



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK RETİNOPATİDE SERUM VE AKÖZ HUMORDE
YKL-40 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi KASAPOĞLU DİLEK

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Veysel CANKURTARAN

HATAY – 2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK RETİNOPATİDE SERUM VE AKÖZ HUMORDE
YKL-40 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi KASAPOĞLU DİLEK
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Veysel CANKURTARAN

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 21.TU.009 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK RETİNOPATİDE SERUM VE AKÖZ HUMORDE YKL-40 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi KASAPOĞLU DİLEK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Doç. Dr. Bengi Ece KURTUL

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr. Veysel CANKURTARAN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.....(İsim ve imza).....

2.....(İsim ve imza).....

3.....(İsim ve imza).....

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	vi
V. RESİM LİSTESİ	vii
VI. KISALTMALAR LİSTESİ	viii
VII. TEŞEKKÜR	xi
VIII. ÖZET.....	xii
IX. ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Retina.....	5
2.1.1.Retina Embriyolojisi.....	5
2.1.2. Retina Anatomisi	6
2.1.2.1. Retina Tabakaları	6
2.1.2.2. Makula	10
2.1.2.3. Perifer Retina	11
2.1.2.4. Retinanın Vasküler Yapısı	11
2.2. Diabetes Mellitus.....	13
2.2.1. Tanım	13
2.2.2. DM Tanı Kriterleri.....	13
2.2.3 DM Sınıflaması.....	14
2.3. Diyabetik Retinopati.....	14
2.3.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi	14
2.3.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri	16

2.3.2.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	16
2.3.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri	17
2.3.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi	19
2.3.3.1 Biyokimyasal yollar- Oksidatif stres	19
2.3.3.2 Mikrovasküler Patoloji.....	22
2.3.3.3 Lökostaz-İnflamasyon.....	23
2.3.3.4 Sitokinler	25
2.3.3.5.VEGF	27
2.3.3.6 Nöronal mekanizma	28
2.3.4. Diyabetik Retinopatinin Klinik Bulguları ve Sınıflaması.....	30
2.3.5. Diyabetik Makula Ödemi.....	32
2.3.6. Diyabetik Retinopatide Tanı ve Görüntüleme	35
2.3.6.1. Renkli Fundus Fotoğrafları	35
2.3.6.2. Fundus Floresein Anjiografi (FFA)	36
2.3.6.3 Optik Koherens Tomografi (OCT).....	37
2.3.6.4. Fundus Otofloresans (FAF).....	39
2.3.6.5. Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi	39
2.3.6.6. Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OCTA)	40
2.3.7. Diyabetik Retinopati Tedavisi	41
2.3.7.1. Lazer Fotokoagulasyon	41
2.3.7.2. İntravitreal Enjeksiyonlar	46
2.3.7.3. Cerrahi Tedavi.....	61
2.4. YKL-40	63
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	67
3.1. Hasta Populasyonu	67
3.2. Numunelerin Toplanması ve Çalışılması	69

3.3. İstatistiksel Analiz	70
4. BULGULAR	72
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇLAR	90
7. KAYNAKÇA	91
8. EKLER	121
9. ÖZGEÇMİŞ	123



IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Katılımcıların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı, VKİ değerleri	72
Tablo 2. Katılımcıların DM süreleri ve HbA1c değerleri	73
Tablo 3. DM Süresinin Gruplar Arası Kıyaslaması	73
Tablo 4. HbA1c Seviyelerinin Gruplar Arası Kıyaslaması	74
Tablo 5. Gruplar Arası Ortalama HDL-LDL-TG-Total kolesterol değerleri	75
Tablo 6. Gruplar Arası Ortalama Fibrinojen ve CRP Değerleri.....	75
Tablo 7. Serum ve Aközde Ortalama YKL-40 Düzeyleri	76
Tablo 8. Serum YKL-40 Düzeylerinin Gruplar Arası İkili Kıyaslaması	77
Tablo 9. Aköz YKL-40 Düzeylerinin Gruplar Arası İkili Kıyaslaması	78
Tablo 10. YKL-40 Düzeylerinde Non-DRP'den NPDR-PDR'ye Geçişte ROC Eğrisi	78
Tablo 11. YKL-40 Düzeylerinde Non-DRP'den NPDR'ye Geçişte ROC Eğrisi	79
Tablo 12. YKL-40 Düzeylerinde NPDR'den PDR'ye Geçişte ROC Eğrisi	79
Tablo 13. DM Süresi ve HbA1c'nin Serum ve Aköz YKL-40 ile Korelasyonu.....	80

V. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Retina Tabakalarının Histolojik Görünümü.....	6
Resim 2. Retina Tabakalarının OCT Görünümü.....	7
Resim 3. Diyabetik Makuler Ödem Patogenezi.....	33



VI. KISALTMALAR LİSTESİ

ADA: American Diabetes Association-Amerikan Diyabet Derneği

AGE: Advanced Glycation End Product-İleri Glikasyon Ürünleri

DAG: Diaçilgliserol

DEX: Deksametazon

DM: Diyabetes Mellitus

DMÖ: Diyabetik Maküler Ödem

DR: Diyabetik Retinopati

DRCR.NET: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network- Diyabetik Retinopati Klinik Çalışma Ağı

DRS: Diabetic Retinopathy Study -Diyabetik Retinopati Çalışması

EAA: Eğri Altında Kalan Alan

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ELM: Eksternal Limitan Membran

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study- Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması

FA: Fluosinolon Asetonid

FAF: Fundus Otofloresans

FDA: Food And Drug Administration- Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FD-OCT: Frekans Alanı OCT

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

GİB: Göz İçi Basıncı

GSH: Glutamil-Sisteinil-Glisin

HIF-1: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör

IL: İnterlökün

İLM: İç Limitan Membran

IFN- γ : İnterferon Gama

IRMA: Retina içi mikrovasküler anomaliler

IVR: İntravitreal Ranibizumab

IVTA: İntravitreal Triamsinolon Asetonid

KRB: Kan Retina Bariyeri

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NPDR: Non Proliferatif Diyabetik Retinopati

NF-KB: Nükleer faktör-B

NO: Nitrik Oksit

NVU: Nörovasküler Ünite

MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

OCT: Optik Koherens Tomografi

OCTA: Optik Koherens Tomografi Anjiografi

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

PEGF: Pigment Epiteli Büyüme Faktörü

PKC: Protein Kinaz C

PKK: Plazma Kallikrein-Kinin

PPV: Pars Plana Vitrektomi

PRP: Panretinal Lazer Fotokoagülasyon

RAGE: Receptor For AGE

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

RPE: Retina Pigment Epiteli

SMK: Santral Makula Kalınlığı

SRT: Seçici Retina Tedavisi

SS-OCT: Swept Source Oct

TA: Triamsinolon Asetonid

TG: Trigliserit

TGF-B: Transforming Growth Factor Beta

VEGF: Vasküler Endotelyel Growth Factor

VEGFR: Vasküler Endotelyal Growth Factor Reseptor

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

WESDR: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

μ: mikron

μm: mikrometre

mg: miligram

mm: milimetre

ms: milisaniye

mW: miliwatt

ns: nanosaniye

nm: nanometre

VII. TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteği sağlayan, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, cerrahi gelişimimde önemli emeği olan değerli hocam tez danışmanım Doç. Dr. Veysel Cankurtaran'a,

Çalışmamın kurgulanma sürecinde yol gösteren ve tavsiyelerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Kemal Tekin'e,

Çalışma sürecine büyük katkıları olan Biyokimya Ana Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sayın Serdar Doğan'a,

Tez çalışmamın istatistik analizini özenle yapan, çalışmamı sonuçlandırmama yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emre Dirican'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Bengi Ece Kurtul, Doç. Dr. Çağrı İlhan, Doç. Dr. Ahmet Elbeyli, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İdil Çakmak 'a,

Berberce uzmanlık eğitimi almaktan keyif duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Her zaman arkamda olduklarını bildiğim, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli anneme, babama, kardeşime ve sevgili eşim Oğuzhan Dilek'e sonsuz ve içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ezgi KASAPOĞLU DİLEK

Hatay-2022

VIII. ÖZET

Amaç: Diyabetik retinopati (DR) patofizyolojisinde, kronik inflamasyon, hipoksi ve iskemi sonucu proinflamatuvar ve anjiyogenik mediatörlerin salınımı önemli rol oynar. Bu mediatörler vasküler endotelyal hücre disfonksiyonu ve proliferasyonu tetikleyerek DR şiddetinin ilerlemesine neden olur. Diyabetes mellitusun (DM) yeni potansiyel biyobelirteci olarak kabul edilen YKL-40 (kitinaz-3 benzeri protein 1), hipoksik, iskemik ve inflamatuvar durumlarda yükselen, endotelyal disfonksiyonda ve anjiyogeneze rol oynadığı gösterilen bir glikoproteindir. Çalışmamızda tip 2 DM hastalarının serum ve aköz örneklerinde YKL-40 miktarlarının tespit edilmesi ve DR şiddetindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza, 23 kişi kontrol, 26 kişi non-DRP, 21 kişi NPDR ve 20 kişi PDR grubunu oluşturan toplam 90 gönüllü dahil edildi. Katılımcıların HbA1c, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, CRP, fibrinojen değerleri ile serum ve ön kamaradaki YKL-40 düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Kontrol grubuna göre, DM hastalarının serum ve aköz YKL-40 seviyeleri daha yüksektir. DR şiddeti ilerledikçe, serum ve aköz YKL-40 düzeyleri artmaktadır. PDR grubunun serum YKL-40 seviyesi, non-DRP grubuna göre daha fazladır ($p=0.047$). Aköz YKL-40 düzeyleri NPDR grubunda, non-DRP grubuna göre daha yüksektir ($p=0.013$). PDR grubunun aköz YKL seviyeleri, NPDR grubu ile kıyaslandığında daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). ROC analizine göre, non-DRP'den NPDR-PDR'ye geçişte aköz YKL-40'ın eşik değeri 484.5 pg/ml'dir (eğri altındaki alan= 0.83; $p<0.001$, %65 duyarlılık ve %88 özgüllük). DM süreleri ile aköz YKL-40 değerleri arasında korelasyon bulunmuştur ($r=,384$ $p=0.001$).

Sonuç: YKL-40, DR şiddetinin ilerlemesinde rol oynayan önemli bir biyobelirteç olabilir. İlerleyen zamanlarda bu biyobelirtece karşı geliştirilecek ajanların DR tedavisinde alternatif olarak kullanılacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: DR; YKL-40; Kitinaz; Vasküler proliferasyon

IX. ABSTRACT

Background and Aim: The release of proinflammatory and angiogenic mediators as a result of chronic inflammation, hypoxia and ischemia plays an important role in the pathophysiology of diabetic retinopathy (DR). These mediators trigger vascular endothelial cell dysfunction and proliferation, leading to progression of DR severity. YKL-40 (chitinase-3-like protein 1), accepted as a new potential biomarker of DM, is a glycoprotein that is elevated in hypoxic ischemic and inflammatory conditions and has been shown to play a role in endothelial dysfunction and angiogenesis. In our study, it was aimed to determine the amount of YKL-40 in serum and aqueous samples of type 2 DM patients and to investigate its effect on DR severity.

Methods: A total of 90 volunteers were included in our study, 23 of whom were in the control group, 26 from the non-DRP group, 21 from the NPDR group, and 20 from the PDR group. HbA1c, HDL, LDL, total cholesterol, triglyceride, CRP, fibrinogen values and serum and anterior chamber YKL-40 levels were studied.

