysel çalışmalar, PEDF'nin kan oksijen konsantrasyonunun normal olduğu koşullarda neoanjiyojenezi inhibe ettiğini, hipoksik durumlarda ise uyardığını göstermektedir.[53] Önceki çalışmalar, PEDF konsantrasyonunun DR'li gözlerde, özellikle PDR'lilerde daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, azalmış PEDF konsantrasyonunun, DR'nin ilerlemesinde ve retinal neovaskülarizasyonun derecesinde rol oynayabileceğini göstermiştir.[54]

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1); karaciğer hücreleri, fibroblastlar ve kondrositlerde üretilen ve salgılanan, insüline benzer yapı ve işleve sahip bir polipeptit hormondur. Bazı hücre gruplarının çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Kan damarlarının büyümesi, olgunlaşması ve fonksiyonlarında rol alır. DR'nin patogenezinde önemli bir işlevi

vardır. IGF-1'in mitotik etkisi, vasküler endotel hücrelerinin büyümesinin ve çoğalmasının ana nedenidir. IGF-1, insan RPE hücrelerinde VEGF'nin aktivasyonuna katılır ve reseptörü (IGF-1R) ile proliferatif vitreoretinal bozuklukların patogenezinde veya progresyonunda rol oynar. Deneysel çalışmalar, IGF-1'in PDR'li hastaların gözlerinde kontrol grubuna göre önemli ölçüde artan konsantrasyonlarla VEGF üretimini uyardığını göstermektedir.[55]

Transforming büyüme faktörü beta (TGF-β); immün düzenleyici aktivitelere sahip bir büyüme faktörüdür. Anjiyojenez ve kondrojenezi uyarır. TGF-β konsantrasyonu, mikrovasküler komplikasyonların şiddeti ve diyabetin süresi ile korelasyon göstermektedir. Aköz humor konsantrasyonu ile ilgili araştırmalar da benzer sonuçlar göstermiştir. Rusnak ve ark. IL-6, TGFβ-1 ve VEGF'nin aköz humor konsantrasyonlarının PDR'nin ciddiyeti ile korele olduğunu öne süren, 56 hastanın 61 gözünden oluşan prospektif bir kohort çalışması yürütmüştür.[56] Tedaviye dirençli neovasküler glokomlu PDR hastaları, neovasküler glokom geliştirmeyen PDR hastalarından daha yüksek değerlere sahipti; bu sonuçlar IL-6, TGFβ-1 ve VEGF konsantrasyonlarının PDR'nin ciddiyeti ile korele olduğunu göstermektedir.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF), doku onarımının yanı sıra nöronların ve glial hücrelerin hayatta kalması ve olgunlaşmasında yer alan mitojen ve antijenik aktiviteye sahip bir büyüme faktörüdür. Glial hücreler tarafından salgılanan nörotrofik faktörler; Müller hücrelerini FGF üretmesi için uyarır, bu da sırasıyla endotel hücre proliferasyonunu ve VEGF üretimini tetikler. Epiretinal membranların oluşumunda ve PDR'nin patogenezinde yer alır.[57]

Hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve reseptörü, çeşitli hücre tiplerinin büyümesini ve morfojenezini düzenler. Kılcal damar benzeri tübüllerin oluşumunu indükleyecek anjiyojenik aktiviteye sahiptir. PDR'li hastaların serum ve vitreusunda yüksek HGF konsantrasyonları gösterilmiştir.[58]

Interlökin-12 (IL-12); T lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerin çoğalmasını, aktivasyonunu ve sitotoksisitesini uyaran bir sitokindir. Ayrıca bu hücreleri interferon-gama (INF-γ) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) üretmesi için uyarır. Çeşitli çalışmalar IL-12'nin antianjiyojenik etkilerinin olduğunu göstermiştir. İn vitro çalışmalar, proinflamatuar ve antiinflamatuar faktörler arasındaki dengeyi korumanın fizyolojik anjiyojenezi sürdürmek için çok önemli olduğunu göstermektedir. Zorena ve ark. 126 hastayı içeren kesitsel bir çalışmada, tip 1 diyabet hastası ve DR sahibi olan çocuklarda, TNF-α'nın serum konsantrasyonunu DR olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. IL-12 konsantrasyonu ise DR

olmayan gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.[59] Proanjiyojenik ve antianjiyojenik sitokinler arasındaki dengenin, diyabetli çocuklarda DR ve nefropati gelişimini önleyen faktörlerden biri olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Konnektif doku büyüme faktörü (CTGF); proliferasyon, anjiyojenez, migrasyon, ekstrasellüler matriks üretimi, hücre adezyonu ve apopitozun uyarımında görev alan bir sitokindir. DR'de gelişen fibrozisin ana kaynağı olduğu düşünülmektedir. CTGF, PDR'de proliferatif membranların oluşumunu teşvik eder ve dolaylı olarak VEGF ekspresyonunu modüle eder. PDR hastalarının vitreusunda daha yüksek CTGF ve VEGF konsantrasyonları bulunmuştur ve PDR'de görülen fibrotik doku transformasyonunun güçlü bir göstergesidir.[60]

2.2.2.2 DİYABETTE İNFLAMATUAR YOLAKLAR

Sadece iskemi değil aynı zamanda inflamatuar yolaklar da anjiyojenik sitokinler ve büyüme faktörleri üreterek neovaskülarizasyonu tetikler. Neovaskülarizasyon ve inflamasyon; bazı ortak sinyal molekülleri ve mediatörleri kullanır. Kemokinlerden bazıları lökositler için kemotaktik etki yaparlar ve anjiyojenik faktörlere benzer şekilde endotel hücrelerini uyarırlar. İnflamasyon DR'nin hem erken hem ileri evrelerinde etkindir. DR için belirlenen biyobelirteçler lokal olarak dokularda ya da sistemik dolaşımda patolojik indikatörler olarak saptanabilmektedirler.

C-reaktif protein (CRP), bir akut faz proteini olmasının yanı sıra inflamasyon ve doku hasarının bir belirtecidir. Karaciğer ve yağ dokusunda IL-6, IL-1β ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) aktivitesine yanıt olarak üretilir. CRP'nin DR patogenezindeki rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ancak CRP serum ve plazma konsantrasyonları ile DR arasındaki ilişkiye ilişkin klinik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Birkaç çalışma, PDR'li hastalarda NPDR'li hastalara kıyasla daha yüksek CRP konsantrasyonları göstermiştir ve bu bulgular Song ve ark. meta-analiz sonuçlarını destekleyebilir.[48] CRP konsantrasyonunun DR şiddetinin bir biyobelirteci olarak kullanılabileceğini belirtmektedir.

Tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), endotel hücrelerine lökosit adezyonunu uyaran, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini arttıran, endotel hücrelerinin geçirgenliğini artıran proinflamatuar bir sitokindir. Yüksek TNF-α konsantrasyonları, kronik inflamatuar hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır. Mevcut çalışmalar, diyabetik hastaların sağlıklı kontrollere göre daha yüksek serum TNF-α konsantrasyonlarına sahip olduğunu ve bu

konsantrasyonların DR'nin evresi ile korele olduğunu; en yüksek düzeylerin ise PDR'li hastalarda bulunduğunu göstermiştir.[61,62] Ek olarak diyabetik hastaların vitreus sıvısında artmış TNF-α konsantrasyonları ve PDR'li hastaların epiretinal membranlarında TNF-α ekspresyonu gösterilmiştir. Bu, DR gelişimi için lokal TNF-α üretiminin önemini doğrulamaktadır. 100 katılımcılı kesitsel bir çalışmada Zorena ve ark. pediatrik popülasyonda DR riskinin serum TNF-α konsantrasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır.[63] 86 hastayı içeren gözlemsel bir çalışmada Kocabora ve ark. sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında DMÖ'lü hastalarda serum TNF-α konsantrasyonlarının arttığını bildirmiştir.[64] Retinopati tanısında yeni bir yaklaşım, gözyaşında inflamatuar mediatörlerin değerlendirilmesidir. Costagliola ve ark. tarafından yürütülen prospektif bir çalışmada TNF-α konsantrasyonlarının kontrol grubunda, diyabetik hastalara göre daha düşük olduğunu ve konsantrasyonunun DR'nin şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir. [65]

Interlökin-6; lökositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tipleri üzerinde etki ederek enflamasyonu ve immün yanıtları düzenleyen çok işlevli bir sitokindir. VEGF ekspresyonunu indükleyerek direkt ve indirekt olarak vasküler geçirgenliğin arttırılmasında ve anjiojenezisin uyarılmasında rol oynar. IL-6 sinyal yolu, DR de dahil olmak üzere birçok inflamatuar göz hastalığının patogenezinde yer almaktadır. IL-6'nın vitreus konsantrasyonları DR gelişimi ile ilişkilidir, özellikle PDR ve DMÖ gelişmiş gözlerdeki retinopatinin şiddeti ile korelasyon gösterir. Ayrıca birkaç araştırma, IL-6'nın serum konsantrasyonları ile her iki diyabet tipinde DR'nin varlığı ve evresi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Diyabet tanılı 159 hastayı içeren kesitsel bir çalışmada Shimizu ve ark. serum IL-6 konsantrasyonlarının da DMÖ ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve PDR'nin bir göstergesi olabileceğini saptamışlardır.[66]

İnterlökin-1 beta (IL-1β), çoğunlukla monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan ve DR gelişiminde yer alan inflamatuar süreçlerde önemli role sahip anahtar bir proinflamatuar sitokindir. IL-1β stabil olmayan bir moleküldür ve ticari kitlerle saptanması zor olduğu için yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçları, DR ve DMÖ gelişen hastaların serum ve oküler sıvılarında artan IL-1β konsantrasyonlarını göstermiştir.[61,67]

İnterlökin-8 veya CXCL8; nötrofiller, monositler ve lenfositler için kemotaksisin aktivatörü ve uyarıcısı olarak görev yapan, güçlü bir anjiyojenez promotörü olan

proinflamatuar bir kemokindir. PDR ve DMÖ gelişen hastaların serumlarının yanı sıra vitreus ve aköz humorde de artan IL-8 konsantrasyonları bulunmuştur.[68,69]

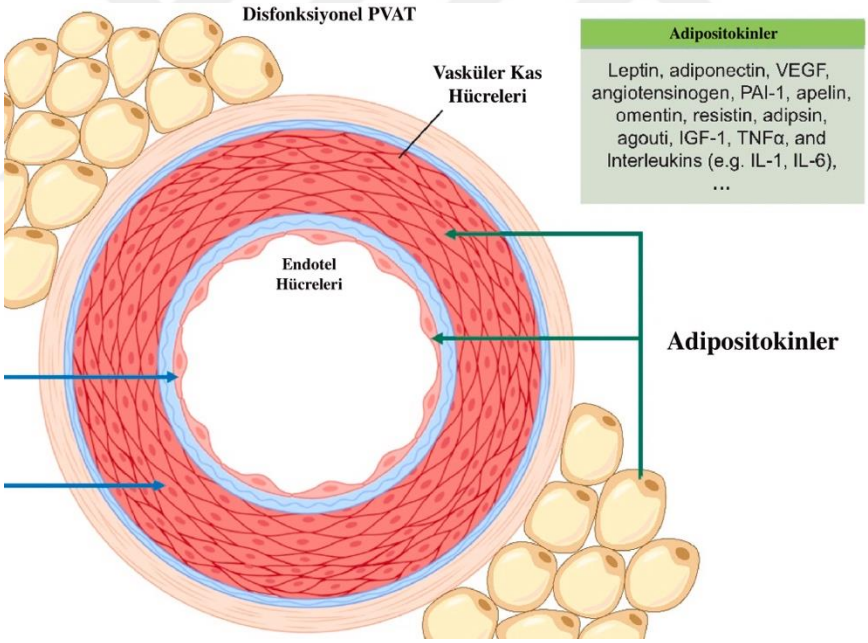
Hücre adezyon molekülleri (ICAM); lökostazda, anjiyojenez süreçlerinde yer alır ve vasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynar. Diyabet ve DR'nin erken evrelerinde bile ekstraoküler ve retinal damarlarda artarak lökosit adezyonunda artışa, vasküler permeabilite artışına, kapiller nonperfüzyona ve endotel hücre hasarına neden olur. En önemli ICAM'lar, PDR'li hastaların vitreusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunan hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektindir.[70,71] Aktif PDR sahibi hastalarda vitreusta ICAM-1 konsantrasyonları daha da yüksektir. ICAM-1'in ekspresyonu diyabetik hastaların retinal ve koroid damarlarında olduğu kadar fibrovasküler membranlarında da artarak lökositlerin mobilizasyonunu kolaylaştırır. Tip 1 diyabet tanılı 725 Afrikalı Amerikalı ile prospektif bir çalışmada, Roy ve ark. plazma ICAM-1 konsantrasyonları ile DMÖ arasındaki ilişkiyi saptarken; E-selektinin plazma konsantrasyonu ile DR progresyonu arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca E-selektin ve VCAM-1 ile VEGF konsantrasyonu arasında bir pozitif korelasyon da gösterilmiştir.[72] Vasküler adezyon moleküllerinin çözünebilir formlarının PDR hastalarının vitreusunda ve serumunda yükseldiği saptanmıştır. Üretimleri hiperglisemik durumda, TNF-α ve IL-1β gibi proinflamatuar sitokinlerin varlığında artmaktadır. Bununla birlikte, bazı araştırmalar DR patogenezinde ICAM'lerin doğrudan etkisini sorgulamaktadır ve bu nedenle, kesin rollerini netleştirmek için daha fazla araştırma gereklidir.

Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP 4), hepatositler ve yağ doku tarafından salgılanan ve A vitamini için spesifik bir taşıyıcı görevi gören bir adipokindir. Önceki çalışmalarda, serum RBP 4 konsantrasyonlarının insülin direnci, metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğunu ileri sürülmüştür ve CRP, IL-6 gibi inflamatuar faktörlerle de ilişkilendirilmiştir.[73] Kesitsel bir çalışmada, Li ve ark. tip 2 diyabetli 92 Çinli hastada yüksek RBP 4 plazma konsantrasyonları ile DR ve görmeyi tehdit eden DR arasında bir ilişki saptamış, bunun DR komplikasyonlarının patogenezindeki olası rolünü güçlendirdiğini öne sürmüştür. RBP4, insan retina hücrelerinde proinflamatuar moleküllerin ekspresyonunu uyardığından, DR gelişiminin inflamatuar patogenetik sürecinin bir parçası olabilir ve retinopatinin erken evrelerinin bir biyobelirteç olarak kabul edilebilir.[73]

2.2.2.3 DİYABETİK RETİNOPATİ PATOGENEZİNDE PERİVASKÜLER ADİPOZ DOKU (PVAT) KAYNAKLI YOLAKLAR

Perivasküler yağ veya perivasküler adipoz doku (PVAT); adipositler, fibroblastlar, kök hücreler, mast hücreleri ve sinirlerden oluşur.[74] Vücutta, çapı> 50 μm olan çoğu atardamar ve toplardamarın çevresinde bulunabilir.

Perivasküler yağ dokusunun inflamatuar ve anjiyojenik aktivasyonuna neden olan mekanizmalar halen araştırılmaktadır ancak muhtemelen yerleşik mezenkimal kök hücrelerin ve preadipositlerin farklılaşmasını, kök hücrelerin kemik iliğinden sızmasını ve farklılaşmasını içerir. PVAT'ın farklı yerlerde çok çeşitli adipoz doku kaynaklı hormonlar (adipokinler), sitokinler, kemokinler, yağ asitleri, renin-anjiyotensin sisteminin bileşenleri ve oksijen radikalleri dahil olmak üzere diğer maddeleri salgıladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte çeşitli adipokinlerin salınım hızı, vasküler yapının farklı bölgelerindeki PVAT ve diğer adipoz doku depoları arasında değişiklik gösterebilir.



Şekil 6. Perivasküler adipoz doku şematizasyonu[75]

Yağ dokuları, adipokin adı verilen çeşitli biyoaktif maddeler salgılar. İnflamatuar süreçlerde birkaç adipokin üretiminin arttığı gösterilmiştir (örneğin; serbest yağ asitleri, anjiyotensinojen, leptin, resistin ve çeşitli inflamatuar sitokinler), buna karşın adiponektin bir antiinflamatuar adipokin olarak azalır. Perivasküler yağ dokusu, bir adipokin kaynağı olarak tanımlanmıştır. Bazı majör adipokinler ve mikrosirküler yataktaki etkileri şöyledir;

1. Adiponektin (ADP): 1995 yılında Scherer ve ark. (596), 3T3-L1 adipositleri ve murin adipoz dokusu içinde "30 kDa'lık adiposit kompleman ilişkili protein"i (Acrp30) ilk keşfedenlerdi.[76] Bu protein, insan adipoz dokusunun mRNA'sında en yüksek düzeyde ifade edilen transkript olması nedeniyle kısa bir süre sonra "adipozda en bol bulunan gen transkript 1" (apM1) olarak adlandırıldı. Şimdi daha yaygın olarak adiponektin olarak bilinen bu protein, ağırlıklı olarak adipositler tarafından üretilen bir vazodilatatör adipokindir. İnsan dolaşımında bol bulunan bir proteindir ve tip 2 diyabet riski ile ters ilişkili olduğu, insülin duyarlılığını arttırdığı ve vasküler fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Adiponektin ekspresyonu adipositlerle sınırlıdır ancak paradoksal olarak obezitede seviyeleri azalır. Buna sebep olan durumun TNF-α ve IL-6 yanı sıra diğer inflamatuar aracılardan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Adiponektinin kendisi proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltabilir ve insülin sinyal yollarını olumlu yönde etkiler.[77]

   AdipoR1, AdipoR2 ve T-cadherin dahil olmak üzere üç tür adiponektin reseptörü (AdipoR) vardır. Hem AdipoR1 hem de AdipoR2 integral membran proteinleridir, yedi transmembran domain içerir; globüler, zincir adiponektin için reseptör görevi görür.[78]
   Son yıllarda, adiponektinin retinadaki işlevini açıklayan çalışmaların artmasıyla, AdipoR'ların incelenmesi de giderek daha önemli hale geldi. Üç çeşit AdipoR'un retinalardaki dağılımı insan ve kemirgenlerde araştırılmıştır. Normal şartlar altında insanda adiponektinin ekspresyon seviyesi, enzim bağlantılı immünosorbent assay (ELISA) ile incelendiğinde retina pigment epiteli -koroid tabakalarında, nöral retina tabakalarına göre çok daha fazla olduğu gösterilmiştir.[79] Gerçek zamanlı PCR sonuçlarına ve Western blot sonuçlarına göre göre AdipoR1 ve AdipoR2'nin ekspresyon seviyeleri de RPE-koroid katmanlarında, nöral retinal tabakalardan çok daha yüksektir. İmmünositokimya boyaması kullanılarak, AdipoR1'in esas olarak fotoreseptör dış segmentlerinde ve iç sınırlayıcı zar tabakasında yer aldığı, AdipoR2'nin pozitif boyanmasının ise insan retinasında belirgin olmadığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada, immunositokimya ile AdipoR1'in sadece RPE katmanının üst kısmında zengin olduğu gösterilmesine rağmen, insan retinasında mRNA seviyeleri için in situ hibridizasyon ve AdipoR1 için Western blot çalışmalarında iç retinal katmanlarda ve RPE'de de AdipoR1'in varlığını gösterilmiştir.[80] Şimdiye kadar, T-kadherinin insan gözündeki dağılımı bildirilmemiştir. Adiponektinin göz yapılarında veya retinada bulunması ile ilgili çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır.

Adiponektinin; umbilikal ven makrovasküler endotel hücreleri, insan retinal mikrovasküler endotel hücreleri ve insan koroidal endotel hücrelerinin primer hücre kültüründe; bazal tüp oluşumunu inhibe ederek retinal neovaskülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle anjiyojenez tedavisinde terapötik bir hedef olabilir. Bu etkisi DR'de anjiyojeneze sebep olan bozulmuş vasküler endotelyal büyüme faktörü rolü ile ilişkilidir.[81,82] C1q/TNF ile ilişkili protein-9, adiponektinin en yakın paralogu olan, DR'de inflamasyonu azaltabilen ve C57BL/KsJ-db/db farelerinde (diyabetik bir fare) kan-retinal bariyeri koruyabilen bir sitokin olarak değerlendirilmiştir.[83]

2. Visfatin (VF): Visfatin, insanlarda 491 amino asit içeren iki monomere sahip dimer yapıda 52-kDa'lık bir proteindir.[84] Esas olarak visseral yağdan sentezlenen ve salınan yeni bir adipokindir. İnflamatuar cevaba katılır, lipid metabolizmasını düzenler, farklılaşmayı destekler, ateroskleroz sürecinde rol oynar ve vasküler düz kasın maturasyonunda görevlidir. İnsan monositlerinde pro ve anti-inflamatuar sitokinlerden IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-10 ve TNF-α üretiminin doza bağlı olarak regülasyonunu uyarır. Bu sitokinler, çok çeşitli enfeksiyöz ve inflamatuar hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Yağ dokusunda visfatin pozitif makrofajlar tanımlandığı için, yağ hücrelerine ek olarak makrofajların bu proteinin önemli bir kaynağı olduğu ileri sürülmüştür. Visfatin, kan şekeri seviyelerini düşürmek için insülin benzeri bir etkiyi simüle etmek üzere spesifik lokuslardaki insülin reseptörüne bağlanabilir ve onu aktive edebilir. Hiperglisemi plazma visfatin düzeyini artırır ve hiperglisemi düzeyleri arttıkça kötüleşir. Diğer çalışmalar, 8.3 mmol/l'den fazla glikoz konsantrasyonlarının, sağlıklı erkeklerde plazma visfatin düzeyinde önemli bir artışa neden olduğunu göstermiştir.[85] Ek olarak, bazı raporlar, beta hücre yıkımının plazma visfatin seviyesinde bir artışa katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu muhtemelen hipergliseminin neden olduğu oksidatif strese bağlıdır. Visfatinin önemi, uzun süreli açlığın visfatinin plazma seviyesini önemli ölçüde azaltması gerçeğiyle daha da doğrulanmaktadır.[86] Hipergliseminin visfatinin plazma seviyesinde artışa neden olduğu mekanizma açık değildir. Hiperglisemik durumda görülen plazma visfatin düzeyindeki artışın oksidatif strese bağlı olması olasıdır. Hiperglisemi, reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen (RNS) türlerinin salınmasının bilinen bir nedenidir. ROS ve RNS salınımı, anormal gen ekspresyonuna, hatalı sinyal iletimine ve apoptoza yol açan oksidatif stresi indükler.[87] Hiperglisemi ayrıca p53 yoluyla apoptozu ve ROS tarafından tetiklenebilen sitokrom c-aktive kaspaz-3 yolunun aktivasyonunu indükler.[88] Tüm bu raporlar, hiperglisemik durumlarda plazma visfatin seviyesinin yükselmesinde oksidatif stresin

olası bir rolüne işaret etmektedir. Önceki bir çalışma, PDR'li hastalarda serum ve vitreus sıvılarında visfatin düzeylerinin yükseldiğini ve diyabetli hastalarda visfatinin plazma düzeylerinin vasküler endotelyal fonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[89] Bu sonuçlar, visfatinin DR gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, visfatinin diyabetik hastalarda neovaskülarizasyon oluşumunu tetikleyip tetiklemediği ve bunun altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır.

3. Fatty Acid Binding Protein 4: 14-15 kDa proteinlerden oluşan bir lipit şaperon ailesi olan yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler), molekülleri çeşitli hücre içi bölmelere taşıma işlevi görür ve böylece oksidasyon, sinyalleşme, gen transkripsiyon regülasyonu ve depolama görevlerinde yer alırlar.[90] 9'dan fazla FABP tanımlanmıştır ve FABP4 esas olarak adipositler ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. FABP4 ekspresyonu, monositlerden makrofajlara farklılaşma sırasında da artar. Makrofajlarda, FABP4 köpük hücre oluşumunu uyarır. Modifiye edilmiş düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL'ler) aracılık ettiğine inanılan köpük hücre oluşumu, genellikle artan insülin ve glikoz konsantrasyonlarının varlığında meydana gelir. Bu artan konsantrasyonlar diyabet, obezite ve metabolik sendromla ilişkili insülin direncinin karakteristiğidir.[91] Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör y (PPARγ) ve CCAAT/arttırıcı bağlayıcı proteinin (C/EBP) adipojenez ile bağlantılı çoğu genin ekspresyonunu düzenlediğini bilinmektedir. PPARy sadece adipositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda adipositlere insülin duyarlılığı kazandırır. İnsülin duyarlılığındaki bir artış, adipoz dokuda PPARy geninin ekspresyonunu teşvik edebilir, böylece adipositlerin farklılaşmasını pozitif olarak hızlandırır. FABP4 ekspresyonu transkripsiyon seviyesinde PPARγ ve C/EBP tarafından kontrol edilir Bununla birlikte, bu belirtilen transkripsiyonel düzenleyiciler, Tip 2 diyabet varlığında düzensiz görünmektedir.[92] Ek olarak FABP4, hormona duyarlı lipazın hidrolitik aktivitesini arttırır Bir adipokin olarak FABP4, insülin duyarlılığını etkileyebilir. Öte yandan, FABP4'ün ekspresyonu, adiposit farklılaşması sırasında yüksek oranda indüklenir ve transkripsiyonel olarak PPARγ agonistleri, yağ asitleri, deksametazon ve insülin tarafından kontrol edilir.[93] İnsan retinasına dair yakın tarihli bir tek hücreli transkriptomik araştırma, birkaç FABP'nin birkaç retinal hücre tipi arasında eksprese edildiğini bildirmiştir bu da FABP'lerin patolojilerde olduğu kadar fizyolojik olarak da önemli rollere sahip olabileceğini düşündürmektedir.[94] Bununla birlikte, FABP'lerin retinal fizyoloji ve patolojiye dahil olma derecesine ilişkin mevcut bilgilerimiz sınırlıdır.

4. Apelin: 1998 yılında keşfedilen apelin, başlangıçta APJ reseptörü için tek endojen ligand olarak tanımlandı. Apelin-77 (pre-pro-apelin), çeşitli farmakolojik olarak aktif apelin izoformlarının (örn. apelin-12, -13, -17 ve -36) öncüsüdür, fareler ve insanlarda homologları mevcuttur.[95] Tatemoto ve ark. ve daha sonra Boucher ve ark. apelinin adipositlerden sadece üretilmediğini, aynı zamanda salgılandığını da göstermişlerdir.[96,97] Apelin daha sonra yeni bir adipokin olarak kabul edilmiştir. Apelin gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve apelinin kan damarı duvarındaki hücre içi kaynaklardan (örn. adipositler, endotelyal hücreler) salgılanması karmaşıktır. Sitokinler (TNF-α), lipopolisakkaritler, hipoksi, dehidratasyon ve insülin dahil olmak üzere çok sayıda faktör apelin gen ekspresyonunu arttırır. İnsanlarda hiperinsülinemi, adipoz dokuda apelin gen ekspresyonunu düzenler ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) ve protein kinaz C'ye (PKC) bağımlı yolaklar yoluyla apelin salınımını arttırır. Hipoksi insan pulmoner arter endotelyal ve düz kas hücrelerinde hipoksi ile indüklenebilir faktör-1α (HIF-1α) bağımlı mekanizma yoluyla apelin gen ekspresyonunu arttırır. Bu çalışmalar, apelin regülasyonunda yer alan birkaç anahtar yol hakkında fikir vermesine rağmen, apelin gen ekspresyonu ile apelinin dolaşıma ve/veya çevre dokulara salınması arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır. Apelin ve insülin arasında hem in vivo hem de in vitro yakın bir ilişki vardır. Adipositlerdeki apelin ekspresyonunun, hiperinsülinemi ile ilişkili çeşitli fare obezite modellerinde arttığı gösterilmiştir.[98] Farelerde açlık sırasında ve yeniden beslenmeden sonra adipositlerdeki apelin ekspresyon paterni, insülinin plazma seviyelerine paraleldir. İnsülin yokluğunda (streptozotosin ile tedavi edilen fareler), adipositlerdeki apelin mRNA'ları azalır. [97]

Adipokinler	Fizyolojik Rolü	Diyabetteki Rolü	Vasküler Yapı Üzerine Rolü
Adiponektin	AMPK aktivatörü	İnsülin sensitivitesini arttırır.	Anti-inflamatuar
Visfatin	NAD biyosentezini arttırır	İnsülin sensitivitesini azaltır.	Endotel üzerine negatif regülatö
Apelin	Net bilinmiyor	İnsülin sensitivitesini arttırır.	Anjiogenezis
a-FABP	JNK üzerinden aktivasyon	İnsülin sensitivitesini azaltır.	Endotel disfonksiyon
DPP4	GLP-1 yolağı	İnsülin sekresyonunu arttırır	
IL-1B	Sitokin	insülin sekresyonunu azaltır	Proinflamatuar
IL-6	Sitokin	B hücre rejenereasyonunu azaltır	Proangiyojenik
Leptin	Tokluk faktörü	insülin sekresyonunu azaltır	Proinflamatuar, VEGF arttırır
Resistin	İnflamatuar/immun yanıt	İnsülin sensitivitesini azaltır.	Endotel üzerinde değişken etkili
MCP-1	Transikripsyon faktörü/kemokin	B hücre apopitozunu arttırır.	Proangiyojenik, proinflamatuar
TGB-B	Sitokin	İnsülin sekresyonunu arttırır	Endotelyal homeostaz

Tablo 2. PVAT kaynaklı adipokinler[99]

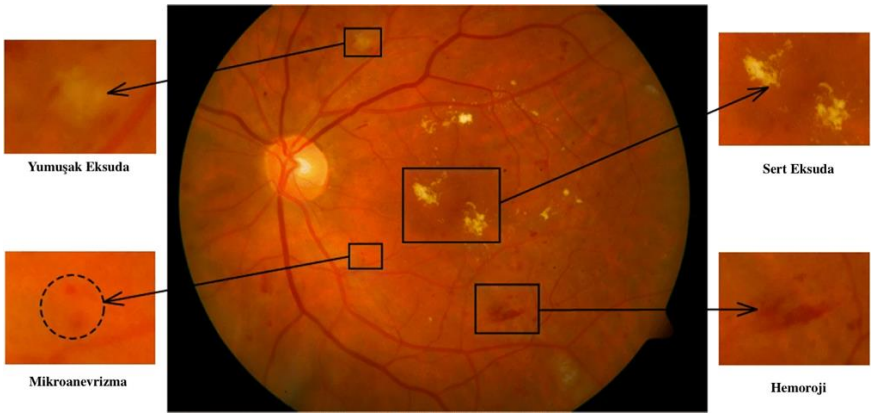
2.2.3 DİYABETİK RETİNOPATİDE KLİNİK TABLOLAR

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR) olarak tanımlanan erken ve orta dönem diyabetik retinopatide retinal mikrovasküler değişiklikler henüz retinaya sınırlıdır ve ILM tabakasını geçmemiştir. Karakteristik bulgulara örnek olarak; intraretinal hemorojiler, mikroanevrizmalar, yumuşak eksudalar, sert eksudalar, intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA), venöz boncuklanma ve dilatasyonlar verilebilir.

Mikroanevrizmalar; DR'nin en erken klinik manifestasyonudur. Bunlar kapillerler, arterioller ve küçük venüllerin duvarlarındaki perisit kaybına sekonder olan anevrizmatik dilatasyonlardır. Boyutları 25-100 mikron arasında değişmektedir. Daha çok posterior retinada özellikle makula temporalinde izlenirler. Klinik olarak küçük kırmızı noktalar şeklinde görülürler. Çünkü mikroanevrizmaların duvarı transparana yakındır ve içinden geçen eritrositler anevrizmaya kırmızı bir renk kazandırır. Oftalmoskop ile her zaman görülemeyebilirler. En iyi görüntüleme yöntemi Floresein Anjiyografi'dir (FA). 2 tip olarak karşımıza çıkmaktadırlar; sakküler ve fusiform tip. Sayılarındaki artış progresyon ihtimalini güçlendirmektedir. Aynı zamanda komşu retina alanlarında bası sonrası iskemi yaratabilmektedirler. Eğer komşu kılcal damarlara bası yaparsa buna sekonder olarak endotelde proliferasyon tetiklenebilir ve oklüzyona sebep olabilir.

İntraretinal hemorojiler DR'nin erken belirtilerindendir. Rüptüre mikroanevrizmaların, sızan kılcal damarların ve intraretinal mikrovasküler anormalliklerin sonucu olarak ortaya çıkar. Görülebilen hemorojiler nokta şeklinde veya alev şeklinde olabilir. Noktasal hemorojiler iç pleksiform, iç nükleer ve dış pleksiform tabakada meydana gelir ve bu alanlardaki hemorojiler retina yüzeyine dik ilerlediğinden yuvarlak görünür. Alev şeklinde hemorojiler ise sinir lifi tabakasında meydana gelir ve sinir lifi tabakasının retina yüzeyine paralel uzanması nedeniyle iğ şekilde izlenir.

Sert eksüdalar; damarlardaki perfüzyon bozukluğu sonucu permeabilite artışı ile sızan su ve protein bileşenlerinin etraftaki kan damarları ve RPE tarafından emilmesi sonucu ortaya çıkan sarımsı beyaz renkli lipid formasyonudur. Tipik olarak kümeler halinde oluşurlar ve mikroanevrizma gruplarına bitişik olarak görülürler. Fovea çevresinde dairesel bir modelde oluştuğunda maküler yıldız görünümü gelişir. Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışmasında (ETDRS), DR sahibi olan kişilerde yüksek serum lipid düzeylerinin, artmış retinal sert eksüda riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.



Resim 2. Diyabetik Retinopati renkli fundus fotoğrafında bulguların gösterilmesi[100]

Venöz anomaliler: DR'li hastalarda venöz çap anormallikleri arasında venöz dilatasyon, venöz boncuklanma ve venöz loop oluşumu yer alır. Venöz dilatasyon, hiperglisemiye yanıtta fonksiyonel bir değişikliktir ve normoglisemiye dönüş ile gerileyebilir. Venöz looplar ise hemen her zaman geniş kapiller nonperfüzyon alanlarına bitişik olarak oluşur ve fokal vitreus kontraksiyonuna sekonder oluşabilir. Venöz boncuklanma, venöz retinal damarın fokal dilatasyonunu tanımlar, şiddetli NPDR'nin bir göstergesidir. Kapiller okluziv bölgelere ya da IRMA'lara yakın alanlarda görülürler.

İntraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) ise nöral retinada, dilate kılcal damarlar ve retinal nonperfüzyon alanlarında yer alan; sızıntı, sert eksudalar ve kanama ile ilişkili olabilecek anormal yapıda şant damarları anlamına gelir. Histolojik olarak IRMA'lar, iç retinada kalınlaşmış bir bazal membran ve azalmış sayıda çevre perisit içeren endotelyumdan oluşan ince duvarlı genişlemiş damarlar yeni damarlar olarak tanımlanmıştır.



Resim 3. Venöz boncuklanma ve IRMA'nın renkli fundus fotoğrafında gösterilmesi[101]

NPDR, ETDRS sınıflamasına göre, standardize edilmiş görüntüler ışığında, klinik bulguların kapsamına göre genellikle hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirilmiştir. Başlangıçta daha şiddetli retinopati seviyesi, PDR'ye daha yüksek ilerleme oranları ile ilişkilendirilmiştir.