Results: According to the control group, serum and aqueous YKL-40 levels are higher in DM patients. As the severity of DR progresses, serum and aqueous YKL-40 levels increase. The serum YKL-40 level of the PDR group is higher than the non-DRP group ($p=0.047$). Aqueous YKL-40 levels is higher in the NPDR group than in the non-DRP group ($p=0.013$). The aqueous YKL-40 levels of the PDR group were found to be higher when compared to the NPDR group ($p<0.001$). According to the ROC analysis, the threshold value of aqueous YKL-40 in the transition from non-DRP to NPDR-PDR is 484.5 pg/ml (area under the curve= 0.83; $p<0.001$, 65% sensitivity and 88% specificity). A correlation was found between DM durations and aqueous YKL-40 values ($r=.384$ $p=0.001$).

Conclusion: YKL-40 may be an important biomarker that plays a role in the progression of DR severity. In the future, agents to be developed against this biomarker can be used as an alternative in the treatment of DR.

Keywords: DR; YKL-40; Chitinase; Vascular proliferation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM); vücutta insülin hormonunun üretilmediği, az üretildiği veya insülinin etkili bir şekilde kullanılamadığı durumlarda ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun yaptığı bir çalışmaya göre, 2021 yılında tüm dünyada diyabet tanılı 537 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir ve 2045 yılına kadar 783 milyona çıkması beklenmektedir (1). Diyabet, Amerikan Diyabet Derneği'nin yaptığı sınıflamaya göre tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabetes mellitus ve diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri olmak üzere 4 gruba ayrılır (2). Kronik hiperglisemi, birçok organı etkilemekle birlikte, özellikle gözlerin, böbreklerin, sinirlerin, kalbin ve kan damarlarının uzun süreli hasarı, işlev bozukluğu ve yetmezliği ile ilişkilidir (3). İnsülinin 1922 yılında bulunmasıyla ve diğer anti diyabetik ilaçların tedavide kullanılmaya başlamasıyla DM hastalarının yaşam süreleri artmıştır. Bunun sonucu olarak, DM'nin ana komplikasyonlarının görülme sıklığında da bir artış meydana gelmiştir (4). Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler (kardiyovasküler hastalıklar) komplikasyonlar olarak iki sınıfa ayrılır ve diyabetik retinopati (DR) en sık komplikasyonlardan biridir (5).

Diyabetik hastalarda körlük riski diyabetik olmayanlardan 25 kat daha fazladır ve diyabet, çalışan yaş grubu (24-70 yaş) körlüklerinin en önemli nedenidir (6,7). Dünya genelinde 40 yaş üzeri diyabetlilerin % 30'unda DR görülmektedir (8). 2020 yılında Küresel Hastalık Yüğü çalışmasında, 50 yaş ve üstü yetişkinlerde DR'nin orta ve şiddetli görme bozukluğunun beşinci önde gelen nedeni olduğunu belirtilmektedir (9) .

Diyabetik retinopatinin erken tanı ve tedavi endikasyonlarının belirlenmesi için iyi bir klasifikasyonun yapılması zorunludur. Diyabetik Retinopati Erken Tedavi

Çalışması (ETDRS)'nın kullandığı tanımlamalar Amerikan Oftalmoloji Akademisi tarafından yeniden düzenlemiştir (8). Diyabetik retinopati temel olarak non proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir. Ciddi görme kaybına sebep olan lezyonlar PDR evresinde ortaya çıkmaktadır (8).

Diyabetik retinopati oluşma mekanizması çok faktörlüdür. Kronik hipergliseminin sebep olduğu oksidatif stres, vasküler otonöregülasyonun kaybı ve endotel hücre disfonksiyonu ile non perfüze retina alanları oluşur. Retinada hipoksi ve iskemi gelişmesi sonucu diyabetik retinopatinin ilerlemesinde önemli rol oynayan büyüme faktörleri ve proinflamatuvar sitokin sekresyonu artışı meydana gelir. DR oluşmasında, mikrovasküler patolojiler ile birlikte biyokimyasal, nöroglial, immün hücre aktivasyonu ile birbirini etkileyen karışık birçok mekanizmanın sebep olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10). İnflamasyon, son araştırmalarda diyabetik retinopati gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir faktör olarak gösterilmektedir (11). Diyabetin erken aşamalarından itibaren ortaya çıkan kademeli ve kalıcı bir inflamasyon vardır (12). Diyabetik retinada nitrik oksit sentaz (NOS) ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi inflamatuvar mediatörler salınarak retinada inflamasyon, hücre ölümü, hipoksi, iskemi ve neovaskülarizasyon şiddetlenir (13). Hipoksik koşullarda hipoksi ile indüklenen faktör-1 α (HIF1 α) tarafından, anjiyogenez ve vasküler permeabilitede kritik rol oynayan VEGF'in salınımı artar. VEGF ailesi altı alt birimden oluşur ve VEGF-A diyabetik retinopati patogeneğinde rol oynayan en önemli üyedir (14). Diyabetik retinopati tedavisinde lazer fotokoagülasyon, intravitreal steroid ve intravitreal anti-VEGF ajanlar kullanılmaktadır. Günümüzde özellikle VEGF'lerin kan retina bariyeri yıkımında ve anjiyogenezdeki öneminin anlaşılması sonucu, VEGF-A'ya karşı etkinliği olan anti-VEGF ajanlar ile tedavi birinci basamak haline gelmiştir (15). Ancak bu tedaviler uygulanmasına rağmen her hastada kalıcı ve istenen sonuçlara ulaşılamamaktadır. Bu sebeple diyabetik retinopati ilerlemesinde yol gösterecek, hastalığın patogeneğinde etkisi olduğu gözlenen ve güncel tedavilerin gelişmesine olanak sağlayacak yeni biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır.

YKL-40 (Kitinaz 3 benzeri-1 protein), akut ve kronik inflamasyonda ve endotel disfonksiyonunda rol alan bir glikoproteindir (16). Damar düz kas hücrelerinden,

sinoviyal hücrelerden, eklem kondrositlerinden, aktive makrofaj ve nötrofillerden ve kanser hücrelerinden sentezlendiği gösterilmiştir (17). Diferansiyasyonun geç aşamasındaki makrofajlar, YKL-40 için ana kaynaktır (18). Doku yaralanması, doku yeniden şekillenmesi ve fibroziste rol oynar. Endotel tübülogenezini, vasküler düz kas hücre göçünü ve yapışmasını uyararak vasküler endotel hücrelerinin morfolojisini düzenler. Hücre büyümesini ve çoğalmasını uyarır. Metastatik kanser ilerlemesi üzerinde etkisi bulunmaktadır. Astım, KOAH, artritis, sepsis, diyabet, karaciğer fibrozu ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (19). YKL-40'ın, DM'de gözlenen endotelial disfonksiyonda etkili olarak, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda rol oynayan yeni bir molekül olduğu ortaya çıkmıştır (20). Proinflamatuvar etkilerinin yanı sıra anjiyogenik etkilerinin olduğu da belirtilmektedir. Tümör hücrelerinde anjiyogenezi arttırdığı ve VEGF salınımını indüklediği gösterilmiştir (21). 2020 yılında akciğer kanser hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, HIF1 α tarafından indüklenerek YKL-40 ekspresyonunun arttığı ve anjiyogeneze neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca YKL-40'ın VEGF salınımını arttırdığı ve VEGF üzerinden de anjiyogeneze katıldığı belirtilmiştir (22). Oftalmolojide ise anjiyogenez üzerindeki etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 2019'da yapılan bir hayvan deneyinde, in vitro koroidal neovasküler membran oluşturulan farelerde, koroid-RPE tabakasında YKL-40 seviyelerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. YKL-40 ile uyarılan makrofajların, M2 farklılaşmasının indüklendiği ve neovaskülarizasyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca YKL-40'ın VEGF-A ekspresyonunu da arttırarak, KNVM anjiyogenezinde etkili olduğu gösterilmiştir. Anjiyogenezde hem VEGF-A'ya bağımlı hem de bağımsız yolları içerdiği, proinflamatuvar ve proanjiyogenik aktivite ile rol oynadığı belirtilmiştir (23).

Diyabetik retinopatiye sebep olabilen, vücuttaki inflamasyon durumlarında yükselen belirteçlerin tespit edilebilmesi; diyabetik erken tanı ve hastalığın gidişatı hakkında bilgi verebilecek ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Böylelikle yaşam kalitesinin arttırılmasına yardımcı olup, yüksek tedavi maliyetleri ve körlüğe gidişin önüne geçilecektir. Bu zamana kadar, diyabetik retinopati hastalarında, YKL-40 seviyelerinin göz içi sıvılardaki konsantrasyonu ve DR şiddeti ile ilişkisi çalışılmamıştır. Bu çalışma ile katarakt ameliyatı planlanmış diyabetli hasta olgularında ve sağlıklı bireylerde hastalığın gidişatı hakkında bilgi

verebileceğini düşündüğümüz, YKL-40 seviyelerinin, serum ve ön kamara sıvısı (aköz) örneklerinde miktarlarının tespit edilmesi, diyabetik retinopati şiddetindeki etkisinin araştırılması ve ileride bu belirtiye karşı geliştirilecek yeni tedavi stratejilerine yardımcı olunması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina

2.1.1.Retina Embriyolojisi

Retina optik vezikülün distal kısmında nöral ektodermden gelişerek oluşur. Gestasyonun 22. gününde, embriyonik ön beynin (ön nöral tüp) her iki yan yüzeyinde optik sulkuslar oluşur. Optik sulkuslar derinleştikçe ve nöral tüpün kapanmasıyla optik vezikül oluşur. Yüzey ektodermi ve optik veziküller hücre dışı matriks salgılar ve birbirlerine yapışırlar. Optik veziküller, embriyonik gelişime katkıda bulunacak olan nöral krest hücrelerinin göçüne yardımcı olurlar. Optik vezikül zamanla ön beyinden ayrılacak şekilde bir sap geliştirerek gelişimini sürdürür. Dördüncü haftanın sonunda optik veziküller invajine olarak optik çukuru oluşturur. Bu sırada ön beyinden ayrılan sapla arasında embriyolojik fissür oluşur. Bu invajinasyonun başlangıç safhasında primitif oftalmik arterin distal ucu embriyolojik fissürün içine doğru seyir gösterir. Fissür kapanınca arter marjinal zonu, lens vezikülünden ayrılan boşluk tarafından çevrelenmiş olur. Geçici hyaloid arterin intraoküler dalları muhtemelen dördüncü aya kadar gelişen retinanın besin ihtiyacını karşılar. Optik vezikülün optik çukura invajinasyonu asimetriktir ve alt yüzeyde koroid fissürü oluşur. Koroid fissürü aracılığıyla hyaloid arter ve perioküler mezenkim göze ulaşabilir. Optik çukurun dış tabakası retina pigment epitelini (RPE) oluşturacaktır. Optik çukurun iç tabakası retinanın diğer dokuz tabakasını oluşturmak üzere karmaşık bir farklılaşmaya gider. Fotoreseptör tabakayı oluşturacak olan dış retina tabakası en son gelişimini tamamlarken iç retina tabakası gelişimi ilk önce tamamlanır. Müller hücreleri ilk gelişen hücrelerdir. 4. Ayda iç nükleer tabaka oluşur. Makulanın gelişimi 5.ayda başlar

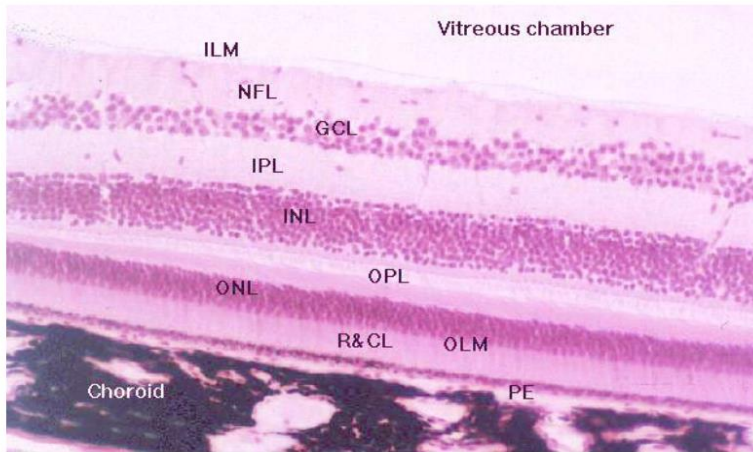
ve en son gelişen bölgedir. Anatomik anlamda makula gelişimi doğum sonrası 6 aya kadar tamamlanacaktır (24,25).