Klinikte progresyonu öngörmek ve PDR'ye ilerleyecek vakaları saptamak için ETDRS araştırmacıları tarafından 4:2:1 kuralı önerilmektedir. Bu kurala göre ağır NPDR olarak değerlendirilen vakalar aşağıdaki bulgulardan en az birini içermelidir. [102]

1. Yoğun intraretinal hemorojilerin (tipik olarak >20 adet) ve mikroanevrizmaların (4 kadranda) varlığı
2. Venöz boncuklanmanın 2 veya daha fazla kadranda bulunması
3. IRMA'nın bir veya daha fazla kadranda bulunması

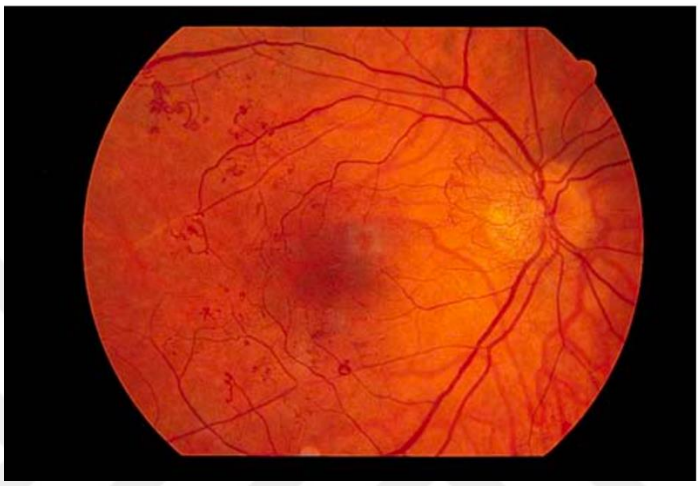
ETDRS ölçeğine göre, şiddetli NPDR'si olan hastaların 1 ve 3 yıl içinde sırasıyla %15 ve %60 yüksek riskli PDR'ye progresyonu beklenmektedir. Yukarıdaki maddelerden 2 veya daha fazlasına sahip olan çok şiddetli NPDR hastalarında, 1 yıl içinde yüksek riskli PDR'ye progresyon oranı %45'tir. ETDRS şiddet ölçeği, uzun yıllardır diyabetik retinopatiyi sınıflandırmak için referans olmuştur. Periferik DR lezyonları genellikle standart ETDRS alanlarının dışında bulunur; gözlerin yaklaşık %10'unda periferik lezyonların bulunması daha şiddetli DR düşündürür. Ön çalışmalar ayrıca periferik DR lezyonlarının baskınlığının DR progresyon riskini artırdığını düşündürmektedir. Bu ilişki, devam eden DRCR Retina Ağı AA Protokolü çalışmasında değerlendirilmektedir.[103]

Daha ileri NPDR vakalarında retinal kapiller perfüzyon bozukluğu yaygın bir bulgudur. Retinal arteriyollerin oklüzyonu, perfüze olmayan iskemi alanlarını genişletebilir. Ek olarak foveal avasküler zon; FA veya OCTA'da giderek düzensiz görünebilir ve en içteki kapillerler ileri perfüzyon bozukluklarında genişleyebilir. Artan retinopati şiddeti ile yüzeysel ve derin kapiller pleksuslarda damar yoğunluğu azalır. Ultra geniş alanlı FA'da hafif NPDR'li gözlerde bile periferik nonperfüzyon sıklıkla saptanabilir.

NPDR'de görsel fonksiyonlarda kayıp 2 durumda izlenir;

1. Artmış vasküler permabilite sonucu diyabetik maküla ödemi (DMÖ) gelişmesi
2. Vasküler oklüzyonların sonucu olarak maküler alanda iskemi gelişmesi

Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR); retinada tüm NPDR bulgularına ek olarak neovaskülarizasyonların görüldüğü evredir. DR ilerledikçe kapiller hasar ve perfüzyon bozuklukları artar. İlerleyen ve genişleyen retinal iskemi alanları, vazoproliferatif faktörlerin salınmasına ve ardından neovaskülarizasyon gelişmesine yol açar. PDR'li hastaların vitreus örneklerinden izole edilen önemli bir proanjiyojenik faktör olan VEGF; retina, optik sinir başı veya ön segmentin neovaskülarizasyonunu uyarıcı etkide bulunan bir büyüme faktörüdür.



Resim 4. Proliferatif diyabetik retinopatiye ait renkli fundus fotoğrafında optik diskte ve arkuat çevresi retinada izlenen neovaskülarizasyonlar[104]

PDR'de görülen ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon ise 3 aşamada gerçekleşir.

1. Minimal fibröz dokuya sahip ince yeni damarlar genellikle arka hyaloidi bir yapı iskelesi olarak kullanarak İLM'yi çaprazlar ve ileriye uzanır.
2. Yeni damarlar artan bir fibröz komponent geliştirerek büyümeye devam eder.
3. Yeni oluşan damarlar daha sonra regrese olur ve arka hyaloidi traksiyona uğratabilecek fibrotik bir yapıya dönüşür.

2.2.4 DİYABETİK RETİNOPATİ TEDAVİ MODALİTELERİ

2.2.4.1 DİYABETİK RETİNOPATİDE FARMOKOLOJİK TEDAVİ

ETDRS, fokal lazer tedavisinin ilk sonuçlarını 1985 yılında yayınladı ve o tarihten itibaren 30 yıl boyunca fokal lazer, DR tedavisinde altın standart haline geldi.[105] Ancak uzun dönem takiplerde fokal lazerin yeterli ölçüde iyileşme sağlamadığı, yeni tedavilerin gerekliliği ortaya çıkmıştır. Farmakolojik ve cerrahi tedavilere ilişkin çalışmalar yıllar içinde önemli yollar katetmiştir. Hem DR hem de DMÖ tedavisinde farmakolojik en önemli molekül

grubu Anti-VEGF'lerdir. Bunu kortikosteroidler takip eder. Sistemik olarak anjiotensin reseptör blokerleri ve fibratlar denenmiştir ancak etkileri oldukça sınırlıdır. Topikal nonsteroid antienflamatuar ilaçların ise DMÖ'nün uzun süreli tedavisinde etkisiz olduğu kanıtlanmıştır.

1. Anti-VEGF moleküller: İlk olarak 2005 yılında DMÖ tedavisinde farmakolojik anti-anjiyojenik olarak denenmiştir. DMÖ'de anti-VEGF tedavisi, fokal veya makuler grid lazere kıyasla; görme keskinliği korunmasında ve artışında üstün bulunmuştur. Ayrıca PDR lezyonlarının gerilemesini sağladığı ortaya konmuştur.[106,107] Anti-VEGF tedavisinin ortaya çıkışından bu yana daha etkin ilaçlar bulunması için çalışmalar devam etmektedir. Anti-VEGF bazlı tedavilerin temel amacı, yüksek VEGF konsantrasyonlarının aktivitesini bloke etmek ve kan-retina bariyerinin bütünlüğünü yeniden sağlamaktır. DMÖ'yü tedavi etmek için kullanılan ilk intravitreal ilaç, VEGF izoformu 165'i selektif olarak bloke eden pegile anti-VEGF aptamer pegaptanib sodyum (Macugen; Pfizer)'dır.[108]

   Bevacizumab (Avastin; Genentech, Inc., South San Francisco, CA, ABD), ilk olarak 2004 yılında kolorektal kanser tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan 149 kDa rekombinant immünoglobulin G1 monoklonal antikordur ve 0.05 mL'de 1.25 ila 2.50 mg dozlarında endikasyon dışı intraoküler kullanımı; DMÖ tedavisinde iyi görsel sonuçlar ve etkinlik göstermiştir.[109] Bevacizumab, VEGF-A'nın biyolojik olarak aktif üç izoformu olan VEGF165, VEGF121 ve VEGF110'u bağlar ve nötralize eder. Vitreus yarı ömrü 9.8 gündür ve vitrektomi uygulanmamış hastalarda ortalama serum yarı ömrü 18.7 gündür.[110] BOLT çalışmasının 2 yıllık sonuçlarında bevacizumab'ın; lazerden önemli ölçüde daha iyi görsel kazanç sağladığı gösterilmiştir.[111] Literatürde bevacizumab'ın DMÖ tedavisinde kullanılan diğer anti-VEGF tedavilerle kıyaslandığında etkinlik olarak benzer sonuçlara sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. DRCRNet protokol T çalışmasının ilk 2 yıllık sonuçlarında bevacizumab'a karşı aflibercept ve ranibizumab karşılaştırıldığında görme keskinliği artışında aflibercept ve ranibizumab lehine anlamlı bir fark bulumuş olsa da protokolün 5 yıllık sonuçlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmanın ilk 2 yılı boyunca yine EİDGK 20/40 veya daha iyi olan hastalarda anti-VEGF tedaviler arasında fark bulunmadı. Bununla birlikte, EİDGK 20/50 veya daha kötü olan gözlerde ise aflibercept birinci yıl sonunda ranibizumab ve bevacizumab'a üstünken, ikinci yıl sonunda afliberceptin ranibizumab'a karşı üstünlüğü gösterilememiştir ancak bevacizumab'a üstünlüğü devam etmiştir.[112,113]

Yakın tarihli DRCRNet protokolü AC'de ise bevacizumab ile tedaviye başlanan ve uygun kriterler sağlandığında aflibercept'e geçen hastalar ile başlangıç itibariyle aflibercept uygulanan hastaların 2 yıllık sonuçları sunulmuştur. İki gruptaki hastaların yarısı, ETDRS- Diabetic Retinopathy Severity Skala'da (ETDRS-DRSS) başlangıca göre ≥2 basamak bir iyileşme göstermiştir. Bununla birlikte, 2 yıllık çalışma sırasında bevacizumab alan hastaların yaklaşık %70'inin aflibercept'e geçtiğine dikkat edilmelidir.[114] Bu veriler, FDA onaylı olmasa bile, bevacizumabın en azından hastalığın başlangıcında DMÖ ve DR yönetimi için güvenli, etkili ve uygun maliyetli bir seçenek olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Ranibizumab (Lucentis; Genentech, South San Francisco, CA, ABD), oküler kullanım için tasarlanmış, 48 kDa anti-VEGF-A afinitesi olgunlaştırılmış monovalant monoklonal antikor fragmanıdır. Ranibizumab'ın vitreus yarı ömrü ~9 gündür ve Fc antikor bölgesinin olmaması nedeniyle kan dolaşımından daha hızlı temizlenir, ~2 saat gibi kısa bir sistemik eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. 2012 yılında DMÖ tedavisi için FDA onaylı ilk anti-VEGF molekülü olmuştur. Ranibizumab'ın DMÖ için onayı, 2 dozun (0,5 veya 0,3 mg) sham enjeksiyonlarla karşılaştırıldığı üç faz 3 klinik çalışmanın (RISE ve RIDE) sonuçlarına dayanmaktadır. Sonuçlar 2 yılda, aylık ranibizumab alan hastaların %44,8'inin ve %45,7'sinin, sırasıyla 0,3 ve 0,5 mg dozlarıyla ≥15 harf kazandığını, bu oranın sham grubunda ise %18,1 ve %12,3 olduğunu göstermiştir. Ayrıca tedavi sonrası, optik koherens tomografi (OCT) görüntüleri kullanılarak gösterilen anatomik iyileşmenin tüm ranibizumab uygulanan gruplarda, sham ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğu gösterilmiştir. FA ve OCT'de DMÖ'ye sebep olan sızıntının azalması, ranibizumab ile tedavi edilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı. Ranibizumab grubuna randomize edilen hastaların PDR geliştirme olasılığı daha düşüktü, progresyon oranı azalmıştı.[115] DRCRNet protokolü S'ye göre ranibizumabın, PDR'li hastalarda EİDGK sonucu ve görme alanı değişiklikleri açısından panretinal lazer fotokoagülasyondan (LFK) aşağı olmadığı gösterilmiştir. 2 yılda, ranibizumab grubunda EİDGK başlangıca göre daha iyi bulundu; panretinal LFK grubunda ise görme keskinliğinde artış elde edilmemişti ancak başlangıç görme düzeyi korunmuştu. Panretinal LFK grubunda belirgin görme alanı kaybı olduğu ve daha fazla vitrektomi gerekliliği mevcudiyeti ortaya konmuştur. [115,116]

Aflibercept (Eylea; Regeneron, Tarrytown, New York ve Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany), VEGF-A, VEGF-B ve PIGF'yi vücuttaki reseptörlerden daha güçlü afinite ile bağlayan115 kDa'lık bir rekombinant füzyon proteinidir. Bozulmamış bir Fc bölgesine sahip olduğu için, intravenöz uygulamayı takiben yaklaşık 5-6 günlük bir serum yarı ömrü vardır. Faz 2 DA VINCI çalışmasının ilk yılında, aflibercept uygulanan hastalar 4 gruba ayrılmıştır; 4 haftada bir 0,5 mg aflibercept (0,5q4) uygulananlar, 4 haftada bir 2 mg aflibercept (2q4) uygulananlar, ilk ayda üç kez 2 mg aflibercept ve ardından her 8 haftada bir 2 mg aflibercept(2q8) uygulananlar, ilk üç aylık doz için 2 mg aflibercept ve ardından ihtiyaç duyulduğunda (Pro Re Nata-PRN) aflibercept uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır. Tüm gruplarda başlangıçtan 24. haftaya kadar 8,5 ila 11,4 harf arasında değişen ortalama görme keskinliği kazanımı sağlanmıştır. Buna karşın sadece panretinal LFK uygulanan grupta ise 2,5 harf kazanımı olduğu gösterilmiştir. Güçlü afinite özellikleri sayesinde aflibercept'in, tedavi yükünü azaltacağı ve kontrol muayene aralıklarının 8 haftaya uzatılabileceği öngörülmüştür.[117] Benzer şekilde tasarlanmış iki faz 3 denemesi olan VIVID ve VISTA, 52 ve 100 haftalık aflibersept tedavisinden sonra 2q4 ve 2q8 dozlama rejimleriyle önemli ve benzer sürekli iyileşme sağladığını göstermiştir. Ayrıca, başlangıçtan 1 yıla kadar ETDRS-DRSS skorunda ≥2 basamak iyileşme olan hastaların yüzdesi, lazerle karşılaştırıldığında aflibercept gruplarında anlamlı olarak daha yüksekti.[118]

DRCRNet Protokol W çalışmasında dört doz aflibercept (bazal, 1, 2 ve 4 ay) ve ardından her 4 ay ila 2 yıl arasında bir doz uygulanan orta ila şiddetli NPDR'li gözlerde; potansiyel olarak görmeyi tehdit eden komplikasyonlar, foveayı tutan DMÖ veya PDR progresyonunda azalma gösterilmiştir. Santral tutulumlu DMÖ veya PDR geliştirme oranı 2 yıllık takipte aflibercept tedavisi alan grupta %16.3 olmasına karşın sham grubunda %43.5 olarak bulunmuştur. Şu anda, yüksek doz (8 mg) aflibercept etkinliği, faz 3 PHOTON çalışmasında incelenmektedir. 12 veya 16 haftalık aralıklarla uygulanan yüksek doz aflibercept'in eşdeğerliği, etkinliği ve güvenliği araştırılmaktadır.[119]

Brolucizumab, VEGF'ye karşı yüksek afiniteye sahip 26 kDa'lık tek zincirli bir antikor fragmanıdır. Düşük moleküler ağırlığa sahip olması, enjeksiyon başına daha fazla ilaç konsantrasyonu sağlamaktadır. Daha fazla doku penetrasyonu ve daha uzun etki süresi potansiyeline sahiptir.[120] KESTREL ve KITE adlı iki faz 3 önemli çalışmanın yayınlanan 52 haftalık sonuçlarına bakılacak olursa; Brolucizumab 6 mg olarak, her 6

haftada bir beş yükleme dozunda verilmiştir, ardından 12 haftada bir uygulanmıştır. 8 haftada bir ardından 4 hafta arayla beş yükleme dozunda verilen 2 mg aflibersept ile karşılaştırıldığında eşdeğerlik elde ettiği gösterilmiştir. 52. hafta sonunda başlangıca göre brolucizumab 3 mg, brolucizumab 6 mg ve aflibercept 2 mg uygulanan gruplarda sırasıyla hastaların %28,6'sı, %29,6'sı ve %21,7'sinde ETDRS-DRSS skorunda ≥2 basamak iyileşme sağlanmıştır. Bildirilen oküler yan etkiler; özellikle intraoküler inflamasyon (retinal vaskülit dahil), retinal vasküler oklüzyon ve endoftalmidir. [121]

Conbercept; 2013 yılında (KH902; Chengdu Kanghong Biotech Co., Chengdu, Çin) Çin'de yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisi için onaylanmıştır.[122] VEGFR1'in ikinci immünoglobulin (Ig) alanından ve VEGFR2'nin üçüncü ve dördüncü Ig alanlarından insan IgG1 Fc fragmentine karşı oluşan bir rekombinant füzyon proteinidir. Aflibercept ile benzer özelliklere sahiptir. Sailing çalışması çok merkezli, randomize, çift maskeli, paralel kontrollü, faz 3 denemesidir ve amacı DMÖ tedavisi için intravitreal conbersept intravitreal enjeksiyonlarının etkinliğini ve güvenliğini panretinal LFK ile karşılaştırmaktır. Başlangıçtan itibaren 12. aya kadar olan izlemde conbercept grubunda EİDGK'de anlamlı bir iyileşme gözlenirken, lazer grubunda herhangi bir iyileşme gözlenmedi ve uzatma yılında tedaviye devam eden hastalarda da benzer sonuç elde edildi. Ayrıca panretinal LFK uygulanan gruptaki hastalardan conbercept tedavisine geçiş yapan hastaların takibinde 12- 24. ay arasında EİDGK'de anlamlı düzeyde artış saptanmıştır.[123]

Faricimab, intraoküler kullanım için tasarlanmış ilk bispesifik antikordur. İmmünoglobulin benzeri tirozin kinaz, anjiopoetin ve epidermal büyüme faktörü sinyal yolakları vasküler stabilitenin ana düzenleyicisidir. Angiotensin-2'nin fazla üretimi DMÖ ve diğer retinal vasküler hastalıkların patogenezlerinde rol oynamaktadır.[124,125] Antijen bağlayıcı fragmanlardan bağımsız olarak Angiotensin-2 ve VEGF-A'yı yüksek afinite ve özgüllükle inhibe ederken; Fc bölgesi ise Fc aracılı efektör fonksiyonları ve sistemik yarı ömrü azaltmak üzere tasarlanmıştır.[126] Faz 2 BOULEVARD çalışmasında, daha önce tedavi almamış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir ve gruplara 4 haftada bir 0,3 mg ranibizumab'a karşı, 4 haftada bir 6.0 mg faricimab uygulanmıştır. 24. haftada faricimab'ın görme keskinliği artışında istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğe sahip olduğu gösterilmiştir.[127] Bu bulguların ışığında, iki faz 3 çalışması daha (YOSEMITE ve RHINE) DMÖ için faricimab uygulamalarını araştırmaktadır. Her iki çalışma da birincil etkinlik

sonlanım noktasına ulaşmıştır. İki çalışmada da 8 haftada bir faricimab uygulanan hastalar ile 8 haftada bir aflibersept uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. 1.yıl sonunda grupların benzer görme keskinliği artışına sahip oldukları gösterilmiştir. YOSEMITE ve RHINE çalışmalarında aynı zamanda tedavi yükünün azaldığı da gösterilmiştir. Tedavi et ve uzat (treat and extent T&E) gruplarındaki hastaların %70'inden fazlasında doz aralıkları 12.haftaya kadar uzatılabilmiştir. 52. hafta değerlendirilmesinde, YOSEMITE çalışmasında 151 hasta (%53) ve RHINE çalışmasında 157 hastada (%51) doz aralığının 16.haftaya kadar uzatılması başarılmıştır. YOSEMITE çalışmasında 60 hasta (%21) ve RHINE çalışmasında 62 hastada (%20) doz aralığı 12.haftaya çıkarılabilmiştir. Bu bakımdan faricimab tedavisi önemli bir yere sahiptir.[128]

2. Steroidler: Anti-VEGF molekülleri, DMÖ için ilk onaylanan tedavi modalitesidir ancak her hasta bu moleküllere yanıt vermemektedir. Klinik çalışmalarda hastaların %30-40'ı kadarı 20/40'lık bir EİDGK'ye ulaşamamış ve ≥5 harf kazanamamıştır.[129] Ayrıca, yakın zamanda arteriotrombotik olay öyküsü olan bazı hastalarda anti-VEGF tedaviler kontrendike olabilmektedir. Bu hastalar için hatta daha önce tedavi görmemiş hastalar için dahi, kortikosteroid preparatları gibi alternatif tedaviler bir seçenek olabilir. DMÖ patofizyolojisinde VEGF'nin yanı sıra hücre içi adezyon molekülü (ICAM-1), TNF-α siklooksijenaz-2 (COX-2) ve IL-6 gibi diğer yolaklarda regülasyon ve aktivite artmaktadır. Nötrofiller ve monositler migrasyona uğrar ve vasküler geçirgenlik bozulur. Steroidler, araşidonik asit yolunu inhibe ederek; tromboksan, prostaglandinler ve lökotrienlerin sentezini azaltırlar. Dolaylı olarak VEGF sentezini de azaltmış olurlar. Kortikosteroidler, proinflamatuar mediatörlerin üretimi, artan VEGF seviyeleri ve endotelyal gerilim bağlayıcı proteinlerin kaybı dahil olmak üzere DMÖ patofizyolojisinde rol oynayan inflamatuar süreçleri inhibe eder.[130] DR ve DMÖ tedavisi için şu anda mevcut olan steroid tedavileri; intravitreal ve subtenon triamsinolon asetonid (TA), deksametazon intravitreal implant ve fluosinolon intravitreal implanttır.

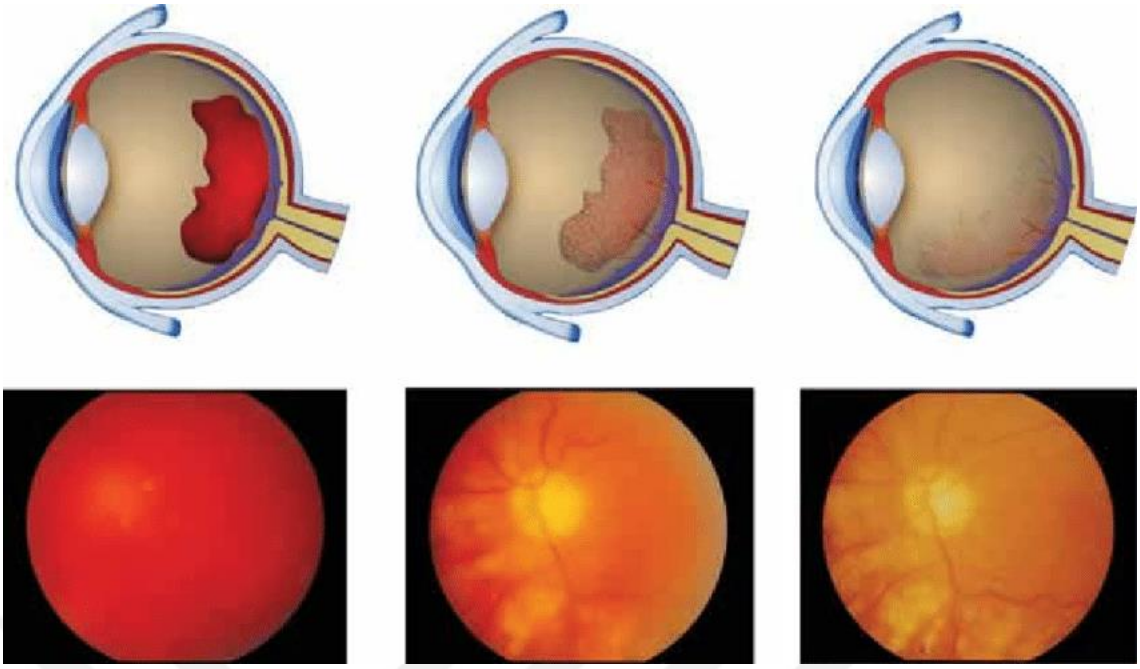
2.2.4.2 DİYABETİK RETİNOPATİ'DE CERRAHİ TEDAVİ

Nonproliferatif diyabetik retinopatinin ilerlemesi ile geç fazda yeni kan damarlarının proliferasyonu izlenir ve PDR gelişimine yol açar. Yeni damarlar, arka hyaloidi bir yapı iskelesi olarak kullanarak büyür ve fibroselüler membranlar oluşur. Bu membranlar; vitreus içi veya preretinal kanama, traksiyonel veya kombine retina dekolmanı ile sonuçlanan

progresif traksiyona neden olur.[131] Hastalar, hastalığın ileri evresinde tıbbi tedaviye uygun olmayan retina dekolmanı ile başvurabilirler. Bunun yanında LFK, kan glukozunun, lipitlerin, kolesterolün, kan basıncının sıkı sistemik kontrolünü ve intravitreal steroid enjeksiyonları, anti-VEGF enjeksiyon uygulamalarını içeren tıbbi tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %5'inde retinopati progresyonu görülür ve cerrahi müdahale gerekir. Bunun haricinde tedaviye dirençli traksiyonel diyabetik makula ödemi olan hastalarda pars plana vitrektomi (PPV) gerekir.[132] DR komplikasyonları için vitrektomi ilk kez 1970 yılında diyabetik vitreus kanaması olan bir göze uygulanmıştır.

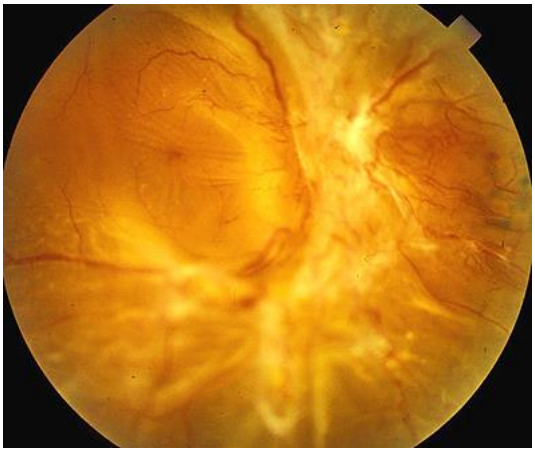
Cerrahi uygulanması gereken durumlar;

1. Vitreus içi hemoroji (VİH), görme keskinliğinde azalmaya neden olan, PDR'nin en yaygın komplikasyonudur. Daha önceki çalışmalar, 3 aydan uzun süredir devam eden ve gerilemeyen vitreus kanaması için pars plana vitrektomi (PPV) ve endolaser fotokoagülasyon önermiştir.[133] Bununla birlikte, Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışması (DRVS), Tip 1 diyabetli, hastalarda erken cerrahinin açık bir şekilde faydasını göstermiştir. Bu hastalarda cerrahide gecikme olması durumunda, agresif fibrovasküler proliferasyon gelişebilir bunun sonucunda traksiyonel RD riski artar. DRVS sonuçları, erken PPV uygulanan hastaların %25'inin 20/40 veya daha iyi olan görme keskinliğini geri kazandığını göstermektedir Geleneksel tedavi uygulanan hastalarda bu oran %15'tir.[134] DRVS raporunun yayınlanmasından bu yana, PDR hastalarında görülen VİH için erken cerrahi eğilimi artmıştır. Gelişmiş tekniklerle yapılan cerrahiler sonucunda 12. ay itibariyle hastaların %87'sinde ETDRS eşelinde en az 3 sıralık kazanım saptanmıştır. Şu anda genel yaklaşım, tip 1 diyabet tanılı hastalarda gelişen, spontan gerileme olmayan ciddi vitreus kanaması olan hastaları başvuru tarihinden itibaren yaklaşık 1 ay süreyle konservatif olarak yönetmek iken, tip 2 diyabet hastalarında bu süre daha uzundur.[135] PPV kararını etkileyen diğer faktörler arasında ön segment neovaskülarizasyonunun iyileşme veya ilerleme derecesi, önceki panretinal LFK tedavileri, görme keskinliği düzeyi ve hastanın tercihi/ ihtiyaçları yer alır. Basit vitreus kanaması, zonüller yoluyla kendiliğinden temizlenir. Ön kamarada kırmızı kan hücrelerinin varlığı bu çıkış kanalının açık olduğunu gösterir. Ön kamara neovaskülarizasyonu veya vitreus tabanı fibrozisi, bu çıkış yolağını bloke eder ve bu nedenle erken vitrektomi endikasyonları arasında yer alır.



Şekil 7. Proliferatif diyabetik retinopati tanılı hastada gelişen vitreus içi hemorojinin; 1 aylık izlem sürecindeki değişimi [136]

2. Traksiyonel retina dekolmanı (TRD); fibrovasküler proliferasyon sonucu oluşan membranların, vitreoretinal adezyonlar aracılığıyla altta yatan retinayı çekmesi ile gelişir. TRD genellikle arkadlar üzerinden başlar ve foveayı içerecek şekilde yavaş ilerler, PPV gerektirir. Bazen TRD periferde yer alır ve fovea korunur. VİH eşlik etmeyen bu tür vakalar, fovea için acil bir tehdit yoksa tedavi edilmeden bırakılabilir. Bununla birlikte, ileri dönemde foveaya ilerleyebileceğinden, bu hastaları yakın izlemek önemlidir. Yakın zamanda görme azalması olan hastalarda cerrahi sonuçlar daha iyidir ve uzun süredir devam eden makula tutulumlu hastalarda ise daha kötüdür.[137] TRD için PPV sonuçları cerrahi tekniklerin gelişmesi sonucu iyileşmiştir. Örneğin, hastaların %75'nde silikon yağı tamponadı olsun ya da olmasın daha iyi görme keskinliği sağlanmıştır. Bununla birlikte görsel prognoz; hastanın yaşı, TRD'nin yeri , kapsamı ve makuler heterotopinin süresi gibi bir dizi faktörden etkilenir. İleri yaş, ön segment neovaskülarizasyonu, uzun süredir devam eden makuler heterotopi, daha kötü görsel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.[138]

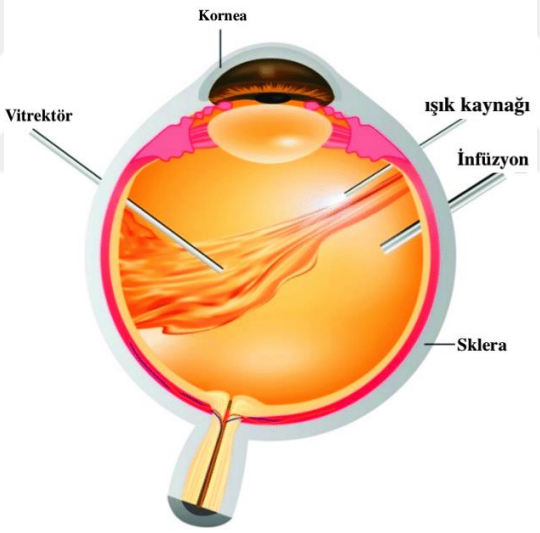


Resim 5. Fibrovasküler proliferasyon sonucu oluşan traksiyonel retina dekolmanı[139]

3. Kombine traksiyonel ve regmatojen retina dekolmanı: Traksiyon sonucu retina kırıklarının gelişimi, bir TRD'yi kombine retina dekolamanına dönüştürür. Retina kırılması, retina yüzeyinde sıkıca yapışık zarların gelişmesiyle birlikte proliferatif vitreoretinopatiye neden olan RPE hücrelerini açığa çıkarır. Bu preretinal zarlar, teğetsel çekiş sonucu kasılır. Kombine RD için yapılan PPV'yi takiben görme keskinliği hastaların %70'inde iyileşebilir. Bu membranların alttaki hareketli retinadan ayrılması zordur ve bimanuel diseksiyon, viskodiseksiyon ve silikon yağı tamponadı gerektirebilir. Ameliyatın başarısı retina dekolmanının yeri ve boyutuna bağlıdır. Preoperatif görme keskinliği iyi olan gözlerde yapılan cerrahiler daha başarılıdır buna karşın makula heterotopili gözlerde sonuçlar daha kötüdür.[140]
4. Diyabetik Makula Ödemi: Vitreomakuler traksiyon veya gergin arka hyaloid membranın neden olduğu diyabetik makula ödeminde traksiyonun ortadan kaldırılması için cerrahi gereklidir. PPV'den sonra posterior hyaloidin çıkarılmasıyla birlikte devam eden DMÖ, gergin bir iç limitan membrandan kaynaklanabilir ve bu ödemin İLM'nin çıkarılmasına yanıt verdiği bildirilmiştir.[141] PPV ve İLM soyulmasının ardından makulaya giden kan akışındaki değişiklikler sonucu uzun vadede iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

   PPV’nin amacı, önce üç portlu kor vitrektomiyi ve ardından posterior hyaloidin kaldırılmasını içerir. Ameliyat öncesi yeterli panretinal LFK ve iyi metabolik kontrol intraoperatif fibrin oluşumunun azaltılmasında faydalıdır. Çoğu zaman, retina yüzeyinde fibrovasküler membranlar bulunur. Bu zarlar vaskülarizedir ve intraoperatif olarak kanarlar. Kanama ve retina yırtıklarına yol açtığı için retina yüzeyinden kolayca

soyulamazlar. Posterior hyaloid ile retina arasındaki doğru düzlemi bulmak için yatay makas kullanılır ve burada fibrovasküler dokuyu retina yüzeyinden çıkarmak için en blok delaminasyon yapılabilir. Retina ile vitreus arasında yeterli boşluk bulunan çoklu izole adezyonların olduğu durumlarda vitreus kesici ile diseksiyon yapılabilir. Bu zarların altta yatan retinaya sıkıca tutunduğu durumlarda uzun kavisli makas, MPC makası, pena ve/veya forseps kullanılarak diseksiyon yapılabilir. Bimanuel diseksiyon veya ışıklı forseps kullanımı diseksiyonu kolaylaştırır. Perflorokarbon kullanılması, sıkıca yapışık zarların diseksiyonunda yardımcı olabilir. Bu gözlerin çoğu, anatomik ve fonksiyonel stabilite için uzun süreli silikon yağı tamponadı gerektirir. Postoperatif kanamayı en aza indirmek için PPV uygulanan hastalarda endolazer fotokoagülasyon rutin olarak yapılır. Sima ve Zoran diyabetik retinopati nedeniyle PPV uygulanan 174 hastayı prospektif olarak değerlendirdiler ve vakaların %39'unda retina yırtıkları bildirdiler. Bu yırtıkların çoğu posteriorda ve membran diseksiyonu sırasında görülse de %17'si giriş yerinde görüldü.[142]



Şekil 8. Pars Plana Vitrektomi[143]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina biriminde Şubat 2023- Nisan 2023 tarihleri arasında Traksiyonel Retina Dekolmanı ve/veya Vitre içi hemorojisi bulunan ve vitreoretinal cerrahi kararı verilen PDR tanılı 22 hasta, kontrol grubu olarak da idiyopatik maküler hole (MH) ve vitreomaküler traksiyon (VMT) nedeniyle cerrahi planlanan, başka sistemik hastalığı bulunmayan 22 hasta olmak üzere toplam 44 hasta

çalışmaya dahil edildi. Çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'undan izin alındı. Hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve bu çalışmaya katılmaları için yazılı bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik özellikleri olarak yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Gruplar oluşturulurken hastaların üveit, glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi inflamasyonun ve oksidatif stresin artabileceği başka oküler hastalık durumlarının olmamasına, oküler travma veya operasyon öyküsünün bulunmamasına (katarakt cerrahisi dışında) dikkat edilmiştir. Kontrol grubunda sistemik hastalığı bulunanlar ve hem kontrol hem hasta grubunda 18 yaşından küçük pediatrik hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1.ÖRNEKLERİN ALINMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda vitreus örneği alınması için pars plana vitrektomi (PPV) yöntemi tercih edilmiştir. PPV ameliyatı başında, 3'lü trokar girişiminden hemen sonra vitrektomiyi takiben aspirasyon kanülünden gelen vitreus sıvısı örnekleri dilüe edilmeden alınmış ve en az 100 µl olacak şekilde alınarak mikrosantrifüj tüplerine (Eppendorf®) konulmuştur. Çalışmaya alınan olgulardan operasyondan hemen önce kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000 x rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır.

Örnek toplama süreci takribi 2 ay sürmüştür. Alınan örnekler -80°C dondurucuya aktarılmıştır ve muhafaza edilmiştir. Örnekler retina biriminde görevli uzman göz hekimlerince alınmış olup hiçbir ameliyatta vitreus sıvısı alınmasına bağlı bir komplikasyon gelişmemiştir.

Herhangi bir göz hastalığı nedeniyle ameliyat düşünülmeyen sağlıklı hasta grubundan vitreus sıvısı almak tıp etiğine uygun olmayacağından kontrol grubu idiyopatik makuler hole ve vitreomeaküler traksiyon nedeniyle operasyon planlanan sistemik hastalığı olmayan hastalardan seçilmiştir.

Örnekler daha sonra uygun transport koşullarında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı laboratuvarına transfer edilmiş ve örneklerin analizi burada yapılmıştır.

3.2.ÖRNEKLERİN ANALİZİ

Vitreus Örneklerinin Protein Ölçümü

Vitreus örneklerindeki protein miktarı ticari kit (E-BC-K318-M, Elabscience, Houston, Texas, ABD) kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü. BCA protein testi, bir numunedeki total protein içeriğini belirlemek için kullanılmaktadır. Test, protein molekülleri asidik koşullarda Coomassie boyasına bağlandığında rengin kahverengiden maviye değiştiği prensibi ile çalışmaktadır. Cu^{2+} alkali koşullarda protein tarafından Cu^{+} 'ya indirgenebilir. Cu^{+}, BCA reaktifi ile birleşebilir ve 562 nm'de maksimum absorpsiyon pikine sahip mor kompleks oluşturabilir. Absorbans değeri protein konsantrasyonu ile orantılıdır. Bu nedenle, protein konsantrasyonu OD değerine göre hesaplanabilir.

Mikroplaka kuyulara, önceden 1:10 1xdPBS ile dilüe edilmiş 20 µL vitreus örneklerinden eklendi. Ardından 200 µL BCA çözeltisi ekleyip 30 dakika boyunca 37°C etüvde inkübe edildi. Sonrasında örnekler 562 nm dalga boyunda spektrofotometri (BioTek, Synergy™ HTX Flaş Çok Modlu Okuyucu) ile ölçüldü. Örneklerdeki düzeyler, standart eğri ile karşılaştırılarak belirlendi.