2.1.2. Retina Anatomisi

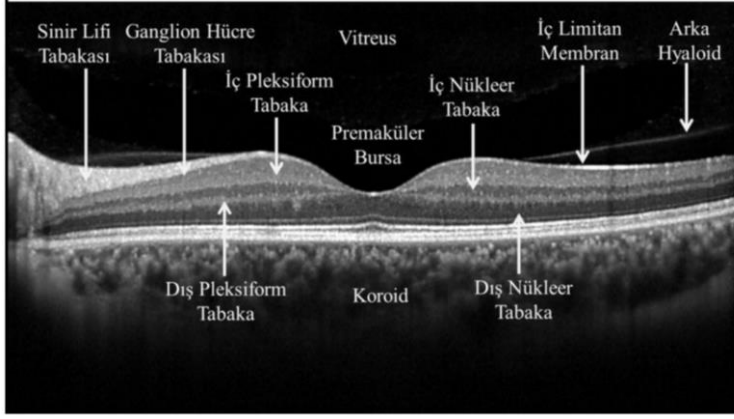
Retina kalınlığı ora serratada 0.1 mm, ekvatorunda 0.2 mm, optik sinir yakınında 0.56 mm olan bir dokudur. İç yüzeyi vitreusa komşudur, dış yüzeyi ise potansiyel bir boşluk ile retina pigment epitelinden ayrılır. Posterior retinada optik sinir başı, sinir lifi tabakası hariç bütün tabakalarının sonlandığı yerdir. Periferde ora serrataya uzanır ve pars plananın non pigmente siliyer epiteli ile devam eder. Retina, pigment epiteline ora serrata ve optik disk başında sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde bağlantısı güçlü değildir (24) .

2.1.2.1. Retina Tabakaları

Retinanın histolojik olarak 10 tabakadan oluştuğu görülür.



Resim 1: Retina Tabakalarının Histolojik Görünümü



Resim 2: Retina Tabakalarının OCT Görünümü

İçten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir:

1-İç limitan membran: Retinanın vitreusa temas eden iç yüzeyidir. Nöral retina ve vitreus arası bir difüzyon bariyeri oluşturmaktadır. Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya yapışıklıklarından oluşup gerçek bir membran değildir (26,27). Optik koherens tomografi (OCT) görüntülemelerinde vitreoretinal ara yüzde hiperreflektif bir çizgi olarak görünür (28).

2-Sinir lifleri tabakası: Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur (24). OCT’de nazal makulada daha kalın olan ve güçlü ışık saçılımı ile hiperreflektif tabaka olarak izlenir (28).

3-Ganglion hücreleri tabakası: Ganglion hücrelerinin nükleuslarından oluşur. Ganglion hücreleri fotoreseptör hücrelerce oluşturulan elektrik sinyallerini beyindeki görme merkezine taşırlar. Optik sinir, ganglion hücre uzantılarının bir araya gelmesinden oluşur. Multipolar hücrelerdir. İnsanda W hücreleri, X hücreleri ve Y hücreleri olarak adlandırılan en az 3 çeşit ganglion hücresi olduğu bilinmektedir. X hücreleri ganglion hücrelerinin %55’ini oluşturmaktadır. Orta hızda ileti yaparlar. Renkli görme mesajlarını taşırlar. W hücreleri %40’ını oluşturmaktadır. Yavaş ileti yaparlar ve karanlıkta görmeyi sağlayan sinyalleri taşır. Y hücreleri %5’ini oluştururlar ve hızlı ileti yaparlar. Görsel uyarandaki hızlı değişimler, hızlı hareket ve ışık şiddetindeki değişmelere ait mesajları taşıyan hücrelerdir (24). Ganglion hücre tabakası OCT’de hiporeflektif bir yapı olarak izlenir (28).

4-İç pleksiform tabaka: Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve sinapslarını içerir.

5-İç nükleer tabaka: Müller, bipolar, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleusları bulunur.

6-Dış pleksiform tabaka: Retinanın ilk sinaptik tabakasıdır. Fotoreseptörlerin sinaptik cisimleri, bipolar ve horizontal hücreler arasındaki sinapsları bulundurulur (26,27). Bipolar hücreler iletiyi vertikal şekilde iç pleksiform tabakaya yönlendirirler. Horizontal hücreler, horizontal olarak hücreler arası bağlantıyı sağlar (24). Makulada basillerin ve konilerin aksonları diğer bölgelere kıyasla daha uzundur, bu sebeple dış pleksiform tabaka kalınlığı diğer bölgelere göre fazla izlenir. Bu bölge Henle tabakası olarak adlandırılırken, hipertansiyon gibi hastalıklarda lipid ve kan ürünlerinin yıldız şeklinde birikimi gözlenir (26,27).

7-Dış nükleer tabaka: Fotoreseptörlerin, koni ve basil çekirdeklerini bulundurur.

8-Dış limitan membran: Nöral retina ile subretinal boşluk arasında bariyerdir. Komşu fotoreseptörlerin iç segmenti ile Müller hücrelerinin bağlantı kavşaklarından meydana gelir (24). Gerçek bir membran olarak kabul edilmez. Dış limitan membranı fotoreseptör hücreler delerek geçmektedirler. Üzerinde çokça fenestrasyon bulunur. Retina periferinde ora serrata bölgesinde, retina pigment epiteli ile bir araya gelir (26,27) .

OCT görüntülemeye nükleer katmanlar düşük ışık saçılım potansiyeline sahip olup hiporeflektif izlenirken, pleksiform katmanlar güçlü ışık saçılım potansiyeline sahiptirler ve hiperreflektif tabakalar halinde izlenirler. Dış limitan membran da hiperreflektif bir çizgi halinde izlenir (28).

9-Fotoreseptör tabaka: Basil (rod) ve kon olmak üzere iki tip fotoreseptör bulunmaktadır. Her bir fotoreseptörün dış ve iç segmenti mevcuttur. Dış segment fotosensiviteden sorumlu iken, iç segment metabolik faaliyetlerin merkezidir. Retina pigment epiteli tarafından depolanan vitamin A, bir dizi biyokimyasal mekanizmalar ile dönüşerek fotoreseptörlerin dış segmentlerindeki pigmentlerle birleşir. Fotoreseptör hücreleri, görünür ışığı, dalga boyuna uygun olarak elektrik enerjisine çevirir. Bu uyarılar retinanın en iç tabakasında yer alan ganglion hücrelerinin aksonları

tarafından oluşturulan optik sinir ile beyindeki görme merkezine ulaştırılır. Fotoresptörlerin dış tabakası ışık uyarılarının alındığı bölgedir. Burada ışığa duyarlı pigmentler olan basillerde rodopsin, konilerde ise koni pigmentleri bulunur. Koni hücrelerinin miktarı yaklaşık 6 milyondur. Işıқта görme, renkli görme ve keskin görmeden sorumludurlar. Koni hücreleri foveada yoğunlaşmıştır. Basiller karanlık görüşünden sorumludur. Gündüz görüşünde etkileri yoktur ve foveada bulunmazlar. Sayıları yaklaşık 120 milyondur (24).

10-Retina pigment epiteli (RPE): Koroid ile nöral retina ile arasında melanin barındıran epitelyal tabakadır (26,27). Fotoresptör metabolizmasında önemli metabolik olaylardan sorumludur.

1. Dış kan-retina bariyerini oluşturarak, koryokapillaristen subretinal aralığa ekstraselüler sıvı geçişini kontrol eder.
2. Apikal uzantılarda melanin granüllerini bulundurur. Dış segmentlerin pigmentle örtülmesini sağlar.
3. Koroidden retinaya oksijen difüzyonunda aktif olarak görev alır.
4. Dış segmentlerin fagositozunu sağlar.
5. Vitamin A deposu görevi görür (24).

Nörosensöriyel retina

Nörosensöriyel retinayı fotoresptör tabaka, ganglion hücreleri, bipolar hücreler amakrin hücreler, horizontal hücreler ve nörogial hücreler benzeri destek hücreleri oluşturmaktadır (26,27).

Bipolar Hücreler: Fotoresptör hücrelerden gelen uyarıları diğer hücrelere iletir. Bir alıcı bir iletici kısımları vardır bu sebeple bipolar olarak adlandırılırlar (24). Radyal yerleşimlidirler. Dış pleksiform tabakada dendritleri koni ve basiller ile, iç pleksiform tabakada aksonları ganglion ve amakrin hücrelerle sinaps yapar (26,29).

Amakrin ve horizontal hücreler: Horizontal hücreler, retinal yüzeye paralel ilerleyen, horizontal iletide görev alan multipolar hücrelerdir. Amakrin hücreler ise , parçalı nükleuslu, çok sitoplazmalı ve bol sayıda dendriti olan aksonsuz hücrelerdir (26,29). İç pleksiform tabakada bipolar hücreler ile bağlantı kurarlar. Amakrin hücreler iletiyi ganglion hücrelerine yönlendirirler. Görme yolunda ilk impuls oluşturan hücrelerdir. Daha önceki hücreler impuls oluşturmazlar. (24).

2.1.2.2. Makula

Retinanın santral bölgesi olarak isimlendirilir. Ganglion hücre tabakasında en az iki nükleus içeren alan olarak belirtilir. Makula, arka kutupta bulunan yaklaşık 5.5 mm'lik alandır. Makula içinde, perifovea, parafovea, fovea, foveola, umbo, foveal avasküler zon olarak adlandırılan önemli noktalar bulunmaktadır.

Fovea: Makula merkezinde yer alan, 1.5 mm çaplı alandır. Sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakaları içermez. Santralde 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden oluşur.

Foveola: Foveanın merkezini oluşturur. Çevresinde avasküler foveola kapillerinin oluşturduğu bir halka bulunur. Foveolada 1. ve 2. nöronlar kenardadır, dış pleksiform tabakadaki lifler sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederek. Bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait uzantılar ile Henle tabakası oluşur.

Umbo: Foveola merkezi olup en keskin görüşü sağlar.

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki alandır. İç retina katmanında 4-6 tabaka ganglion hücre tabakası bulunur.

Perifovea: Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğindeki alandır. Ganglion hücreler tek nükleuslu tabaka halindedir.

Foveal avasküler zon (FAZ): Foveanın içinde ama foveolanın dışında bulunan bölgedir. Çapının kesin uzunluğu kişiden kişiye değişkenlik gösterir ve lokalizasyonu ancak floresein anjiyografiyle net bir şekilde belirlenebilir (24).