ELISA

İnsan Apelin, Adiponektin (ADP), a-FABP, Visfatin Analizi

Serum ve vitreus örneklerindeki Apelin, ADP, a-FABP, Visfatin düzeyleri enzime bağlı immünosorbent assay (ELISA) kiti (Apelin: SunRed 201-12-2015, ADP: SunRed 201-12-1551, a-FABP: SunRed 201-12-2015, Visfatin: SunRed 201-12-0026) ile üreticinin talimatlarına göre uygulandı. Mikroplaka kuyulara 40 µL serum örneklerinden ve 10 µL Apelin/ADP/a-FABP/Visfatin antikoru eklendi. Ardından her kuyuya 50 µL streptavidin-HRP eklenerek bu karışım 37°C etüvde 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, kuyular 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Boş kuyulara 50 µL substrat. A ve 50 µL substrat B eklenip karanlık bir ortamda 37°C etüvde 10 dakika tekrar inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından her kuyuya 50 µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Örnekler 450 nm dalga boyunda spektrofotometri (BioTek, Synergy™ HTX Flaş Çok Modlu Okuyucu) ile ölçüldü. Örneklerdeki düzeyler, önceden belirlenmiş bir Apelin/ADP/a-FABP/Visfatin standart eğrisi ile karşılaştırılarak belirlendi.

Vitreus örneklerinde ölçülen Apelin/ADP/a-FABP/Visfatin düzeylerinin sonuçları vitreus total protein miktarıyla normalize edilerek mg protein başına verildi.

3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

SPSS version 28.0 (NY IBM Corpn., Armonk, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama ± standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (minimum- maksimum) ve 25-75 persentil olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Kategorik veriler, gözlem sayısının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız iki grubun kıyasında Student's t test, normal dağılmayanlar için Mann Whitney -U Testi kullanıldı. Sürekli veriler arası ilişki, normal dağılım gösterenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermyenler için Spearman korelasyon testi ile bakıldı. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza PDR tanılı ve cerrahi kararı verilen (TRD veya VİH sebebiyle) 22 hasta (%50), kontrol grubu olarak sistemik hastalığı bulunmayan idiyopatik ERM ya da MH tanılı cerrahi kararı verilen 22 hasta (%50) olmak üzere toplam 44 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 23'ü (%52.3) kadın, 21'i (% 47.7) erkekti. PDR tanılı hastaların ortalama yaşı 54.0±9.0, kontrol grubu hastalarının 58.4±11.4 yıl idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Vaka ve kontrol grubu arasında hastaların yaşları anlamlı farklılık ($p>0.05$) yoktur. Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık ($p>0.05$) göstermemiştir. (Tablo-3)

Tablo-3

		Kontrol Grubu			Vaka Grubu			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş		58.5 ± 11.4		57.5	54.0 ± 9.0		55.5	0.168	m
Cinsiyet	Kadın	9	40.9%		14	63.6%		0.131	X^2
	Erkek	13	59.1%		8	36.4%			

X^2 Ki-kare test / m Mann-whitney u test

PDR tanılı hasta grubu ve kontrol grubunda serum ve vitreustaki perivasküler adipoz dokudan (PVAT) inflamatuar ve anjiyojenik mediatörlerin düzeyi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo-4

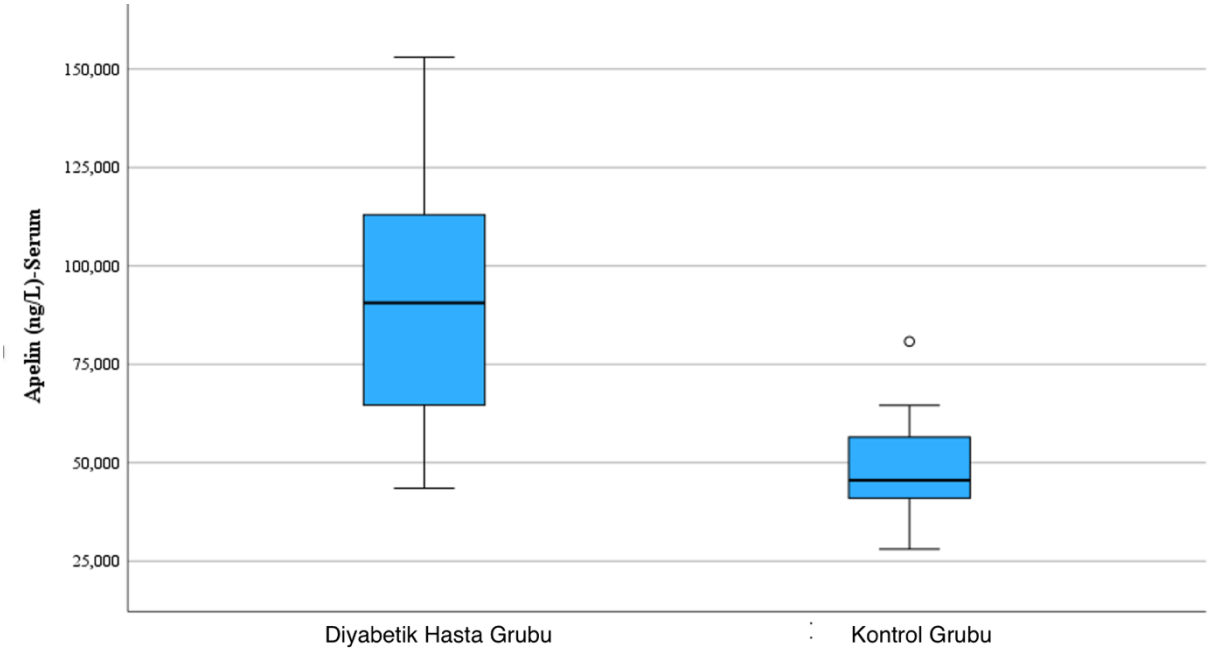
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		28.0 - 84.0	56.5	56.2 ± 10.4
Cinsiyet	Kadın			23 52.3%
	Erkek			21 47.7%
Apelin *ng/L*				
Serum		0.00 - 153	59.1	68.0 ± 33.7
Vitreus		5.0 - 1275	48.7	114.2 ± 217.0
ADP *ng/L*				
Serum		0.1 - 47.4	16.9	20.0 ± 11.5
Vitreus		0.8 - 309.6	11.1	34.0 ± 55.3
A-FABP *ng/L*				
Serum		6.6 - 29.3	18.1	18.4 ± 5.0
Vitreus		0.0 - 84.3	4.4	11.3 ± 15.5
VF *ng/L*				
Serum		1.5 - 12.7	2.9	4.6 ± 3.1
Vitreus		0.50 - 50.2	2.2	5.6 ± 9.2

Çalışmamızdaki diyabetik hasta grubunun serum Apelin (ng/L) düzeyi medyan değeri 90.6 ng/L (89.2±33.5), kontrol grubunun serum Apelin (ng/L) düzeyi medyan değeri 44.7 ng/L (46.9±16.6)'dır ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p<0,001). Diyabetik hasta grubunun vitreus Apelin (ng/L) düzeyi medyan değeri 90.1 ng/L (199±284.5), kontrol grubunun vitreus Apelin (ng/L) düzeyi medyan değeri 21.8 ng/L (29.3±22.2)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p<0,001). Kontrol grubunda vitreus ve serum Apelin değerleri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda vitreus Apelin değeri hasta grubu vitreus Apelin değerinden anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Vaka ve kontrol grubu arasında grubunda serum-vitreus Apelin değişimi anlamlı (p<0.05) farklılık göstermiştir. (Tablo 5)

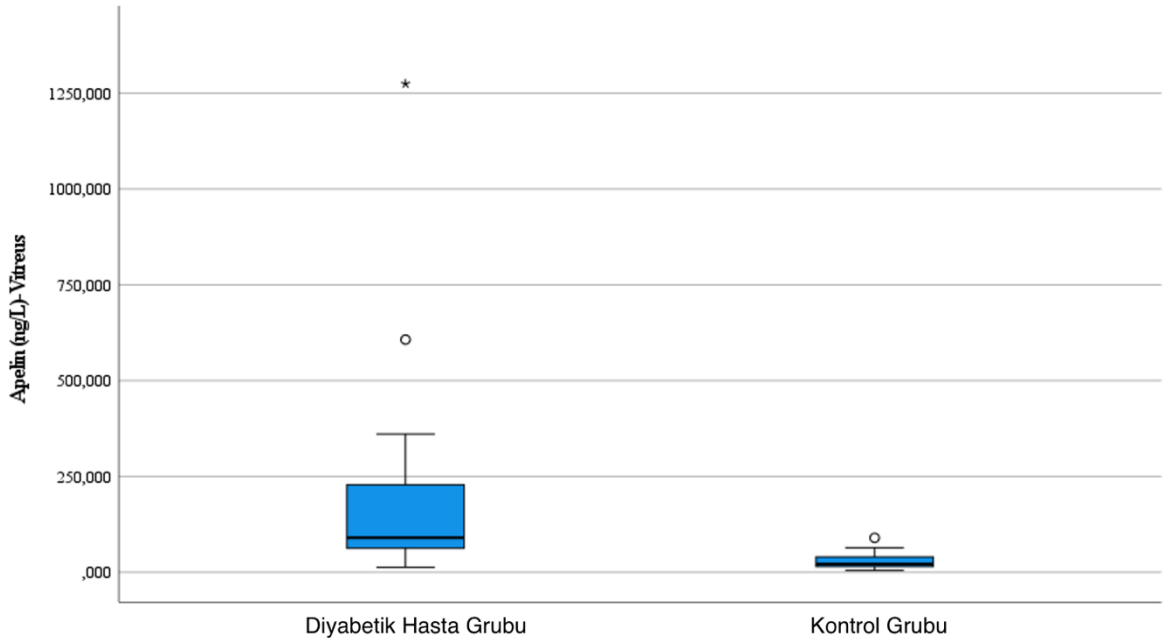
Tablo-5

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Apelin ng/L					
Serum	89.2 ± 33.5	90.6	46.9 ± 16.6	44.7	***0.000*** [m]
Vitreus	199.0 ± 284.5	90.1	29.3 ± 22.2	21.8	***0.000*** [m]
Değişim	124.5 ± 291.0	48.0	-16.3 ± 28.8	-25.0	***0.005*** [m]
Grup İçi Değişim p	0.059 [w]		***0.020*** [w]		

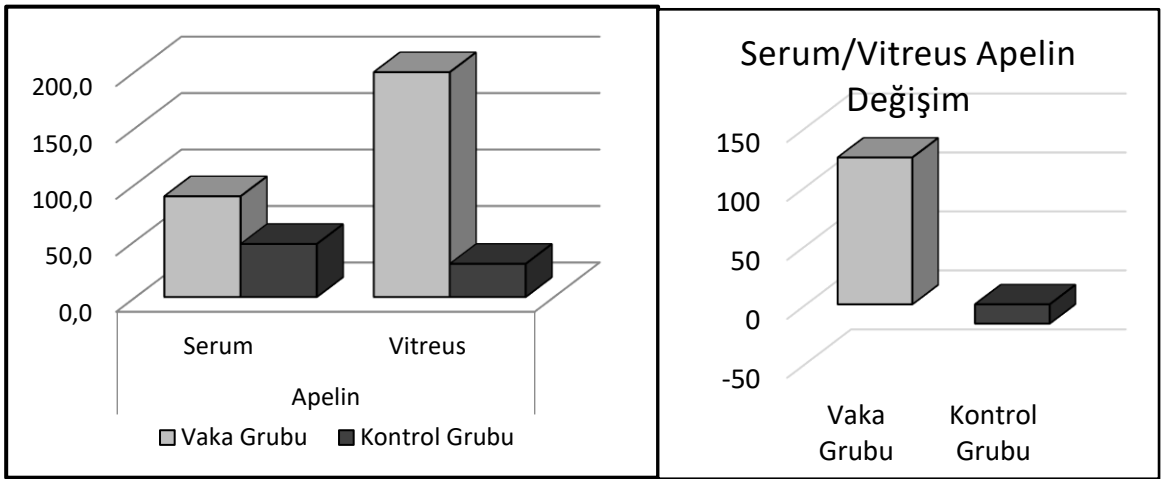
[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test



Grafik 1. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum Apelin (ng/l) düzeylerinin gösterimi



Grafik 2. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki vitreus Apelin (ng/l) düzeylerinin gösterimi



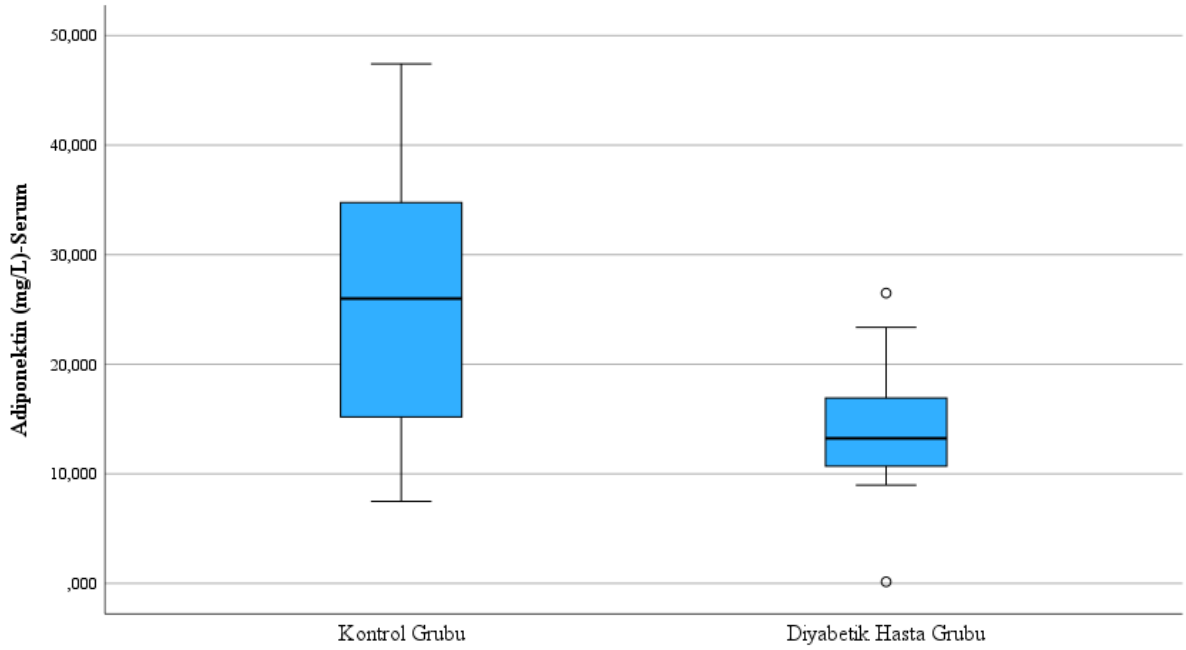
Grafik 3. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum ve vitreus Apelin (ng/l) düzeylerinin karşılaştırılması

Diyabetik hasta grubunun serum ADP düzeyi medyan değeri 13.2 ng/L (13.9±5.6), kontrol grubunun serum ADP düzeyi medyan değeri 26.0 ng/L (25.8±12.7)'dır ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p=0,003). Diyabetik hasta grubunun vitreus ADP (ng/L) düzeyi medyan değeri 5.6 (8.9±7.2), kontrol grubunun vitreus ADP (ng/L) düzeyi medyan değeri 38.7 (59.1±69.8)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p<0,001). Kontrol grubunda vitreus ve serum ADP değerleri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda vitreus ADP değeri serum ADP değerinden anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Vaka ve kontrol grubu arasında grubunda serum-vitreus ADP değişimi anlamlı (p<0.05) farklılık göstermiştir. Kontrol grubunda vitreus ADP değeri daha yüksek, vaka grubunda serum ADP değeri daha yüksekti. (Tablo 6)

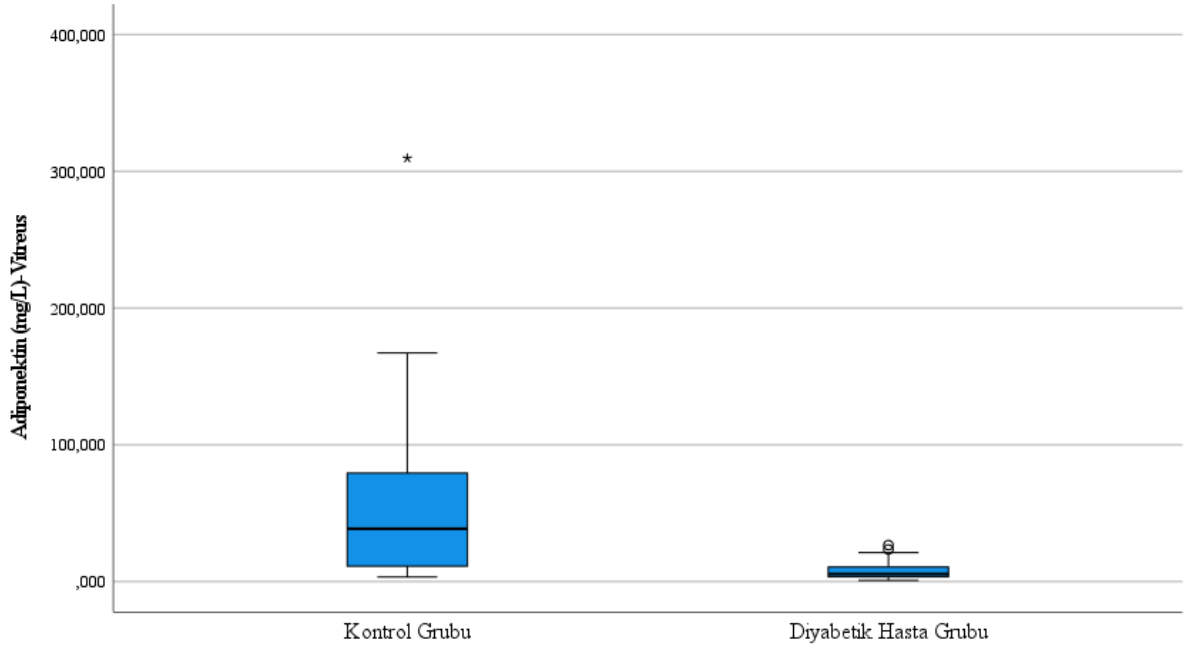
Tablo-6

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
ADP ng/L					
Serum	25.8 ± 12.7	26.0	13.9 ± 5.6	13.2	***0.003*** [m]
Vitreus	59.1 ± 69.8	38.7	8.9 ± 7.2	5.6	***0.000*** [m]
Değişim	32.4 ± 72.5	20.0	-4.4 ± 7.8	-6.1	***0.037*** [m]
Grup İçi Değişim p	0.058 [w]		***0.023*** [w]		