2.1.2.3. Perifer Retina

Perifer retina ora serrataya yaklaşıkça incelererek pars plananın non pigmente epiteli ile birleşir. Ora serrata nazalde yaklaşık 0.7 mm, temporalde ise yaklaşık 2 mm genişliğe sahiptir. Ora serrata, nazalde limbusun 6 mm arkasında, temporalde ise 7 mm arkasındadır. Ekvator ora serratanın yaklaşık 6 mm arkasındadır. Ekvatorun yaklaşık 18 mm arkasında ise makula bulunur (24).

2.1.2.4. Retinanın Vasküler Yapısı

Retinal kan dolaşımı, retinal ve koroidal olmak üzere iki ayrı kaynaktan beslenir. Retinanın RPE tabakası, fotoreseptörler, dış nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakaya kadar olan retinanın 1/3 dış kısmını koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, 2/3 iç bölgesini ise oftalmik arterin birinci dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Santral retinal arterin vasküler duvar kalınlığı lamina kribrozayı geçtikten sonra azalır, internal elastik lamina gözlenmez ve retinada izlenen dallanmalar anatomik olarak arteriol olarak adlandırılır. Optik sinir girerek, önce üst ve alt sonra da nazal ve temporal dallar vererek retinaya yayılır. Retinal yüzey boyunca internal limitan membranda ve sinir lifleri tabakasında seyreder (30,31).

Siliyoretinal arter genellikle posterior siliyer arterin direkt dalı olmakla birlikte bazen peripapiller koroidden de çıkabilir. Genellikle optik diskin temporalinden retinaya girerler. Siliyoretinal arterin popülasyoda bulunma oranı %6 ile %25 arasındadır. Boyut, sayı ve dağılımında birçok varyasyonu vardır. Makulanın küçük bir kısmını besleyebildiği gibi, makula dışındaki retinanın geniş bir alanını da besleyebilir (30).

Retinada interarteriyel veya arteriyo-venöz anastomozlar bulunmaz. Bu özellik retinal arteriyel sistemi bir son-arteriyel sistem (end-arteriyel sistem) yapar (30).

Retina arteriyelleri retinal kapiller yatak ile sonlanır. Retina kapillerleri çok sayıda arteriyoler bağlantılar içerir. Kapillerler, retina sinir lifi- ganglion hücre

tabakasında ve iç nükleer tabakada olmak üzere iki katmanda yerleşirler. Fovea ve uzak retina periferinde retina kapillerleri yoktur. Foveanın damarsız alanı 400-500 mikrometre çapındadır. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri sıkı bağlarla birbirine bağlı olup iç kan retina bariyerini oluştururlar (30,31). Endotel hücreleri, vazoaaktif molekülleri salgılayarak retinal kan akımının otoregülasyonunda rol oynarlar. Perisitlerin ve endotel hücrelerinin bazal membranları ortaktır. Bazal membran içinde perisitler dağınık yerleşimlidirler. Retinal damarlardaki perisit oranı, vücudun diğer damarlarından daha fazladır. Diyabetik retinopatide perisitlerin azalmasının, retinopati patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülür. Vazoaaktif maddeler için reseptörler bulunması ve kontraktıl proteinlerin salınımının olması nedeniyle perisitlerin, otoregülasyonda görev aldıkları düşünülmektedir (30,32).

Retinal arteriyollerden gelen kan, retinal kapiller sonrası retinal venüller tarafından alınır. Retinal venüller, önce retinal ven dallarına ve son olarak santral retinal vene drene olur. Santral retinal vende arterin girdiği yerden optik siniri terk eder ve oftalmik vene katılır ya da kavernoöz sinüse direk direne olur. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Merkezi retinada retinal arteriol ve ven dalları yakın komşulukta ilerler. Çaprazlaşma bölgelerinde, arteriyol ve venlerin bazal membranları ortaktır ve damarları saran ortak fibröz kılıf bulunmaktadır (30,31).

Koryopakillaris sempatik sinirlerden gelen otonomik innervasyonun etkisi altındayken; intraretinal damar sistemi, nörovasküler eşleşme olarak bilinen bir fenomenle nöronların metabolik taleplerine yanıt olarak otoregüle edilir. Otoregülasyon , dinamik retinal kan akışı ile nöral retinanın aktivitesiyle uygun olarak oksijen ve besinlerin verilmesini sağlar. Örneğin, ışıktan karanlığa geçiş sırasında retinanın belirli bölgelerindeki ışık uyarımı, o bölgelerdeki damar çapı ve kan akışında dinamik değişikliklere neden olur (10,33) . Oksijen dağılımı retina boyunca değişir ve farklı hücre tiplerinin, farklı tüketim oranları mevcuttur. Örneğin, fotoreseptörlerin çok yüksek oksijen talepleri vardır ve bu nedenle en yüksek oksijenlenme seviyeleri koroidde meydana gelir (10,34).

Bu hassas şekilde dengelenmiş oksijen kaynağının bozulması, diyabetik retinopati de dahil olmak üzere birçok retina patolojisinin gelişiminde anahtar faktördür (10).

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Tanım

Diyabetes Mellitus (DM); hiperglisemi ile karakterize olup, vücutta insülin hormonunun üretilmediği, az üretildiği veya üretilen insülinin etkili bir şekilde kullanılamadığı durumlarda meydana gelen metabolik hastalık grubudur (3).

2.2.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

2021 yılında, Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) Diyabette Tanı ve Sınıflama, Tıbbi Bakım Standartları kılavuzuna göre tanı kriterleri aşağıdaki gibidir.

1. HbA1C $\geq$ %6,5 olması (Yanlış veya gözden kaçan tanıyı önlemek için A1C testi, Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Denemesi testine göre standardize edilmiş bir yöntem kullanılarak yapılmalıdır.)
2. Plazma açlık glukozunun $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) olması. (Açlık, en az 8 saat boyunca kalori alımı olmaması olarak tanımlanır)
3. Bir oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması. (Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan, suda çözünmüş 75 gram glikoza eşdeğer bir glikoz yükü kullanılarak yapılmalıdır.)
4. Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, rastgele bir plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması

Bu dört kriterden birinin bulunması, diyabet hastalığı tanısını koydurmaktadır (2).

Ancak özellikle HbA1C'yi diyabet teşhisi için kullanırken, HbA1C'nin ortalama kan şekeri düzeylerinin dolaylı bir ölçüsü olduğunu bilmek ve hemodiyaliz, hamilelik, HIV tedavisi gibi glisemiden bağımsız olarak hemoglobin glikasyonunu etkileyebilecek diğer faktörleri dikkate almak önemlidir (2,35,36).

2.2.3 Diabetes Mellitus Sınıflaması

ADA 2021 kılavuzuna göre diyabet aşağıdaki genel kategorilere ayrılabilir (2).

1. Tip 1 diyabet (yetişkinliğin latent otoimmün diyabeti dahil olmak üzere genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün β -hücre yıkımı nedeniyle)
2. Tip 2 diyabet (sıklıkla insülin direnci ve yeterli β -hücrelerinden olan insülin sekresyonunun ilerleyici kaybı nedeniyle)
3. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri, örneğin monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (örneğin, glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrası)
4. Gestasyonel diabetes mellitus (gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve gebelikten önce açıkça aşikâr diyabet olmayan diyabet)

2.3. Diyabetik Retinopati

2.3.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi

Diyabetik retinopati (DR) , DM'nin yaygın bir komplikasyonu olup , çalışan yetişkin nüfusta önlenabilir körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (37). 2021 yılında, Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun yaptığı bir çalışmaya göre tüm dünyada diyabet tanılı 537 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir ve 2045 yılına kadar 783 milyona çıkması beklenmektedir (1). 2020 yılında Küresel Hastalık Yüğü çalışmasında, 50 yaş ve üstü yetişkinlerde DR'nin körlüğün ve orta ve şiddetli görme bozukluğunun beşinci önde gelen nedeni olduğunu bulmuştur. Özellikle, diyabetik göz hastalığından kaynaklanan körlüğün yaşa göre standardize edilmiş küresel prevalansı, 1990'dan 2020'ye kadar %14.9 yükselmiştir. 1990 ile 2020 yılları arasında, yetersiz düzeltilmiş kırma kusuru, katarakt, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve glokom ile karşılaştırıldığında, körlüğe sebep olma prevalansı artış gösteren tek hastalık olarak bulunmuştur (9). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, 2020 yılında DR'li toplam yetişkin sayısının, dünya genelinde 103.12 milyon olduğu tahmin edilmektedir. DR'li yetişkin sayısının 2030'da %25.9 artarak 129.84 milyona ve 2045 te ise %55.6 artarak 160.50 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (38). Tip 1 ve tip 2 DM bireylerdeki DR oranları karşılaştırıldığında ise; Tip 1 diyabetli bireylerde Tip 2 DM'ye göre DR ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) bulunma ihtimali daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada, tip 1 DM'li hastaların %77 sinde, Tip 2 DM'li hastaların ise %32 sinde herhangi bir DR bulgusuna rastlanılmıştır. Bununla birlikte, hastalık süresi ne kadar uzun olursa, DR prevalansı o kadar yüksek olur (39). Bir başka çalışmada ise, 20 yıldan uzun süredir Tip 1 diyabeti bulunan bireylerin DR'ye sahip olma olasılığının, 10 yıldan daha az Tip 2 DM ye sahip bireylere göre 2.7 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, Tip 1 DM'li bireylerde, PDR bulundurma olasılıklarının 15 kat daha fazla ve diyabetik makuler ödem (DMÖ) olasılığının ise 5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (40).

Ülkemizde ise DR'nin epidemiyolojisine yönelik yapılmış geniş kapsamlı yayınlar bulunmamaktadır. 2005 yılında diyabetik hastalarda DR sıklığını araştıran bir çalışmada , 2362 hastanın verileri toplanmış ve DR prevalansını %30.5 olduğu bildirilmiştir (4).

2.3.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

2.3.2.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Diyabet süresi ve tipi

Diyabet süresi arttıkça DR insidans oranında artış izlenmektedir. Yapılan en uzun kapsamları çalışmalardan biri olan Wisconsin Epidemiyolojik Çalışması XXII'de (WESDR) Tip 1 DM'li hastalarda DR'nin 25 yıllık kümülatif progresyonu % 83 olarak tespit edilmişken , PDR'nin % 42 bulunmuştur (41). Tip 1 DM olan olgularda, tip 2 DM göre daha sık DR görülmektedir (40). 24 yıllık kümülatif insidansı değerlendiren başka bir çalışmada ise, Tip 1 DM olgularının %90'ında DR ve %10'unda PDR geliştiği belirtilmektedir. Tip 2 DM sahip bireylerde ise tanı anında %20'sinde DR bulunmaktadır ve diyabet süresi ile giderek artan orana sahip olduğu belirtilmiştir (42). Tip 2 diyabetli genç yetişkinlerde diyabetik retinopatinin ilerlemesi ile ilgili 2011-2020 arasında veriler toplanarak yapılan TODAY çalışmasında gençlikte başlayan tip 2 diyabetin, DR'nin ilerlemesi için yüksek bir risk olduğu ortaya konmuştur (43).

Cinsiyet

Yapılan bazı çalışmalar erkeklerde DR prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (41). 1980–2008 yılları arasında 35 çalışmanın verileri toplanarak diyabetik retinopatinin risk faktörlerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise herhangi bir DR veya DMÖ prevalansında fark edilebilir bir cinsiyet farkına rastlanmamıştır (40).