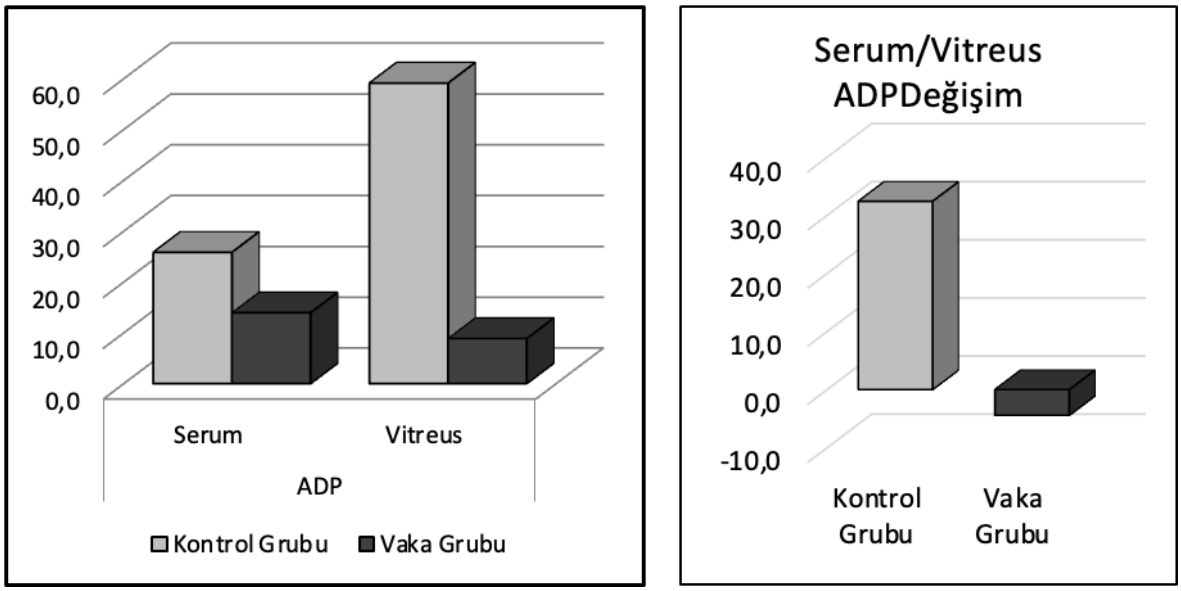
[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test



Grafik 4. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum ADP (mg/l) düzeylerinin gösterimi



Grafik 5. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki vitreus ADP (mg/l) düzeylerinin gösterimi



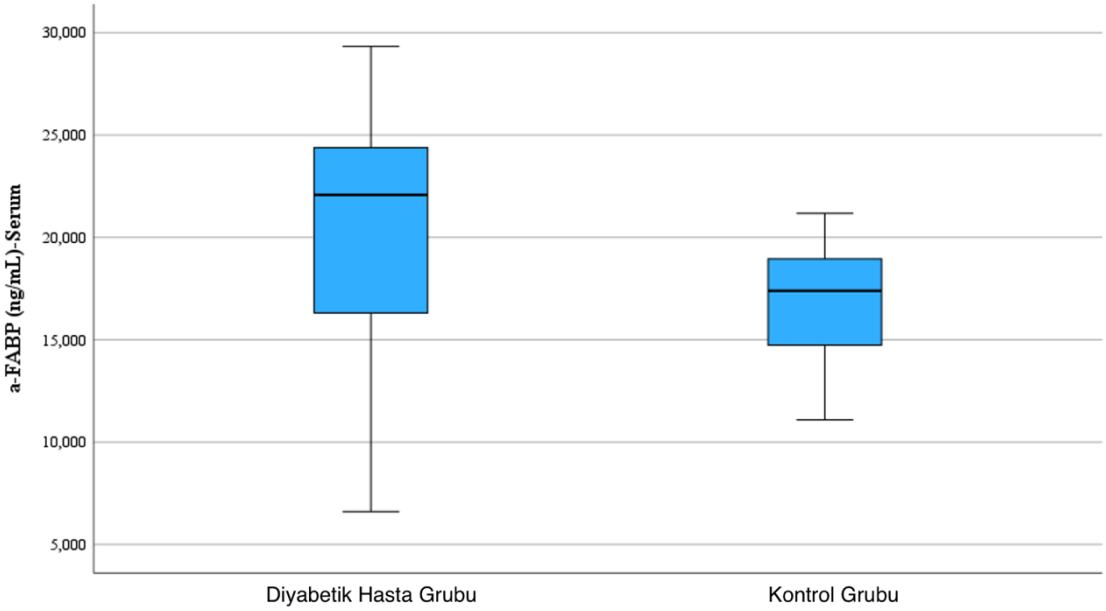
Grafik 6. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum ve vitreus ADP (ng/l) düzeylerinin karşılaştırılması

Diyabetik hasta grubunun serum a-FABP düzeyi medyan değeri 22.1 ng/L (19.9±6.3), kontrol grubunun serum a-FABP düzeyi medyan değeri 17.4 ng/L (17.0±2.9)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p=0,025). Diyabetik hasta grubunun vitreus a-FABP düzeyi medyan değeri 13.7 ng/L (18.2±19.2), kontrol grubunun vitreus a-FABP düzeyi medyan değeri 3.3 ng/L (4.4±4.6)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p=0,002). Vaka grubunda vitreus ve serum a-FABP değerleri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda vitreus a-FABP değeri Serum a-FABP değerinden anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda serum- Vitreus a-FABP değişimi kontrol grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 7)

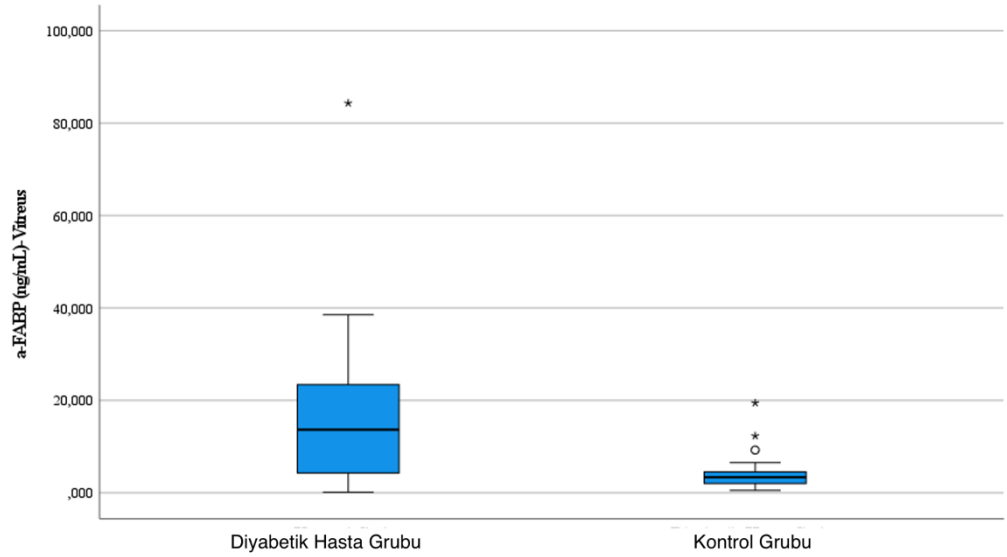
Tablo-7

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
A-FABP ng/L					
Serum	19.9 ± 6.3	22.1	17.0 ± 2.9	17.4	***0.025*** [m]
Vitreus	18.2 ± 19.2	13.7	4.4 ± 4.6	3.3	***0.002*** [m]
Değişim	-0.69 ± 20.4	-6.2	-12.6 ± 5.5	-14.0	***0.009*** [m]
Grup İçi Değişim p	0.159 [w]		***0.000*** [w]		

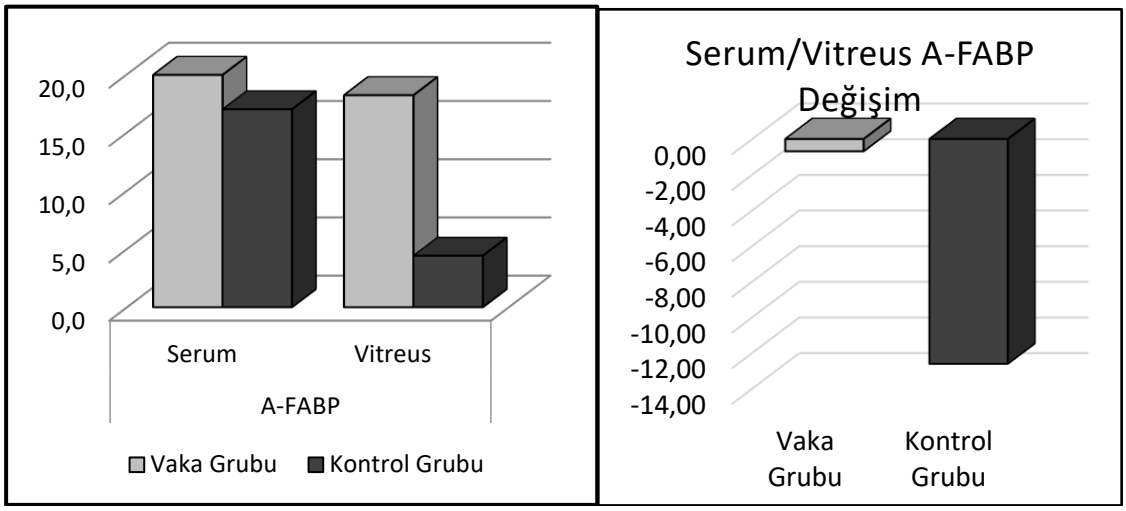
[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test



Grafik 7. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum a-FABP (ng/ml) düzeylerinin gösterimi



Grafik 8. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki vitreus a-FABP (ng/ml) düzeylerinin gösterimi

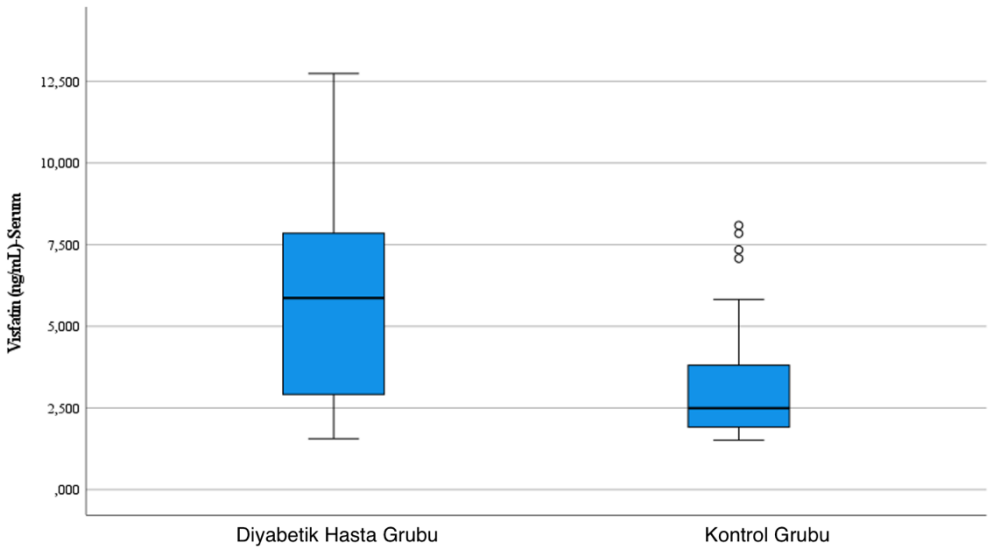


Grafik 9. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum ve vitreus a-FABP (ng/l) düzeylerinin karşılaştırılması

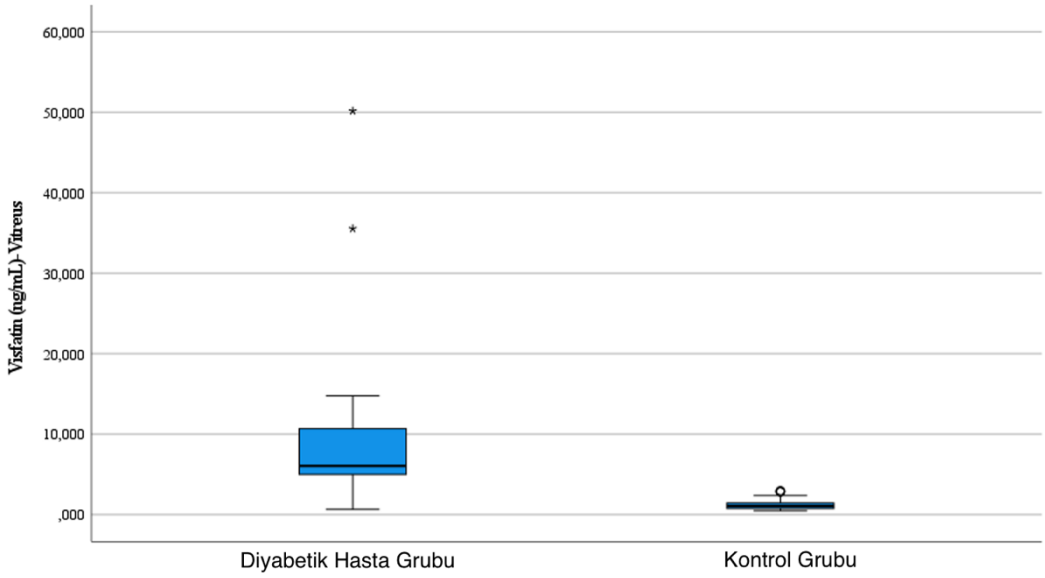
Diyabetik hasta grubunun serum VF düzeyi medyan değeri 5.9 ng/L (5.9±3.5), kontrol grubunun serum VF düzeyi medyan değeri 2.5 ng/L (3.4±2.2)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p=0,003). Diyabetik hasta grubunun vitreus VF düzeyi medyan değeri 6.1 ng/L (9.8±11.6), kontrol grubunun vitreus VF düzeyi medyan değeri 1.08 ng/L (1.3±0.77)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p<0,001). Vaka grubunda vitreus ve serum VF değerleri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda vitreus VF değeri serum VF değerinden anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Vaka ve kontrol grubu arasında grubunda serum-vitreus VF değişimi anlamlı (p<0.05) farklılık göstermiştir. (Tablo 8)

Tablo-8

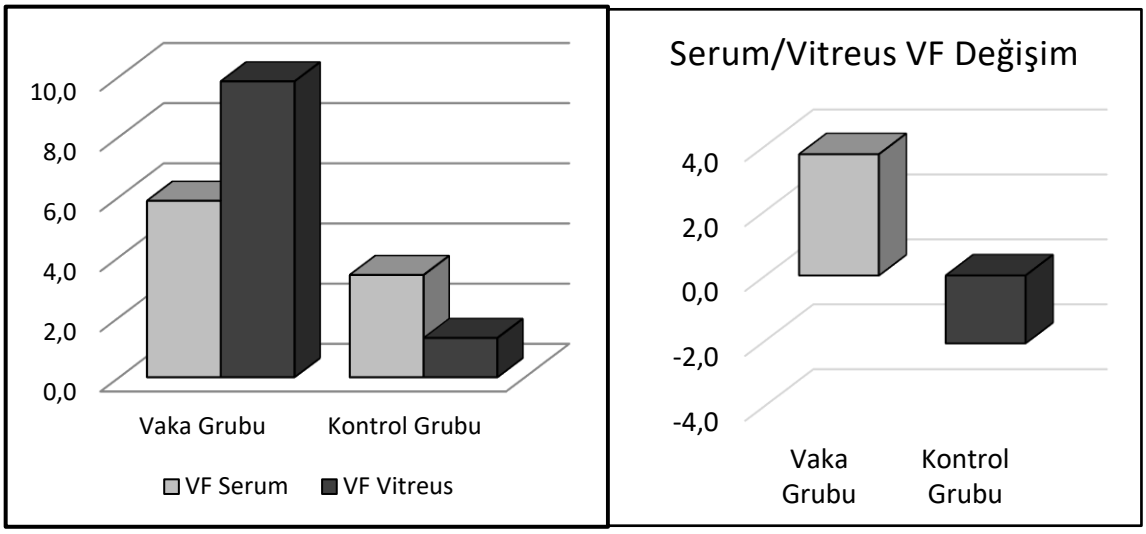
	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
VF ng/L					
Serum	5.9 ± 3.5	5.9	3.4 ± 2.2	2.5	***0.003*** [m]
Vitreus	9.8 ± 11.6	6.1	1.3 ± 0.77	1.08	***0.000*** [m]
Değişim	3.7 ± 11.6	2.4	-2.1 ± 2.4	-1.4	***0.025*** [m]
Grup İçi Değişim p	0.217 [W]		***0.000*** [W]		



Grafik 10. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum VF (ng/ml) düzeylerinin gösterimi



Grafik 11. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki vitreus VF (ng/ml) düzeylerinin gösterimi



Grafik 12. Diyabetik hasta ve kontrol grubundaki serum ve vitreus VF (ng/l) düzeylerinin karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve insülin sensitivitesinin azalmasına ya da tamamen yokluğuna bağlı olarak meydana gelen uzun süreli kan glukoz düzeyi yüksekliği ile seyreden, metabolizma bozukluğuna neden olan kronik bir hastalıktır. Diyabetin dünya çapındaki prevalansı çok hızlı bir şekilde artış göstermekte olup, 1985 yılında 30 milyon vaka varken bu sayı 2013 yılında 380 milyon vakaya ulaşmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu, mevcut verilere dayanarak, 2035 yılına kadar 592 milyon kişinin diyabet hastası olacağını tahmin etmektedir.[144] Dünya genelinde 100 milyon insan diyabetik retinopatiye (DR) sahiptir.[22] 20-74 yaş arası popülasyonda en önemli körlük nedenlerinin başında gelmektedir. Her yıl önemli sayıda hasta diyabetik makuler ödem (DMÖ) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) sebebiyle yasal körlük düzeyinde görme seviyesine sahip olmaktadır. Aslında DR önlenebilir bir körlük nedenidir ve son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu görsel prognozun korunması açısından önemli aşamalar kaydedilmiştir. Araştırmalar bir yandan tedavi modalitelerinin geliştirilmesi yönünde ilerlerken bir yandan da DR gelişiminin engellenmesi arayışları üzerinde yoğunlaşmaktadır ve şu an için etkin bir profilaktik tedavi yöntemi mevcut değildir.