İrk ve etnik köken

2019'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada diyabetik retinopati prevalansının en yüksek Afrika ile Kuzey Amerika ve Karayipler'de ve en düşük Güney ve Orta Amerika'da olduğu tespit edilmiştir (38). Başka bir çalışmada ise DR'nin yaygınlığının, Afro- Amerikalılar arasında en yüksek ve Asyalılar arasında en düşük olduğu bulunmuştur (40) .

Genetik faktörler

DR hastalarında birçok gende polimorfizme rastlanması, patogenezinde genetik faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (44). Aldoz redüktaz, IL-10 , VEGF , IFN-gama , TGF-B gibi çeşitli gen polimorfizmlerinin DR oluşma mekanizmasında rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (44-47).

Puberte ve Gebelik

WESDR çalışmasında, benzer süre boyunca diyabeti olan daha genç yaştakilere kıyasla, 13 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerde DR prevalansının artmış olduğu ve puberte sonrası DR oluşma süresinin kısaldığı bildirilmiştir (48). Gebelikte ise pregestasyonel diyabet varlığı, her iki tip diyabette de DR oluşmasını ve DR'nin progresyonunu artırmaktadır. Gebelikte DR progresyonunda diyabetin tipinin etkili olmasının yanında diyabet süresi, kan şekeri regülasyonu ve hipertansiyon gibi diğer risk faktörleri de önemlidir. Ancak genellikle bu etki uzun sürmez ve gebeliğin sonlanması ile regresyona girer (49,50).

2.3.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Hiperglisemi

Kronik hiperglisemi, diyabetik retinopati oluşumunda en önemli etkenlerden biridir. DR patogenezinde rol oynayan ileri glikasyon son ürünlerinin ve serbest oksijen radikallerinin birikimine neden olan bir dizi biyokimyasal mekanizmaların birinci basamağı kronik hiperglisemidir (10). HbA1c'nin %7 veya daha düşük olması önerilir, ancak DM komplikasyonları açısından yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda %6.5'tan daha düşük bir hedef belirlenebilir. HbA1c'deki artış, diyabetik retinopati ve makula ödemi riskinde artışa neden olur (8). HbA1c düzeyinde %1 azalma %40 oranında azalmış retinopati riskine eşittir, tersine %1'lik artış ise; %25 oranında görmeyi tehdit eden retinopatiye ilerlemeye, lazer tedavisi ihtiyacında %25 artışa, körlük riskinde %15 yükselmeye neden olur (37). Yapılan geniş kapsamlı bir

çalışmada HbA1c seviyesi <%7 olanlarda, %18 oranında DR gözlenirken; >%9 olanlarda ise %51.2 oranında DR gözlenmiştir (40). TODAY çalışmasına göre , hastaların 10 yıllık takiplerinde HbA1c düzeyindeki 1 birimlik artış retinopati progresyonu olasılığını 2.3 kat arttırmıştır (43).

Hipertansiyon

Hipertansiyonun DR progresyonunu arttırıcı etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sistolik kan basıncının 10 mm Hg azalması retinopati progresyonu riskinde ve lazer tedavisi ihtiyacında %35 azalmaya ve görme kaybı oranında %50 düşüşe eşittir (37). Yapılan bir çalışmada kan basıncı < 140/90 mm Hg olan bireylerde DR sıklığı %30.8, >140/90 olan bireylerde ise %39.6 bulunmuştur (40).

Hiperlipidemi

Serum lipid seviyelerinin yükselmesi, özellikle kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) artmış seviyesi, DR için bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve retinal sert eksudaların ve diyabetik maküler ödemin gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (51).

Lipid düşürücü ajanların diyabetik hastalarda kullanımı, retinopatinin ilerlemesini yavaşlatma üzerinde olumlu bir etki göstermiştir. 13 454 hasta katılımlı, 2018 yılında yayımlanan bir meta-analizde, lipid düşürücü ajanların, diyabetik retinopati progresyonu üzerinde koruyucu bir etki gösterdiği ve diyabetik maküler ödem geliştirme riskinde bir azalma olduğu öne sürülmüştür (52).

Diyabetli hastalarda, LDL kolesterolün <100 mg/dl , trigliserit değerlerinin <150 mg/dl ve HDL değerinin erkeklerde >40 mg/dl, kadınlarda >50 mg/dl olmasının, diyabetin progresyonunu yavaşlatmak açısından önemli olduğu gösterilmiştir (53).

Sigara

Sigara kullanımının diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca, sigara kullanımı trombosit agregasyonu ve vazokonstrüksiyona yol açarak doku hipoksisi ile retinopati gelişmesini arttırabilmektedir (54).

Obezite

Obezite diyabet gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Diyabetik bireylerde ise diyabetik retinopati olasılığını arttırmaktadır. Vücut kitle

indeksi (VKİ) ile retinopati prevalansının incelendiği bir çalışmada , DR gelişme olasılığının glukoz değerinden bağımsız olarak, VKİ ile pozitif olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (55). Bir başka çalışmada, DM olan 501 hasta incelenmiş olup, VKİ > 30 kg/m² üzerinde olmasının, cinsiyet fark etmeksizin kardiyovasküler hastalık ve retinopatinin önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir.(56)

Egzersiz

Düzenli fiziksel aktivite, glisemik kontrol, insülin duyarlılığı, kan basıncı, lipid profili ve endotelial fonksiyon üzerindeki yararlı etkileri yoluyla diyabet komplikasyonlarını önleyebilir. İnsanların egzersiz yoğunluk ve frekansları ile retinopati gelişimi arasındaki ilişki araştırılmış, haftalık fiziksel aktivite zamanı arttıkça proliferatif DR gelişim riskinin azaldığı saptanmıştır (57).

2.3.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi

Diyabetik retinopatiye yol açan birçok kompleks mekanizma tanımlanmıştır. Birbiri ile ilişkili olan bu mekanizmaların anlaşılması, patolojiye yönelik gelişen tedavi seçeneklerinin artmasına fayda sağlamaktadır.

2.3.3.1 Biyokimyasal yollar- Oksidatif stres

Diyabetik ortama uzun süre maruz kalmak, DR patolojisine katkıda bulunan birbirine bağlı bir dizi biyokimyasal yolun aktivasyonuna yol açar. DR'nin patogenezinde yer alan anahtar yollar, artan glikoz akışı ile beraber; poliol ve heksozamin yollarının uyarılmasının artmasını, protein kinaz C'nin (PKC) ve plazma kallikrein-kinin (PKK) yolunun aşırı aktivasyonunu ve ileri glikasyon son ürünlerinin birikimini içerir (58).

Oksidatif stres , hipergliseminin neden olduğu mitokondriyal aşırı süperoksit üretiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve tüm bu yolları birbirine bağlayan altta yatan etken olarak kabul edilmiştir (59).

Glikasyon son ürünleri ile reaktif oksijen radikalleri üretimi

Hiperglisemi nedeniyle, glukozun makromoleküllere enzimatik olmayan bağlanması (proteinlerdeki amino asitler, lipidler ve nükleik asitler) meydana gelir ve bu da ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE: Advanced glycation end product) oluşumuna yol açar. İleri glikasyon ürünleri, retina işlevselliğini etkileyen makrofajlar ve vasküler endotelial ve vasküler düz hücreler gibi farklı hücre tiplerinde reseptörlerine (RAGE: Receptor for AGE) bağlanır (60).

Uzun süreli AGE'lere maruz kalmanın geri dönüşü olmayan doku hasarına neden olmasına yönelik üç etki mekanizması tanımlanmıştır. Birincisi, AGE birikiminin sebep olduğu, hücre dışı matriks yapısal proteinleri üzerindeki modifikasyonlar nedeniyle damar elastikiyetinde azalma ve hücre geçirgenliğinde değişme; ikincisi, hücre fonksiyon bozukluklarına sebep olan Nükleer faktör-B (NF-KB) 'nin translokasyonunu indükleyen, mitojenle aktive olan protein kinazların aktivasyonu gibi (MAPK) farklı AGE/RAGE hücrel sinyal yollarının aktivasyonu; üçüncüsü, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde artışa sebep olan, hücre içi proteinlerin ve lipidlerin glikasyonudur (61) .

AGE üretiminin artması nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH) aktivasyonunu sağlar. NADPH azalması glutatyonun (L- γ -glutamil-L-sisteinil-glisin (GSH)) mevcudiyetini azaltır (62). GSH, ökaryotik hücrelerde en çok bulunan antioksidandır. Serbest radikallere karşı korunma, DNA sentezi ve hücre proliferasyonu gibi önemli hücrel işlevlere sahiptir. Retinada GSH, retinanın günlük olarak maruz kaldığı oksidatif stresin azaltılmasında kritik bir koruyucu rol oynar (62,63).

AGE'ler, ATP üretimini bozarak, oksidatif stresi artırarak ve anti-anjiyogenik ve anti-inflamatuar genlerin ekspresyonunu modüle edip, hücrel metabolizmayı ciddi şekilde etkiler (61). Reaktif oksijen türlerinin artışına ve diyabetik retinopatinin en erken bulgusu olan perisit apoptozuna neden olur (64) .

Poliol yolu ile reaktif oksijen radikalleri üretimi

Normal koşullar altında, glikoz, glikolitik yoldan metabolize edilir. Bununla birlikte, hiperglisemi durumunda poliol yolu aktive edilir ve glikoz aldoz redüktaz enzimi ile önce sorbitole indirgenir, daha sonra sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüşür. Fruktoz oluşumu sorbitol oluşumundan daha yavaş olduğu için ortamda sorbitol birikir. Diyabette poliol yolu aktivasyonu, iki mekanizma yoluyla oksidatif stres üretebilir. Birincisi, sorbitol üretimi sürecinde, aldoz redüktaz kofaktör NADPH'yi tüketir. NADPH aynı zamanda kritik bir hücre içi antioksidan olan indirgenmiş glutatyonun yenilenmesi için temel kofaktördür. Poliol yolu, indirgenmiş glutatyon miktarını azaltarak hücre içi oksidatif strese duyarlılığı artırır (62). İkinci olarak, poliol yolu ile sorbitolden sentezlenen fruktoz, fruktoz-3-fosfata fosforile edilir ve bu da, AGE'lerin oluşumuna katkıda bulunabilen bir glikosilleştirici madde olan 3-deoksiglukozona parçalanır (65).

Protein Kinaz C (PKC) aktivasyonu ile reaktif oksijen radikalleri üretimi

PKC, çoklu izoformları olan bir cAMP bağımlı protein kinaz ailesidir. Hücre içindeki hiperglisemi, protein kinazın klasik izoformları için kritik bir aktive edici kofaktör olan diasilgliserol (DAG) adı verilen bir molekülün sentezini arttırır. PKC, DAG indüksiyonu yoluyla arttığından NADPH oksidazı aktive ederek ROS artışına sebep olur ve retinal kılcal damarların hasarına katkıda bulunur. Bunun yanı sıra PKC artışının hücre hasarını arttırıcı farklı etkileri de bulunmaktadır.

1. PKC'nin aktifleşmesi ile vazodilatör endotelial nitrik oksit (NO) sentaz azalır, vazokonstriktör endotelin-1 artar. Kan akım anormalliklerine sebep olur.
2. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 artarak vasküler oklüzyonlara neden olur.
3. VEGF artışı ile vasküler permeabilite ve anjiyogenez tetiklenir.
4. TGF B artışı, fibronektin ve kolajen artışı ile kapiller oklüzyonlar meydana gelir.
5. NFK- B artışı ile proinflamatuvar gen ekspresyonuna neden olur (59,66).

Heksozamin yolu aktivitesi ile reaktif oksijen radikalleri üretimi

Hücre içinde glikoz yüksek olduğunda, bu glikozun çoğu glikoliz yoluyla metabolize edilir. Önce glikoz-6 fosfata, sonra fruktoz-6 fosfata gider ve ardından glikolitik yolun geri kalanı boyunca devam eder. Bununla birlikte, bu fruktoz-6-

fosfatın bir kısmı, GFAT (glutamin:fruktoz-6 fosfat amidotransferaz) isimli bir enzimin fruktoz-6 fosfatı, glukozamin-6 fosfata dönüştürdüğü bir sinyal yoluna yönlendirilir. Glukozamin-6-fosfat ise glikoproteinlerin, glikolipitlerin, proteoglikanların ve glikozaminoglikanların öncüsü olan üridin-5-difosfat-N-asetilglukozamine dönüştürülür (59) .

Poliol yoluna benzer şekilde miktarı artan glukozamin-6-fosfatın, glukoz-6-fosfat dehidrojenazı inhibe ettiği ve NADPH'ye bağlı GSH üretimini, oksijen radikalleri birikimine yol açacak şekilde azalttığı gösterilmiştir (59,67).

2.3.3.2 Mikrovasküler Patoloji

Diyabette hipergliseminin her hücreye etki ettiği bilinmektedir ancak her hücreye zarar vermeyip diyabetik komplikasyonlara dahil olan birkaç hücre tipinde hasar meydana gelmektedir. Bu durumun sebebi olarak çoğu hücrenin, hiperglisemiye maruz kaldıklarında, hücre içinde glikoz taşınmasını azaltabilmeleridir. Böylece iç glikoz konsantrasyonları sabit kalır. Buna karşılık, hiperglisemiden zarar gören hücreler, bunu verimli bir şekilde yapamayan hücrelerdir. Böylece diyabet, hipergliseminin bir sonucu olarak glikoz taşıma hızı hızla düşmeyen endotel hücreleri ve düz kas hücreleri hücreler gibi hücrelere seçici olarak zarar vererek ,hücre içinde yüksek glikoz oluşmasına neden olur (59,68).

Diyabetin başlarında, vasküler otheregölasyonun kaybı, iç retinanın besin ve oksijen yoksunluğuna yol açabilir (69). Erken DR'de gözlenen ilk değışikliklerden birinin retinal hipoperfüzyon olduğı gösterilmiştir (70). Bu durum kapiller hücrelerinin apoptozunun hızlanmasına neden olur. Perisit kaybı diyabetik retinopatinin en erken bulgusudur. Perisitlerin ölümünün altında yatan mekanizmalar için oksidatif stres, poliöl yolu akışı, PKC aktivasyonu ve ileri AGE'lerin birikmesi gibi bir dizi yol tanımlanmıştır (59). Perisit ölümü ve ardından kapiller endotel hücrelerin zayıflaması, kan retina bariyerinde bozulmaya, klinik olarak ilk bulgu olarak saptanan mikroanevrizmalara neden olur ve mikroanevrizmalar sıklıkla non perfüzyon alanları ile ilişkili alanlarda görülür (32) .

Ayrıca perisitler, transkripsiyon faktörü aracılığıyla anjiyopietin 2 ve VEGF'in endotelial ekspresyonunu kontrol eder. Perisit kaybı VEGF sinyalini önemli ölçüde arttırmaktadır. Perisitlerin kaybı retina damar sistemini VEGF-A sinyaline oldukça duyarlı hale getirir (71).

Retinal vasküler bazal membran kalınlaşması diyabette erken dönemde oluşur ve hipergliseminin aracılık ettiği hücre dışı matris proteinleri , fibronektin ve kolajen üretimindeki artışlarla ilişkilidir. Kılcal damar bazal membran kalınlaşması, endotelin-perisit iletişiminin bozulmasına ve fonksiyon kaybına katkıda bulunur (72).

Erken evrelerde hipoperfüzyon, düşük dereceli, kronik bir enflamasyona katkıda bulunur ve ilerleyici, geri dönüşü olmayan bir iskemik hipoksi gelişimine neden olur. Doku hipoksisi retinal vazodilatasyona ve retinal kan akışının artmasına neden olur, bu da diyabetik retinopati sırasında yukarıda bahsedilen hipoperfüzyondan hiperperfüzyona geçişin, muhtemelen hipoksi ile bağlantılı olduğunu gösterir. Retinal hipoksi belirli bir eşiğe ulaştığında, diyabetin doğrudan vazokonstriktif etkilerini geçersiz kılabileceği ve böylece retinal hiperperfüzyona geçişi başlatabileceği tahmin edilebilir (70). Diyabetik retinopati ilerledikçe, hipoperfüzyondan hiperperfüzyona bir geçiş olur ve diyabetik retinopati ile ilişkilidir (70,73).

2.3.3.3 Lökostaz-İnflamasyon

İnflamasyon, diabetes mellitusta patojenik süreçlerin merkezinde yer alır. İnflamasyon, bulaşıcı (viral) ve/veya otoimmün süreçlerin hastalığı başlattığı Tip 1 diyabette birincil olaydır. Buna karşılık kronik inflamasyon Tip 2 diyabette, insülin direncinin artması ve bozulmuş glukoz metabolizmasının devamı olarak kabul edilir. DR'de inflamasyonun birincil rolü olduğuna dair ikna edici kanıtlar, dolaşımdaki lökositlerin aktivasyon durumuna dayanmaktadır (74).

Diyabetin başlangıcından sonra, haftalar içinde meydana gelen iyi tanımlanmış bir fenomen, lökositlerin endotelial plazma membranına güçlü bir şekilde yapıştığı ve kapiller oklüzyona yol açtığı retinal kapiller lökostazdır. Diyabet sırasında retinal kan

akışındaki erken düşüşün endotelial-lökosit etkileşimlerini teşvik ettiği ve lökostatın artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (75). Ayrıca hipergliseminin kendisinin inflamatuvar süreci başlatması, proinflamatuvar maddelerin salınımı (IL-1, kemokinler, CRP, sitokinler) da lökosit aktivasyonunu tetikleyen diğer mekanizmadır. Sistemik inflamasyonun lökosit aktivasyonunu arttırması ve aktive lökositlerin de sistemik inflamasyonu arttırma mekanizması karşılıklıdır (74). Bu durumda lökositler kılcal damarlardan geçemezler ve kılcal damarların dar lümenine yerleşebilirler. Bu, etkilenen kılcal damarın tıkanmasına, retinanın o bölgesindeki kan akışının azalmasına ve lokal doku iskemisine neden olur (75). Kılcal non-perfüzyon/reperfüzyon sağlıklı retinada da meydana gelir ve aslında retina sağlığı için gerekli olan dinamik bir vasküler yeniden şekillenme sürecidir (76). DR'de bu süreç duraklar ve intravasküler lökosit arresti daha sık ve uzar ve bazen geri döndürülemez hale gelir, kılcal tıkanıklık, vasküler sızıntı, retinal iske mi ve hipoksi sonunda NPDR ve PDR'nin daha sonraki ikincil değişikliklerine yol açar .Erken aşamalarda, yeniden şekillenme ve reperfüzyon mümkündür, ancak zamanla hasta vasküler sistem, sürekli dolaşan yapışkan lökosit barajıyla baş edemez (74) .

Lökositler, hücreler arası adezyon molekülleri (ICAM, VCAM, PECAM) aracılığıyla kendilerini aktif olarak endotelial hücrelere bağlarlar. Erken diyabette bu adezyon moleküllerinin ekspresyon seviyeleri artar ve lökosit artışları ile korelasyon gösterir (77). Daha ileri çalışmalar, dolaşımdaki yapışma moleküllerinin artan seviyelerinin sadece diyabette meydana gelmediğini, aynı zamanda DR'nin şiddeti ile korele olduğunu bulmuştur (78). Ek olarak , artan adezyon molekülleri seviyelerinin genellikle diyabetin başlangıcı ile eş zamanlı olarak mevcut olduğu ve HbA1c seviyesi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiş olup , bu moleküller endotel hücre hasarının ölçüleri olarak kabul edilmiştir (79).

Lökositlerle, DR patogeneğinde önemli rol oynayan VEGF artışı da ilişkilendirilmiştir. Bu durum, VEGF'in lökositoya bağlı kapiller oklüzyon nedenli hipoksiye sekonder artabileceği gibi, lökositlerce salınan VEGF ile de açıklanabilir (80).

2.3.3.4 Sitokinler

Yapılan çalışmalar diyabetik hastalarda, Nitrik oksit sentaz ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ayrıca vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), pigment epiteli büyüme faktörü (PEGF) gibi büyüme faktörlerinin arttığını, bu sitokin ve büyüme faktörlerinin retinada hasarında ve diyabetik makuler ödem patogeneğinde önemli rol oynadıklarını göstermiştir (13,81-83)

Hiperglisemi; retina fizyolojisini etkileyen ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikmesine ve poliol,heksozamin ve protein kinaz C (PKC) yollarının aktifleşmesi ile artan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine sebep olur(58). AGE ve AGE reseptörü (RAGE) arasındaki etkileşimler, özellikle sağlıklı retinada fagositoz ve düşük dereceli inflamasyonun kontrolü yoluyla, retinadaki doku homeostazının dengesine yardımcı olan mikroglialardaki ve müller hücrelerindeki proinflamatuvar fenotipi indükler, bu da inflamatuvar sitokinlerin ve anjiogenik faktörlerin sekresyonunun artmasıyla sonuçlanır. Proinflamatuvar moleküllerin aşırı salınımı zararlıdır ve hastalık patolojisini kötüleştirir. Nöroinflamasyona ve vasküler hücre disfonksiyonuna, kan retina bariyerinin bozulmasına, vasküler geçirgenliğin ve neovaskülarizasyonun artmasına sebep olarak, DR patolojisinin kötüleşmesine yol açan kronik inflamasyona neden olur (82,83).

En çok çalışması yapılan proinflamatuvar mediatörleri kısaca özetleyecek olursak;

TNF- α : TNF- α , aktive makrofajlardan ve T hücrelerinden salınır. İnsülin reseptör substratı-1'in fosforilasyonunu değiştirerek ve insülin sinyalleme kaskadına müdahale ederek insülin direnci ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Retinal vasküler sistemde, lökostatı indükleyerek, kronik enflamasyona neden olur. Ayrıca retina nöronlarında ve endotel hücrelerinde apoptozun bir aracısıdır (84). TNF- α , tek tek retinal endotel hücreleri arasındaki ve ayrıca RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları gevşeterek KRB'nin bozulmasına neden olur. Lökositlerin endotelyuma geri dönüşümsüz yapışmasını destekler ve ROS üretimini artırır (85). Aynı zamanda neovaskülarizasyon, anjiyogenezis ve vazomotor reaksiyonlarda da önemli bir rol oynar (86).

IL-1: IL-1, otoimmün hastalık, nörodejenerasyon ve metabolik hastalıklar sırasında başlıca kan miyeloid hücreleri, patojenik lenfositler, mikroglialar ve astrositler tarafından üretilen indüklenebilir bir sitokindir. Yüksek IL-1 seviyeleri, insülin direnci ve hiperglisemiye arttırarak diyabete ve diyabetle ilişkili düşük dereceli sistemik inflamatuvar reaksiyonlara katkıda bulunur. Endotel hücreleri üzerindeki IL-1 reseptörlerine etkili olarak endotel disfonksiyonuna, diyabetik retinadaki nöroinflamasyona, retina ganglion hücrelerinin ölümüne yol açar ve vasküler dejenerasyona katkıda bulunarak proliferatif DR için zemin hazırlar (87).