Diyabetin sebep olduğu makrovasküler ve mikrovasküler değişikler çok farklı yolaklarla bağlantılıdır ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Histopatolojik olarak incelendiğinde birçok metabolik ve anjiyojenik yolağın aktivasyonu ve disregülasyonu izlenir. Poliol yolağı, AGEs, oksidatif stres sonucu endotel hücrelerinde hasar başlar. Hasara sekonder oksijen azalması, reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkması, bası ve oklüzyon gibi multifaktöryel etkiler sonucunda retinada iskemi başlar. İskemi sonucu VEGF ve benzer büyüme faktörlerinin ve diğer inflamatuar moleküllerin salınımı artar. VEGF diyabetik retinopati gelişiminde en önemli faktörlerden biridir. Salınımının artması sonusu kapiller permeabilite artar ve diyabetik makula ödemi ortaya çıkar. Aynı zamanda neovaskülarizasyon gelişmesine sebep olur. Araştırma sonuçları, serum ve vitreustaki VEGF düzeyi ile DR ve DMÖ arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve reseptörü, DR'li hastalarda epiretinal membran üzerinde gösterilmiş ve VEGF konsantrasyonları ile retinopati aktivitesi arasında korelasyon saptanmıştır.[47,48]

VEGF'in DR gelişimindeki rolü saptandıktan sonra tedavide anti-VEGF moleküller gündeme gelmiştir. Son dekat boyunca anti-VEGF ve DR üzerine çalışmalar hızlanmıştır. Birden fazla anti-VEGF molekülü tedavide yerini almıştır yeni moleküller üzerine Faz çalışmaları devam etmektedir. VEGF baskılanması tedavide ana yerini korumakta olsa da DR'nin tam olarak gerilemesi ve ortadan kaldırılması mümkün olmamıştır.[145] Bu durum, kompleks yapı içinde VEGF gibi başka faktör ve sitokinlerin de etkisi olduğunu kanıtlamaktadır.

Adipoz dokunun, adipositlerin hücre moleküllerini ve sitokinleri salgılayabildiği endokrin bir organ olduğu düşünülmektedir; salgılarına "adipokin" adı verilir.[146] Adipokinler farklı hücre moleküllerinden oluşur: hormonlar, büyüme faktörleri, anjiyojenik faktörler ve sitokinler. Leptin, adiponektin, resistin, CC-kemokin ligand 2 (CCL-2), interlökin (IL)-6, IL-1β, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), antiinflamatuar IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-β en sık çalışılan adipokinlerdir. Bunun yanında resistin, RBP-4, Visfatin, Apelin, a-FABP gibi henüz fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamış adipokinler de mevcuttur.

Çalışmamızın ana amacı PVAT kaynaklı adipokinlerin diyabetik retinopati paatofizyolojisindeki rolünü saptamaktır. Bunun için proliferatif diyabetik retinopati tanılı ve cerrahi kararı verilen 22 hasta ile kontrol grubu olarak idiyopatik ERM ve MH tanılı cerrahi kararı verilen 22 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların vitreus ve serum örnekleri

adipokinlerden Adiponektin, Visfatin, Apelin ve a-FABP düzeyi ve korelasyonu açısından incelenmiştir.

Adiponektin; vaskuler tonusu azaltan ve anjiyojenesize karşı koruyucu etkisi olduğu bilinen bir adipokindir. İnsan dolaşımında bol bulunan bir proteindir ve tip 2 diyabet riski ile ters ilişkili olduğu, insülin duyarlılığını arttırdığı ve vasküler fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Düşük adiponektin serum düzeyleri obezite, insülin rezistansı, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.[147]

Bråkenhielm ve ark. ADP'nin, insan dermal mikrovasküler endotel hücrelerinde, sığır kılcal damar endotel hücrelerinde ve domuz aortik endotel hücrelerinde anjiyojenezin negatif bir regülatörü olduğu ve VEGF veya FGF-2'nin indüklediği proliferasyonu azalttığını göstermişlerdir.[148] Yılmaz ve ark 2004 yılında yaptıkları çalışma ile PDR tanılı hastalarda adiponektinin serum düzeyini incelemişler ve düşük olarak saptamışlardır.[149] Bizim çalışmamızın sonucunda da PDR tanılı hastaların serum ADP düzeyi (13.9±5.6 ng/L) kontrol grubuna kıyasla (25.8±12.7) düşük olarak bulunmuştur. Literatür ile karşılaştırıldığında serum ADP ölçüm yöntemleri arasında fark olmadığı, bizim çalıştığımız şekilde ELİSA yöntemi kullanıldığı görüldü.

Vidhya ve ark, 2013 yılında yaptıkları çalışmada DR tanılı hastaların vitreuslarında ADP düzeyine bakmışlardır ve kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Buna açıklama olarak ADP'nin koruyucu etkisi sebebiyle paradoksal arttığını iddia etmişlerdir.[150] Bizim çalışmamızda ise tam tersi , PDR tanılı hastaların vitreus örneklerinde ADP düzeyi (8.9±7.2 ng/L) kontrol grubuna (59.1±69.8 ng/L) göre anlamlı düşük olarak bulundu.($p<0.001$).

Apelin; yine son zamanlarda üzerinde durulan bir adiponektindir. Literatürde çalışmaların oldukça az olduğu izlenmektedir. Adipositlerdeki apelin ekspresyonunun, hiperinsülinemi ile ilişkili çeşitli fare obezite modellerinde arttığı gösterilmiştir.[98] Farelerde açlık sırasında ve yeniden beslenmeden sonra adipositlerdeki apelin ekspresyonu, insülinin plazma seviyelerine paraleldir. Yine literatürde bir çalışmada hipoksiye sekonder oluşan retinopatilerde apelin düzeyi incelenmesi için rat modeli üzerinde çalışılmış ve hipoksiye sekonder oluşan retinal anjiojenez esnasında apelin düzeyinin arttığı izlenmiştir. Birlikte ele alındığında, bu bulgular apelin/APJ sisteminin patolojik retinal anjiyogenez için çok önemli bir faktör olabileceğini açıkça göstermektedir.[151] Bu sistemin inhibisyonu, iskemik retinopatiye karşı yeni terapötik fırsatlar sunabilir. Yine yapılan bir çalışmada PDR

hastalarında serum Apelin düzeyi incelenmiş ve Apelin-13 serum düzeylerinin yükseldiğini gösterilmiştir. Apelin, bu çalışmada VKİ ile önemli ölçüde ilişkiliydi, ancak VEGF ile ilişkili değildi. [152] Bizim çalışmamızda ise kontrol hasta grubunun serum Apelin (ng/L) düzeyi medyan değeri 44.7 ng/L (46.9±16.6), vaka grubunun serum Apelin düzeyi medyan değeri 90.6 ng/L (89.2±33.5) düzeyinden anlamlı olarak düşük çıkmıştır. ($p<0,001$). Diyabetik hasta grubunun vitreus Apelin düzeyi medyan değeri 90,1 ng/L (199±284.5), kontrol grubunun vitreus Apelin düzeyi medyan değeri 21,8 ng/L (29.3±22.2)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Literatürde vitreusta Apelin düzeyi saptanması üzerine bir çalışma bulunmamaktadır.

A-FABP, esas olarak yağ dokusu ve makrofajlarda eksprese edilen yağ asidi bağlayıcı protein izoformlarından biridir. Biyolojik aktivitesi, uzun zincirli yağ asitleri gibi hidrofobik ligandları bağlama ve bunların spesifik hücre bölmelerine taşınmalarını kolaylaştırmayı sağlamaktadır. Bu nedenle protein, lipid ve glikoz homeostazında yer alır.

Hui ve ark. yaptıkları çalışmada lipopolisakkarit ilişkili inflamatuar cevapta ve bozulmuş insülin direncinde a-FABP'ın rol aldığını göstermiştir. [153] Yine başka bir çalışmada a-FABP'ın insülin rezistansında CRP gibi proinflamatuar sitokin benzeri etki yaptığı bildirilmiştir.[154] Kaku Itoh, Masato Furuhashi ve ark. yaptıkları çalışmada PDR tanılı vitrektomi uygulanan 20 hastadan elde edilen vitreus örneklerinde FABP4 , kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.[155] Bizim çalışmamızda diyabetik hasta serum örneklerinde a-FABP düzeyi kontrol grubundan yüksek çıkmıştır. Vitreus örneklerinde de aynı şekilde diyabetik hasta grubunda a-FABP düzeyi kontrol grubundan daha yüksektir.

Visfatin, hepatositlerden glikoz salınımını azaltarak ve periferik dokularda glikoz kullanımını uyararak hipoglisemik bir etki göstererek glikoz homeostazının düzenlenmesinde yer alır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, visfatinin memeli rapamisin (mTOR) sinyal yolu aracılığıyla insan umblikal damar endotel hücreleri üzerinde anjiyojenik etkileri uyardığı gösterilmiştir. Bu nedenle, Visfatinin DR patogenezinde rol oynayabileceği varsayılmaktadır. Literatürde DR'de serum ve vitreusta VF düzeyine bakılan tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışma serum ve vitreus Visfatin düzeylerinin DR'nin varlığı ve ciddiyeti ile ilişkisine dair ilk raporu sunmaktadır. Sonuçlar, PDR hastalarında serum ve vitreus Visfatin düzeylerinin, kontrol deneklerine, DR'si olmayan diyabetik hastalara ve NPDR hastalarına kıyasla önemli ölçüde yükseldiğini göstermektedir. NPDR hastaları, DR olmayan hastalara kıyasla yüksek

vitreus VF düzeyine sahipti.[156] Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer şekilde serum ve vitreus düzeyleri , vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

Tüm dünyada önlenebilir körlük nedenlerinin en önemli sebeplerinden olan diyabetik retinopati günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

Proliferatif diyabetik retinopati ise diyabetik retinopatinin ileri ve ağır formu olup retina yüzeyinde ve optik disk başında yeni damar oluşumları ile karakterize durumdur. Vitreusa doğru ilerleyen damarlar fibröz proliferasyona da uğramakta ve retinada çekintilerle beraber vitreus içinde hemorojilere, traksiyonel retina dekolmanlarına (retina sinir tabakasının yerinden ayrılmasına) sebep olmaktadır. İleri evre hastaların çoğunda vitrektomi cerrahisi gerekmektedir.

DR'nin tedavisinde lazer fotokoagülasyon ve anti-VEGF intravitreal injeksiyonları yer almaktadır. Ancak sonuçlar değerlendirildiğinde bu tedavilerin yetersiz kaldığı görülmektedir.

Yaklaşık 30 yıldır üzerinde çalışmalar yapılan PVAT, yağ doku kaynaklı bir organ gibi çalışmaktadır. Ürettiği adipokinler tüm vücut hemostazında yer almaktadır. Bu adipokinlerin regülasyonu ya da disregülasyonu sonucu ortaya anjiyojenez, inflamasyon, vasküler anormallikler çıkabilmektedir. PVAT kaynaklı adipokinlerin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıyla ilişkisini açıklayacak olan çalışmalar literatürde oldukça az sayıdadır. Yeni sayılabilecek olan adipokinlerden Adiponektin, Visfatin, Apelin, a-FABP gibi adipokinlerin DM'nin özellikle mikrovasküler komplikasyonları üzerine etkisi ve patofizyolojideki yeri henüz aydınlatılmamıştır. Bu çalışma ile PVAT kaynaklı adipokinlerin DR patogenezindeki yerini kanıtlamaya çalıştık. Bu adipokinlerin ileri dönemlerde DR oluşumunu öngörmede, DR progresyonunda, DR sınıflandırmasında rol oynayacak yeni biyobelirteçler ve tedavide yeni hedef moleküller olarak literatürde yerini alacağını düşünmekteyiz.

7.KAYNAKÇA

1. Adelmann HB. Experimental studies on the development of the eye. II. The eye-forming potencies of the median portions of the urodelan neural plate (Triton teniatus and Amblystoma punctatum). J Exp Zool. 1929;54(2):291-317.

2. Sadler TW. Langman's medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins; 2022. 360 s.

3. Graw J. Eye development. Curr Top Dev Biol. 2010;90:343-86.

4. Heavner W, Pevny L. Eye development and retinogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4(12):a008391.

5. Mann I. The development of the human eye. CUP Archive; 1950.

6. Fundamentals and Principles of Ophthalmology , BCSC Section 2, AAO Copyright © 2021. 2021. bs. 85 s.

7. Matsumoto B, Blanks JC, Ryan SJ. Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25(1):71-82.

8. Eastlake K, Banerjee PJ, Angbohang A, Charteris DG, Khaw PT, Limb GA. Müller glia as an important source of cytokines and inflammatory factors present in the gliotic retina during proliferative vitreoretinopathy. Glia. 2016;64(4):495-506.

9. Rodieck RW, Binmoeller KF, Dineen J. Parasol and midget ganglion cells of the human retina. J Comp Neurol. 1985;233(1):115-32.

10. Kolb H. Inner plexiform layer. Webvision Organ Retina Vis Syst Internet. 2007;

11. Kolb H. Outer plexiform layer. Webvision Organ Retina Vis Syst Internet. 2007;

12. Masri RA, Weltzien F, Purushothuman S, Lee SC, Martin PR, Grünert U. Composition of the inner nuclear layer in human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021;62(9):22-22.

13. Gartner S, Henkind P. Aging and degeneration of the human macula. 1. Outer nuclear layer and photoreceptors. Br J Ophthalmol. 01 Ocak 1981;65(1):23-8.

14. Bye L, Modi N, Stanford M. Basic sciences for ophthalmology. OUP Oxford; 2013.

15. Flammer J, Mozaffarieh M, Bebie H. Basic sciences in ophthalmology: physics and chemistry. Springer; 2013.

16. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. The eye e-book: basic sciences in practice. Elsevier Health Sciences; 2020.

17. APPLE DJ. Anatomy and histopathology of the macular region. Int Ophthalmol Clin. 1981;21(3):1-9.

18. Albert DM, Miller JW, Azar DT, Young LH. Albert & Jakobiec's principles and practice of ophthalmology. Springer; 2008.

19. Lutty GA, Bhutto I, McLeod DS. Anatomy of the ocular vasculatures. Ocul Blood Flow. 2012;3-21.

20. Guyer D, Schachat A, Green W. The choroid: structural considerations. Retina. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006.

21. Anand-Apte B, Hollyfield JG. Developmental Anatomy of the Retinal and Choroidal Vasculature. Içinde: Encyclopedia of the Eye [Internet]. Elsevier; 2010 [a.yer 09 Haziran 2023]. s. 9-15. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012374203200169X

22. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, vd. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2021;128(11):1580-91.

23. Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study. Br J Ophthalmol. 2017;101(10):1346-51.

24. Harris MI, Eastman RC. Early Detection of Undiagnosed Non—Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Jama. 1996;276(15):1261-2.

25. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care. 1992;15(7):815-9.

26. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care. 1995;18(2):258-68.

27. Control D, Group CTR. 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(14):977-86.

28. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. Nat Clin Pract Nephrol. 2007;3(8):428-38.

29. Shao B, Zelnick LR, Wimberger J, Himmelfarb J, Brunzell J, Davidson WS, vd. Albuminuria, the High-Density Lipoprotein Proteome, and Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Mellitus: The DCCT/EDIC Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(7):1483-91.

30. Kandula NR, Diez-Roux AV, Chan C, Daviglus ML, Jackson SA, Ni H, vd. Association of acculturation levels and prevalence of diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Diabetes Care. 2008;31(8):1621-8.

31. Deepa M, Deepa R, Shanthirani CS, Manjula D, Unwin NC, Kapur A, vd. Awareness and knowledge of diabetes in Chennai–the Chennai urban rural epidemiology study [CURES-9]. J Assoc Physicians India. 2005;53(4):283-7.

32. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, vd. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. Ophthalmology. 2014;121(12):2443-51.

33. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes?: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Arch Intern Med. 1997;157(6):650-6.

34. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY. Retinal vessel caliber and microvascular and macrovascular disease in type 2 diabetes: XXI: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. 2007;114(10):1884-92.

35. Hainsworth DP, Katz ML, Sanders DA, Sanders DN, Wright EJ, Sturek M. Retinal capillary basement membrane thickening in a porcine model of diabetes mellitus. Comp Med. 2002;52(6):523-9.

36. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. Exp Diabetes Res. 2007;2007.

37. Williamson JR, Chang K, Frangos M, Hasan KS, Ido Y, Kawamura T, vd. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. Diabetes. 1993;42(6):801-13.

38. Tanaka S, Avigad G, Brodsky B, Eikenberry EF. Glycation induces expansion of the molecular packing of collagen. J Mol Biol. 1988;203(2):495-505.

39. Charonis AS, Reger LA, Dege JE, Kouzi-Koliakos K, Furcht LT, Wohlhueter RM, vd. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. Diabetes. 1990;39(7):807-14.

40. Klein R, Klein BE. Vision disorders in diabetes. Diabetes Am. 1995;1:293.

41. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1993;100(8):1147-51.

42. Bresnick GH. Diabetic retinopathy viewed as a neurosensory disorder. Arch Ophthalmol. 1986;104(7):989-90.

43. Williams B, Gallacher B, Patel H, Orme C. Glucose-induced protein kinase C activation regulates vascular permeability factor mRNA expression and peptide production by human vascular smooth muscle cells in vitro. Diabetes. 1997;46(9):1497-503.

44. 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.

45. Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW, Group PSRR. Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(11):3561-8.

46. Kim I, Ryan AM, Rohan R, Amano S, Agular S, Miller JW, vd. Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40(9):2115-21.

47. Ahuja S, Saxena S, Akduman L, Meyer CH, Kruzliak P, Khanna VK. Serum vascular endothelial growth factor is a biomolecular biomarker of severity of diabetic retinopathy. Int J Retina Vitr. 2019;5:1-6.

48. Wu H, Hwang DK, Song X, Tao Y. Association between aqueous cytokines and diabetic retinopathy stage. J Ophthalmol. 2017;2017.

49. Semeraro F, Cancarini A, Rezzola S, Romano MR, Costagliola C. Diabetic retinopathy: vascular and inflammatory disease. J Diabetes Res. 2015;2015.

50. Mitamura Y, Tashimo A, Nakamura Y, Tagawa H, Ohtsuka K, Mizue Y, vd. Vitreous levels of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2002;25(12):2352-2352.

51. Wong CG, Rich KA, Liaw LHL, Hsu HT, Berns MW. Intravitreal VEGF and bFGF produce florid retinal neovascularization and hemorrhage in the rabbit. Curr Eye Res. 2001;22(2):140-7.

52. Nguyen QD, De Falco S, Behar-Cohen F, Lam WC, Li X, Reichhart N, vd. Placental growth factor and its potential role in diabetic retinopathy and other ocular neovascular diseases. Acta Ophthalmol (Copenh). 2018;96(1):e1-9.

53. Subramanian P, Crawford SE, Becerra SP. Assays for the antiangiogenic and neurotrophic serpin pigment epithelium-derived factor. İçinde: Methods in enzymology. Elsevier; 2011. s. 183-204.

54. Ogata N, Nishikawa M, Nishimura T, Mitsuma Y, Matsumura M. Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2002;134(3):348-53.

55. Burgos R, Mateo C, Cantón A, Hernandez C, Mesa J, Simó R. Vitreous levels of IGF-I, IGF binding protein 1, and IGF binding protein 3 in proliferative diabetic retinopathy: a case-control study. Diabetes Care. 2000;23(1):80-3.

56. Rusnak S, Vrzalova J, Sobotova M, Hecova L, Ricarova R, Topolcan O. The measurement of intraocular biomarkers in various stages of proliferative diabetic retinopathy using multiplex xMAP technology. J Ophthalmol. 2015;2015.

57. Hueber A, Wiedemann P, Esser P, Heimann K. Basic fibroblast growth factor mRNA, bFGF peptide and FGF receptor in epiretinal membranes of intraocular proliferative disorders (PVR and PDR). Int Ophthalmol. 1997;20:345-50.

58. Cantón A, Burgos R, Hernández C, Mateo C, Segura RM, Mesa J, vd. Hepatocyte growth factor in vitreous and serum from patients with proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2000;84(7):732-5.

59. Zorena K, Myśliwska J, Myśliwiec M, Balcerska A, Lipowski P, Raczyńska K. Interleukin-12, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha in the process of neoangiogenesis of diabetic retinopathy in children. Klin OcznaActa Ophthalmol Pol. 2007;109(2):155-9.

60. Ma T, Dong LJ, Du XL, Niu R, Hu BJ. Research progress on the role of connective tissue growth factor in fibrosis of diabetic retinopathy. Int J Ophthalmol. 2018;11(9):1550.

61. Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Sevinc A, Mehmet N, vd. Comparison of serum NO, TNF-α, IL-1β, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. Eye. 2002;16(2):163-70.

62. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in diabetic retinopathy. Rev Diabet Stud RDS. 2015;12(1-2):159.

63. Zorena K, Myśliwska J, Myśliwiec M, Balcerska A, Hak \Lukasz, Lipowski P, vd. Serum TNF-alpha level predicts nonproliferative diabetic retinopathy in children. Mediators Inflamm. 2007;2007.

64. Kocabora MS, Telli ME, Fazil K, Erdur SK, Ozsutcu M, Cekic O, vd. Serum and aqueous concentrations of inflammatory markers in diabetic macular edema. Ocul Immunol Inflamm. 2016;24(5):549-54.

65. Costagliola C, Romano V, De Tollis M, Aceto F, Romano MR, Pedicino C, vd. TNF-alpha levels in tears: a novel biomarker to assess the degree of diabetic retinopathy. Mediators

Inflamm. 2013;2013.

66. Shimizu E, Funatsu H, Yamashita H, Yamashita T, Hori S. Plasma level of interleukin-6 is an indicator for predicting diabetic macular edema. Jpn J Ophthalmol. 2002;46(1):78-83.

67. Chen H, Zhang X, Liao N, Wen F. Assessment of biomarkers using multiplex assays in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. BMC Ophthalmol. 2017;17(1):1-9.

68. Boss JD, Singh PK, Pandya HK, Tosi J, Kim C, Tewari A, vd. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(12):5594-603.

69. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Usefulness of the vitreous fluid analysis in the translational research of diabetic retinopathy. Mediators Inflamm. 2012;2012.

70. El-Asrar AMA, Nawaz MI, Kangave D, Geboes K, Ola MS, Ahmad S, vd. High-mobility group box-1 and biomarkers of inflammation in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. Mol Vis. 2011;17:1829.

71. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-M\lyńczak J, Misiuk-Hoj\lo M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: analysis of vitreous samples. Cytokine. 2010;49(3):269-74.

72. Roy MS, Janal MN, Crosby J, Donnelly R. Inflammatory biomarkers and progression of diabetic retinopathy in African Americans with type 1 diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(8):5471-80.

73. Sun L, Qi Q, Zong G, Ye X, Li H, Liu X, vd. Elevated plasma retinol-binding protein 4 is associated with increased risk of type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese adults. J Nutr. 2014;144(5):722-8.

74. Abstract 5169: Endovascular Injury Induces Rapid Phenotypic Changes in Perivascular Adipose Tissue | Circulation [İnternet]. [a.yer 08 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.120.suppl_18.S1065-d

75. Cheng CK, Ding H, Jiang M, Yin H, Gollasch M, Huang Y. Perivascular adipose tissue: Fine-tuner of vascular redox status and inflammation. Redox Biol. 01 Haziran

2023;62:102683.

76. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. The Journal of Biological Chemistry, 270(45), 26746–26749.

77. Luo N, Liu J, Chung BH, Yang Q, Klein RL, Garvey WT, et al. Macrophage adiponectin expression improves insulin sensitivity and protects against inflammation and atherosclerosis. Diabetes. 2010;59(4):791–9. -.

78. IJMS | Free Full-Text | Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives [İnternet]. [a.yer 09 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/5/1190

79. Lin, T., He, F., & Lei, B. (2012). Expressions of adiponectin and its receptors in the retina of normal and type 1 diabetic mice. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 32(11), 1543–1547. - Google'da Ara [İnternet]. [a.yer 09 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Lin%2C+T.%2C+He%2C+F.%2C+%26+Lei%2C+B.+(2012).+Expressions+of+adiponectin+and+its+receptors+in+the+retina+of+normal+and+type+1+diabetic+mice.+Nan+Fang+Yi+Ke+Da+Xue+Xue+Bao%2C+32(11)%2C+1543%E2%80%931547.&ie=UTF-8&oe=UTF-8

80. Sluch, V. M., Banks, A., Li, H., Crowley, M. A., Davis, V., Xiang, C., et al. (2018). ADIPOR1 is essential for vision and its RPE expression is lost in the Mfrp mouse. Scientific Reports, 8(1), 14339 -.

81. Palanisamy, K., Nareshkumar, R. N., Sivagurunathan, S., Raman, R., Sulochana, K. N., & Chidambaram, S. (2019). Anti-angiogenic effect of adiponectin in human primary microvascular and macrovascular endothelial cells. Microvascular Research, 122, 136–145.

82. Srinivasan, V., & Sulochana, K. N. (2015). Effect of adiponectin on expression of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor: An in vitro study. The Indian Journal of Pharmacology.

83. Li, W., Ma, N., Liu, M. X., Ye, B. J., Li, Y. J., Hu, H. Y., et al. (2019). C1q/TNF-related protein-9 attenuates retinal inflammation and protects blood-retinal barrier in db/db mice. European Journal of Pharmacology, 853, 289–298. - Google'da Ara.

84. Kim MK, Lee JH, Kim H, Park SJ, Kim SH, Kang GB, vd. Crystal Structure of Visfatin/Pre-B Cell Colony-enhancing Factor 1/Nicotinamide Phosphoribosyltransferase, Free and in Complex with the Anti-cancer Agent FK-866. J Mol Biol. 08 Eylül 2006;362(1):66-77.

85. Dogru, T.; Sonmez, A.; Tasci, I.; Bozoglu, E.; Yilmaz, M.I.; Genc, H.; Erdem, G.; Gok, M.; Bingol, N.; Kilic, S.; Ozgurtas, T.; Bingol, - Google'da Ara.

86. Li, L.; Yang, G.; Li, Q.; Wang, Y.; Yang, M.; Yang, H.; Li, K. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes., 2006, 114, 544.

87. de Luis DA, Aller R, Sagrado MG, Conde R, Izaola O, Castrillon JLP, vd. Serum Visfatin Concentrations Are Related to Dietary Intake in Obese Patients. Ann Nutr Metab. 2010;57(3/4):265-70.

88. Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, Limana F, Safai B, Nadal-Ginard B, vd. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. Diabetes. Ekim 2001;50(10):2363-75.

89. Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. Metabolism. Nisan 2007;56(4):565-70.

90. Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? - PubMed [İnternet]. [a.yer 09 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16919044/

91. Shashkin PN, Jain N, Miller YI, Rissing BA, Huo Y, Keller SR, vd. Insulin and glucose play a role in foam cell formation and function. Cardiovasc Diabetol. 20 Haziran 2006;5:13.

92. Rodríguez-Calvo R, Girona J, Alegret JM, Bosquet A, Ibarretxe D, Masana L. Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease. J Endocrinol. 01 Haziran 2017;233(3):R173-84.

93. Furuhashi M. Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases. J Atheroscler Thromb. 2019;26(3):216-32.

94. Zhang X zhao, Tu WJ, Wang H, Zhao Q, Liu Q, Sun L, vd. Circulating Serum Fatty

Acid-Binding Protein 4 Levels Predict the Development of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. Am J Ophthalmol. 01 Mart 2018;187:71-9.

95. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, vd. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochem Biophys Res Commun. 20 Ekim 1998;251(2):471-6.

96. Tatemoto K. [Search for an endogenous ligand of the orphan G protein-coupled receptor--discovery of apelin, a novel biologically active peptide]. Nihon Rinsho Jpn J Clin Med. 01 Mart 2000;58(3):737-46.

97. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, vd. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology. Nisan 2005;146(4):1764-71.

98. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, vd. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. Am J Physiol - Endocrinol Metab. Ocak 2010;298(1):E59-67.

99. Table 1. A summary of adipokine effects relevant to type 2 diabetes and... [Internet]. ResearchGate. [a.yer 11 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/figure/A-summary-of-adipokine-effects-relevant-to-type-2-diabetes-and-vascular-disease_tbl1_236625109

100. Long S, Chen J, Hu A, Liu H, Chen Z, Zheng D. Microaneurysms detection in color fundus images using machine learning based on directional local contrast. Biomed Eng OnLine. 15 Nisan 2020;19(1):21.

101. The eye is the lamp of the body. Matt. 6:22: Image [Internet]. [a.yer 10 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://eyesoncambodia.files.wordpress.com/2013/10/fig25.jpg

102. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs - An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10. Ophthalmology. Nisan 2020;127(4S):S99-119.

103. Palomares-Ordóñez JL, Rojas-Juárez S, Sánchez Ramos J, Salas-García J, Pita Ortiz I,

Hernández A, vd. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Rev Mex Oftalmol Engl Ed. 12 Şubat 2019;93.

104. Aaberg TM. Diabetes and ocular disease: past, present, and future therapies (Ophthalmology Monographs, No. 14). Arch Ophthalmol. 2001;119(7):62.

105. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 01 Aralık 1985;103(12):1796-806.

106. Glassman AR, Wells JA, Josic K, Maguire MG, Antoszyk AN, Baker C, vd. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). Ophthalmology. Eylül 2020;127(9):1201-10.

107. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, vd. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. Ophthalmology. Haziran 2010;117(6):1078-1086.e2.

108. Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, vd. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. Ophthalmology. Ekim 2005;112(10):1747-57.

109. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema - PubMed [İnternet]. [a.yer 10 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20665044/

110. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, vd. SYSTEMIC PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT, BEVACIZUMAB, AND RANIBIZUMAB. Retina Phila Pa. Ekim 2017;37(10):1847-58.

111. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, vd. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. Ağustos 2012;130(8):972-9.

112. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, vd. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreous Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 24 Kasım 2015;314(20):2137-46.

113. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, vd. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med. 26 Mart 2015;372(13):1193-203.

114. Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL, Liu D, Maguire MG, Allen JB, vd. Aflibercept Monotherapy or Bevacizumab First for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med. 25 Ağustos 2022;387(8):692-703.

115. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, vd. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. Nisan 2012;119(4):789-801.

116. Nirmal J, Radhakrishnan K, Moreno M, Natarajan JV, Laude A, Lim TH, vd. Drug, delivery and devices for diabetic retinopathy (3Ds in DR). Expert Opin Drug Deliv. Kasım 2016;13(11):1625-37.

117. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, vd. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. Ophthalmology. Ağustos 2012;119(8):1658-65.

118. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, vd. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology. Kasım 2016;123(11):2376-85.

119. Maturi RK, Glassman AR, Josic K, Antoszyk AN, Blodi BA, Jampol LM, vd. Effect of Intravitreous Anti-Vascular Endothelial Growth Factor vs Sham Treatment for Prevention of Vision-Threatening Complications of Diabetic Retinopathy: The Protocol W Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 01 Temmuz 2021;139(7):701-12.

120. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, vd. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. Ocak 2020;127(1):72-

84.

121. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, vd. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. Am J Ophthalmol. Haziran 2022;238:157-72.

122. Zhang J, Liang Y, Xie J, Li D, Hu Q, Li X, vd. Conbercept for patients with age-related macular degeneration: a systematic review. BMC Ophthalmol. 15 Haziran 2018;18(1):142.

123. Liu K, Wang H, He W, Ye J, Song Y, Wang Y, vd. Intravitreal conbercept for diabetic macular oedema: 2-year results from a randomised controlled trial and open-label extension study. Br J Ophthalmol. Ekim 2022;106(10):1436-43.

124. Sato TN, Tozawa Y, Deutsch U, Wolburg-Buchholz K, Fujiwara Y, Gendron-Maguire M, vd. Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation. Nature. 06 Temmuz 1995;376(6535):70-4.

125. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. Nat Rev Drug Discov. Eylül 2017;16(9):635-61.

126. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Gemmy Cheung CM, Bo Tun SB, vd. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. EMBO Mol Med. Temmuz 2017;9(7):985.

127. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, Khanani AM, Jhaveri CD, Wykoff CC, vd. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. Ophthalmology. Ağustos 2019;126(8):1155-70.

128. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, vd. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. Lancet Lond Engl. 19 Şubat 2022;399(10326):741-55.

129. Kodjikian L, Bellocq D, Mathis T. Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema in Real-Life Observational Studies. BioMed Res Int. 2018;2018:8289253.

130. Zur D, Iglicki M, Loewenstein A. The Role of Steroids in the Management of Diabetic Macular Edema. Ophthalmic Res. 02 Mayıs 2019;62(4):231-6.

131. Gotzaridis EV, Lit ES, D'Amico DJ. Progress in vitreoretinal surgery for proliferative diabetic retinopathy. Semin Ophthalmol. Mart 2001;16(1):31-40.

132. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Am J Ophthalmol. Nisan 1976;81(4):383-96.

133. Flynn HW, Chew EY, Simons BD, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. Eylül 1992;99(9):1351-7.

134. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. Kasım 1985;103(11):1644-52.

135. Gupta: Diabetic Retinopathy: Atlas and text - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 10 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Diabetic+Retinopathy+Atlas+and+text&author=V+Gupta&author=A+Gupta&author=MR+Dogra&author=R+Singh&publication_year=2007&

136. Clearing of dense vitreous hemorrhage of greater than one month... | Download Scientific Diagram [Internet]. ResearchGate. [a.yer 11 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/figure/Clearing-of-dense-vitreous-hemorrhage-of-greater-than-one-month-duration-in-a-patient_fig9_26265059

137. Packer AJ. Vitrectomy for progressive macular traction associated with proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. Aralık 1987;105(12):1679-82.

138. Thompson JT, de Bustros S, Michels RG, Rice TA. Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment of the macula. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. Nisan 1987;105(4):497-502.

139. Traction retinal detachment - UpToDate [İnternet]. [a.yer 11 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://sso.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=ENDO%2F71858

140. Yang CM, Su PY, Yeh PT, Chen MS. Combined rhegmatogenous and traction retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy: clinical manifestations and surgical outcome. Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol. Nisan 2008;43(2):192-8.

141. Gentile RC, Milman T, Eliott D, Romero JM, McCormick SA. Taut internal limiting membrane causing diffuse diabetic macular edema after vitrectomy: clinicopathological correlation. Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd. 2011;226(2):64-70.

142. Sima P, Zoran T. Long-term results of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy. Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. 1994;87(3):223-32.

143. Figure 3. Pars plana vitrectomy procedure-(1) Vitrector: cuts the... [Internet]. ResearchGate. [a.yer 11 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/figure/Pars-plana-vitrectomy-procedure-1-Vitrector-cuts-the-vitreous-gel-and-allows-suction_fig3_348114113

144. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 01 Şubat 2014;103(2):137-49.

145. Koc F, Güven YZ, Egrilmez D, Aydın E. Optical Coherence Tomography Biomarkers in Bilateral Diabetic Macular Edema Patients with Asymmetric anti-VEGF Response. Semin Ophthalmol. 18 Ağustos 2021;36(5-6):444-51.

146. Li HY, Hong X, Cao QQ, So KF. Adiponectin, exercise and eye diseases. Int Rev Neurobiol. 2019;147:281-94.

147. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, vd. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. The Lancet. 06 Temmuz 2002;360(9326):57-8.

148. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, vd. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 24 Şubat 2004;101(8):2476-81.

149. Yilmaz MI, Sonmez A, Acikel C, Celik T, Bingol N, Pinar M, vd. Adiponectin may play a part in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Eur J Endocrinol. Temmuz 2004;151(1):135-40.

150. Srinivasan V, Chidambaram S, Karunakaran C, Rishi P, Konerirajapuram S. Measurement of adiponectin in vitreous and plasma of patients with proliferative diabetic retinopathy and its correlation with vascular endothelial growth factor, pigment epithelial derived factor and insulin like growth factor-1. Int J Pharma Bio Sci. 01 Ocak 2013;4:B993-1005.

151. Kasai A. [Pathological role of apelin in angiogenic eye disease]. Yakugaku Zasshi. 2011;131(8):1201-6.

152. Du JH, Li X, Li R, Xu L, Ma RR, Liu SF, vd. Elevation of serum apelin-13 associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. Int J Ophthalmol. 18 Aralık 2014;7(6):968-73.

153. Hui X, Li H, Zhou Z, Lam KS, Xiao Y, Wu D, vd. Adipocyte fatty acid-binding protein modulates inflammatory responses in macrophages through a positive feedback loop involving c-Jun NH2-terminal kinases and activator protein-1. J Biol Chem. 2010;285(14):10273-80.

154. Horakova D, Pastucha D, Stejskal D, Kollarova H, Azeem K, Janout V. Adipocyte fatty acid binding protein and C-reactive protein levels as indicators of insulin resistance development. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011;155(4):355-9.

155. Itoh K, Furuhashi M, Ida Y, Ohguro H, Watanabe M, Suzuki S, vd. Detection of significantly high vitreous concentrations of fatty acid-binding protein 4 in patients with proliferative diabetic retinopathy. Sci Rep. 11 Haziran 2021;11(1):12382.

156. Wang Y, Yuan Y, Jiang H. Serum and Vitreous Levels of Visfatin in Patients with Diabetic Retinopathy. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 19 Aralık 2014;20:2729-32.