IL-6: Hücreler arası boşluk bağlantılarını oluşturan ve endotel hücrelerinin geçirgenliğini artıran aktin filamentlerini yeniden düzenler (88). IL-6, akut faz reaktanlarının ve matris metalloproteinaz 9'un sentezi ve salınımı, gözyaşı üretimi, apoptozunun azalması, Th17'nin indüklenmiş farklılaşması gibi çoklu süreçlerin indüklenmesinde rol oynar. Yüksek IL-6 düzeylerinin, PDR ve DM'de proinflamatuvar ve anjiyogenik bir faktör olarak rol aldığı ve IL-6 seviyelerinin PDR ile korale olduğu gösterilmiştir (89).

IL-8: Güçlü bir kemoatraktan olan interlökin-8, hem nötrofilleri hem de T hücrelerini aktive ederek bir inflamatuvar yanıtı destekler. Hem hipoksi hem de oksidatif stres, vasküler endotel hücrelerinin IL-8 üretmesine neden olur. IL-8 ekspresyonunun hipoksi ile indüklenmesine nükleer faktör kappa B (NF-kB) aracılık eder (90,91). IL-8, in vitro ve in vivo olarak anjiyogenezi indükleyebilir ve DR dahil oküler vasküler hastalığı olan hastaların vitreuslarında yüksek seviyeleri bulunmuştur (92). Son yıllardaki çalışmalar, yüksek vitreus IL-8 seviyelerinin retinal iskemi seviyeleri ve PDR'li hastalarda büyük damarların artan gliotik obliterasyon derecesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (93).

Nitrik Oksit: Nitrik oksit (NO), retinada değişken derecelerde ifade edilen üç nitrik oksit sentaz (NOS) izoformu tarafından üretilir: Endotelial (eNOS), nöronal (nNOS) ve indüklenebilir (iNOS)

Fizyolojik düzeyler altında, endotelial NO vazodilatasyona, kan akışının artmasına, vasküler direncin azalmasına, trombosit agregasyonunun ve adezyonunun inhibisyonuna, lökosit adezyonunun ve göçünün inhibisyonuna ve düz kas proliferasyonunun azalmasına neden olur. nNOS'tan türetilen NO, ışık/karanlık

adaptasyonu gibi nöral aktivitelerde bir nöromodülatör veya nörotransmitter olarak görev yaparken, iNOS tarafından üretilen NO, immün reaksiyonları düzenler. eNOS ve nNOS kurucu enzimlerdir, iNOS ekspresyonu ise proinflatuar uyaranlar tarafından indüklenebilir. Hiperglisemi ve diğer stres uyaranları, aşırı miktarda NO ile hızla reaksiyona girerek güçlü oksidan peroksinitrit üreten süperoksit oluşumunu tetikler. Patolojik koşullar altında, eNOS ve nNOS kaynaklı NO'nun bozulması veya iNOS tarafından aşırı NO üretimi, hücre canlılığının azalması, hücre ölümünün artması, lökostat, vasküler geçirgenlik artışı ve nörodejenerasyon gibi retina hasarlarına yol açabilir (94). Yüksek seviyelerde NO, antioksidan savunmasında azalmaya neden olup, proteinlerin inaktivasyonu, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı ile doku hasarına yol açan ve hücre ölümü sonuçlanan bir dizi olaylar serisini başlatır. Retina reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin etkisine karşı hassastır (95).

Yapılan çalışmalarda , artan plazma NO seviyeleri ile DR şiddeti arasında bağlantı saptanmış olup bu durumun artmış NO ve azalmış glutatyon düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (96). Başka bir çalışmada ise iNOS tarafından üretilen yüksek konsantrasyonlarda NO'nun, DR'de meydana gelen nörotoksisite ve anjiyogeneze katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (97).

2.3.3.5.VEGF

VEGF ekspresyonu, hipoksi ile indüklenen faktör-1 α (HIF1 α) tarafından düzenlenir. Hipoksik koşullarda, HIF1 α seviyeleri artar, bu da proanjiyogenik faktörler üreten genlerin aktivasyonuna sebep olur. Hipoksi sonucu VEGF, Müller hücreleri , lenf düğümleri, glial hücreler, retinal pigment epiteli, endotelial hücreler ve perisitler dahil olmak üzere çeşitli retinal hücreler tarafından üretilir (14). Ayrıca inflamasyona sekonder, lökositlerce VEGF salınımı da bilinmektedir (80).

VEGF ailesi altı alt birimden oluşan, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktöründen oluşmaktadır. VEGF-A, oküler anjiyogeneze ve vasküler permeabilitede en kritik öneme sahiptir. VEGF-A'nın 9 adet

izoformu mevcuttur. VEGF-A165 oküler patolojide rol oynayan en önemli izoformudur. VEGF'in iki adet tirozin kinaz reseptörü bulunmaktadır. Bunlar VEGFR-1 ve VEGFR-2 olarak adlandırılır. VEGF-A'nın mitojenik, anjiyogenik ve vasküler permeabilite etkisini gösterdiği ana reseptör VEGFR-2'dir (14,98).

VEGF ile vasküler endotelin hücrelerin geçirgenliği, endotel hücrelerinin proliferasyonu ve anjiyogenezis arttırılır. VEGF, hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda rol oynayan zonula okludens-1 ve okludin gibi proteinlerin fosforilasyonundaki artışa sebep olarak, sitoplazmik aktin filamentlerinin düzenlenmesindeki değişikliklere neden olur. Böylece VEGF, KRB 'nin bozulmasına yol açarak makula ödeminde rol oynar(14,99).

VEGFR-2 seviyesinin, çeşitli inflamatuvar faktörlerin seviyeleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (100). Bu faktörler ve sitokinler, lökositlerin kemotaksisini indükler ve inflamatuvar hücrelerin vasküler endotelyuma yapışmasını teşvik ederek vasküler geçirgenliğin daha da artmasına neden olur. Makula ödemi, VEGF'nin vasküler endotelial hücreler, monositler ve makrofajlar üzerindeki reseptörlerine bağlanmasıyla desteklenir. Hem VEGFR-1 hem de VEGFR-2'nin inflamatuvar yanıt sırasında vasküler geçirgenliği etkileyebileceği gösterilmiştir. Çünkü VEGF, reseptörleri aracılığıyla inflamatuvar hücreler için kemotaktik bir faktör olarak hareket eder. Bu bulgular vasküler geçirgenliği artırmanın yanı sıra, VEGF'in inflamasyonu da teşvik ettiğini göstermektedir. Artan inflamasyona sekonder, VEGF salınımı daha da artar ve makuler ödemin patofizyolojisi VEGF yolağı üzerinden bir döngüye girmiş olur (14,101).

2.3.3.6 Nöronal mekanizma

Diyabetik retinopatinin temelinde mikrovasküler olayların yanı sıra nörodejenerasyonun da önemli bir rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (102). ADA yakın zamanda, diyabetik retinopatiyi, retinadaki çoklu hücre tipleri

arasındaki ilişkinin ilerleyici bozulmasını içeren, dokuya özgü nörovasküler bir komplikasyon olarak tanımlamıştır (103).

Nörovasküler ünitenin (NVÜ) bileşenleri, çeşitli nöral hücre tipleri (ganglion hücreleri, amakrin hücreleri, horizontal ve bipolar hücreler), glia (Müller hücreleri ve astrositler), bağışıklık hücreleri (mikroglia ve perivasküler makrofajlar) ve vasküler hücrelerdir (endotelial hücreler ve perisitler)(104) . Nörovasküler ünitenin tüm bileşen hücreleri yakın iletişim içindedir ve metabolik taleplere yanıt olarak kan akışını dinamik olarak düzenlerken iç kan-retina bariyerinin bütünlüğünü korur. NVÜ'nün bozulması, diyabetik retinopatinin patogeneğinde önemli bir olaydır (105).

Nöroglial ve mikrovasküler disfonksiyonun birbirine bağlı olduğu , nöral hücrelerdeki disfonksiyonun KRB'nin parçalanmasına katkıda bulunduğu ve bunun da vasküler disfonksiyonu sürdüren inflamatuvar ve oksidatif bir ortamı teşvik edip, diyabetik retinopati gelişimi için önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (105).

Reaktif gliosis, azalmış retina nöron fonksiyonu ve nöral hücre apoptozunu içeren nöroglial dejenerasyonun, aşikar mikroanjiyopatiden önce meydana geldiği , diyabetik retinopatinin deneysel modellerinde ve diyabetik donörlerin retinasında gözlemlenmiştir (106,107). Yapılan çalışmalar nörodejenerasyonun, diyabetik retinopati patogeneğinde mikrovasküler anormalliklerin gelişimi ile bağlantılı olabilecek erken bir olay olduğunu açıkça göstermektedir (58).

NVÜ'nün astrositleri ve Müller hücreleri, retinal kan akışı ile nöral parankimde sıvı dengesini düzenleyerek KRB için kritik bir homeostatik rol oynarlar. Spesifik olarak, Müller hücreleri, glial fibril asidik proteinin ekspresyonu ile fark edilebilen reaktif gliozise maruz kalabilir. Sağlıklı bireylerde Müller hücreleri bu proteini eksprese etmez. Gliosis, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonu ve KRB işlev bozukluğu ile sonuçlanır (82).

Sağlıklı durumlarda, mikroglialar, nörotransmitterler ile nöronlar ve diğer hücrelerle moleküler bağlantılar kurar ve bu bağlantılar aracılığıyla, nöronal ağların korunmasına ve hücre parçalarının fagositoz yoluyla çıkarılmasına katılırlar. Bununla birlikte, hiperglisemi ve yol açtığı oksidatif mekanizma, mikrogliaları aşırı reaktif hale

getirir. Reaktif mikroglialar proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı ile kronik inflamasyona ve kan retina bariyerinin bozulmasına sebep olurlar (83).

Çok sayıda çalışma erken nöronal apoptoz ve görsel sinyaldeki değişiklikleri tanımlamıştır. Optik sinirin retinal ganglion hücreleri diğer retina hücrelerinden daha yüksek bir oranda apoptoza uğrar (107). Bu değişiklikler, bozulmuş kontrast duyarlılığı ve renkli görme dahil olmak üzere görme kalitesinde subjektif bir düşüşle ilişkilidir (108).

Bu hücrelerdeki değişikliklere ek olarak, son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetin neden olduğu oksidatif stresin endotel hücreleri dışında fotoreseptörlerden de kaynaklandığını belirlemiştir. Fotoreseptör kaynaklı oksidatif stres, yaygın olarak DR'nin önemli bir patojenik mekanizması olarak kabul edilen ve diyabetik retinada vasküler disfonksiyona katkıda bulunan inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu inflamasyonu proinflamatuvar proteinler üreterek , lökositlerde ve endotelde TNF-a üretimini uyaran inflamatuvar araçlar salgılayarak ve endotel hücrelerinin lökosit aracılı öldürülmesine katkıda bulunarak gerçekleştirir (109).

2.3.4. Diyabetik Retinopatinin Klinik Bulguları ve Sınıflaması

Diyabetik retinopatinin erken klinik özellikleri arasında mikroanevrizmalar , nokta ve leke şeklinde retinal kanamalar, sert eksudalar, pamuk yünü lekeleri ve retina içi mikrovasküler anomaliler (IRMA) bulunmaktadır. Mikroanevrizmalar ve nokta kanamalar fundusta küçük lezyonlar olarak görülür ve damar duvarını destekleyen perisit ve endotel hücre hasarı nedeniyle oluşan kapiller balonlaşmayı temsil ederler. Kanamalar ve mikroanevrizmalardan sıvı sızıntısı, yeniden emildiğinde retinada sert lipoprotein birikintileri, yani eksudalar, bırakabilen lokalize ödem ile sonuçlanır. Leke kanamalar tıkalı kılcal damar kümelerinden kaynaklanır ve sıklıkla bozulmuş aksoplazmik akışın neden olduğu lokalize nöronal enfarktüsler olan pamuk yünü lekeleriyle birlikte ortaya çıkabilir. IRMA'lar, iskemi alanlarında büyük kalibreli

kıvrımlı damarlar olarak görünür ve vasküler yeniden şekillenme girişimini temsil ederler (10).

Diyabetik retinopatinin şiddeti ilerledikçe, kapiller non perfüzyon retinal iskemiye yol açar ve bu da patolojik intraretinal ve intravitreal neovaskülarizasyona neden olan proanjyogenik sitokinlerin uyarılmasına neden olur. Perfüze ve perfüze olmayan retina arasındaki ara yüzde neovaskülarizasyon meydana gelir. Bu yeni damarlar genellikle retinanın yüzeyinde büyür ve iç limitan membrandan vitreusa nüfuz eder. Bu damarlar tipik olarak pencereci ve sızıntılıdır, vitreus hemorajisine neden olabilir. Tekrarlayan vitreus hemorajileri gliosis ve fibrovasküler skar oluşumu ile ilişkilidir. Fibröz doku, traksiyonel retina dekolmanı ve ani görme kaybı ile sonuçlanabilir (10,58).

Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2020'de yayımladığı kılavuzda geçen; Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makuler Ödem Hastalığı Şiddet Ölçekleri Çalışması'na göre fundus bulguları baz alınarak diyabetik retinopati 5 alt başlıkta sınıflandırılmıştır.

1. Retinopati olmayan fundus

2. Hafif non proliferatif diyabetik retinopati: Sadece mikroanevrizmalara rastlanılır

3. Orta derecede non proliferatif diyabetik retinopati: Mikroanevrizmalardan daha fazlası, ancak şiddetli non proliferatif diyabetik retinopati bulgularından daha azı mevcuttur.

4. Şiddetli non proliferatif diyabetik retinopati: Aşağıdaki bulguların herhangi birinin olması tanı koydurur.

- 4 kadranın her birinde 20'den fazla intraretinal kanamalar;

-2 veya daha çok kadranda venöz boncuklanma;

-1 veya daha çok kadranda belirgin intraretinal mikrovasküler anormallikler olması ve proliferatif retinopati belirtisine rastlanılmaması

5. Proliferatif diyabetik retinopati: Neovaskülarizasyon, vitreus kanaması ya da preretinal kanamalardan herhangi birinin olması

Klinik olarak önemli makula ödemi ise makula merkezinden 500 µm alan içinde retina kalınlaşması ve/veya sert eksuda bulunması şeklinde tanımlanmıştır (8,110).

2.3.5. Diyabetik Makula Ödemi

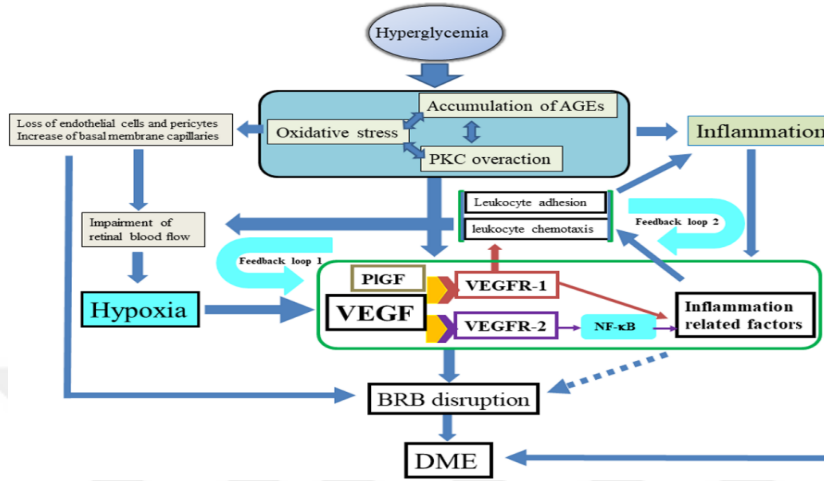
Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik retinopatili hastalarda görme kaybının en sık nedenidir ve dünya genelinde prevalansı artmaktadır. 2020 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmaya göre, tüm dünyada klinik anlamlı makula ödemi olan hasta sayısı 18.83 milyondur. 2030 yılında %24.8 artarak 23.50 milyona , 2045 yılında ise %51.9 artarak 28.61 milyona ulaşması beklenmektedir (38).

DMÖ görülme sıklığı ortalama %10'dur ve %40'ında fovea tutulumu bulunur. NPDR ve PDR'de DMÖ gelişebilir. DR'nin şiddetine bağlı olarak makula ödemi sıklığı da artmaktadır. Makula ödemi, hafif NPDR' de %3 , orta-ciddi NPDR'de %38, PDR'de %71 oranında bildirilmiştir (111).

Diyabetik makula ödeminin patogenezi

Hiperglisemi ile indüklenen oksidatif stres, endotel hücrelerinin veya perisitlerin ölümünü, bazal membran kalınlaşmasını, vasküler otoregülasyonun kaybı ile retinal hipoperfüzyonu, lökosit adezyon ve kemotaksisini, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve VEGF salınımını indükler. VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörleri üzerinden etki göstererek KRB bozulmasına ve DMÖ sebep olur. Ayrıca salınan inflamatuvar faktörler de direkt etki ile KRB'nin bozulmasını tetiklerler. Bunların yanı sıra, inflamatuvar faktörlerin ve sitokinlerin aktivasyonu sekonder olarak retinal hipoksiye neden olur. Sonuçta VEGF üretiminin daha da artmasına, KRB'nin bozulmasına ve maküler ödemin gelişmesine ve ilerlemesine yol açar. Ek olarak, VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin aktivasyonu lökositlerin adezyonunda rol oynar ve ayrıca inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu arttırarak bu sürecin ilk basamağını tetikler. Lökosit adezyonu ile kan akış hızı daha da azalır. Kan akış hızının azalması, retina hipoksisini şiddetlendirerek döngüyü baştan başlatır. Sonuç olarak

inflamatuvar durum ve VEGF seviyeleri artarak tedavisi daha zor olan kronik, dirençli diyabetik makuler ödeme neden olur (14) (Resim 3) .



Resim 3: Diyabetik Makuler Ödem Patogenezi

Diyabetik Makula Ödemi Sınıflandırması:

1. Merkezi tutulmuş diyabetik makula ödemi: Foveanın dahil olduğu diyabetik makuler ödemdir (15).

2. Klinik olarak önemli diyabetik makula ödemi: Aşağıdaki kriterlerden en az birinin karşılandığı durumdur:

- Makula merkezinin 500 µm içinde retina kalınlaşması
- Retinal kalınlaşma ile makula merkezinin 500 µm içinde sert eksudalar
- Herhangi bir kısmı makula merkezinin bir disk çapı içinde olan bir disk alanı boyutunda retina kalınlaşması (8,110)

3. Subklinik diyabetik makula ödemi: DMÖ'nün ciddiyeti klinik olarak anlamlı makuler ödem tanımına ulaşmayabilir. Ayrıca, bazı gözlerde klinik olarak tanınan DMÖ yoktur, ancak makuler kalınlaşma OCT ile saptanabilir (112). Subklinik terimi, klinik olarak anlamlı DMÖ'den daha az şiddetli olan grubu tanımlamak için kullanılmıştır (113).

4. Kalıcı diyabetik makula ödemi: Fokal lazer fotokoagülasyon tedavisi, anti-VEGF veya kortikosteroidlerin intravitreal enjeksiyonu veya vitrektomi tedavilerine rağmen persistan olan makuler ödemdir (15).

5. Tekrarlayan diyabetik makula ödemi: DMÖ tedavi olmaksızın kendiliğinden düzelebilir ve daha sonra tekrarlayabilirse de, tekrarlayan DMÖ terimi, tedavi edilen ve tekrarlayan gözlere atıfta bulunmak için kullanılır (15).

6. Fokal ve diffüz makula ödemi: Fokal ödemin mikroanevrizmalardan kaynaklandığı ve daha sınırlı alanı tuttuğu, diffüz ödemin ise makula boyunca genel olarak genişlemiş ve aşırı geçirgen kılcal damarlardan kaynaklandığı belirtilmiştir. Fokal DMÖ'nün, diffüz DMÖ'den daha yaygın olduğu rapor edilmiştir, ancak birçok DMÖ vakası, net bir ayırım yapmayı zorlaştıran karışık özelliklere sahiptir (15,114).

7. Kistoid makula ödemi: Retina ödemi, esas olarak dış retinada (Henle lifi ve dış pleksiform tabaka) ve bazen de iç pleksiform tabakada bulunan kistoid boşlukların oluşumuna yol açar ve fundus florosein anjiografide (FFA) foveal hiperfloresan kistoid paternini gösterir. Optik koherens tomografide (OCT) ise hiporeflektif boşluklar olarak izlenirler. İntraretinal kistler boyut olarak farklılık gösterebilir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda, kistoid diyabetik makuler ödemin, kistoid boşlukların boyutuna göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmasını önerilmiştir. Hafif kistoid DMÖ, ağırlıklı olarak dış retina katmanlarında küçük kistler ile kendini gösterir. Orta ve şiddetli kistoid DMÖ 'lü gözlerdeki boşluklar, esas olarak dış katmanlarda, ağırlıklı olarak foveada bulunur. Bazı durumlarda iç tabakalarda küçük kistler de bulunabilir. Kistler artmaya devam ederse, retinanın tüm kalınlığını kaplayarak atrofiye ve ileri görme kaybına yol açabilirler (28,115).

8. Seroz makula dekolmanı: Diyabetik makuler ödem paternlerinin bir kısmında sıvı retina altında birikir. Etiyolojisi net bilinmemekle birlikte makuler ödeme yol açan patolojilerde özellikle dış kan-retina tabakası defekti, artan VEGF seviyeleri ve inflamasyonun rol oynadığı belirtilmektedir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, seröz makula dekolmanı oluşumu özellikle VEGF seviyeleri ile ilişkilendirmiştir (116).

2.3.6. Diyabetik Retinopatide Tanı ve Görüntüleme

2.3.6.1. Renkli Fundus Fotoğrafları

Diyabetik Retinopati Çalışması (DRS) DR hastalarının görüntülenmesi için, her biri 30 derecelik bir alan içinde ,7 fotoğrafik bölge tanımlamıştır. Bölgeler makula, optik disk, 4 adet major vasküler ark ve makula temporalini kapsamaktadır. Mikroanevrizmalar, intraretinal kanamalar, kılcak enfarktüsler, venöz boncuklanma, patolojik yeni damarlar ve IRMA dahil olmak üzere DR anormalliklerini tanımlayan bir derecelendirme prosedürüdür (117,118).

1991 yılında Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması'nda, (ETDRS) DRS'nin çalışması güncellenerek, makulayı merkez alan ve 3 konsantrik halka içeren 9 alan tanımlanmıştır. Bunlar DMÖ olgularının sınıflanmasında daha işlevseldir. Klinik anlamlı maküler ödem tanımlaması da renkli fundus görüntülerine ve fundus biyomikroskopisine dayanmaktadır (110,117). OCT 'nin yaygın kullanıldığı günümüzde ise bu tanımlama klinik pratikte kullanılmamaktadır (117).

Son zamanlarda, periferik retinayı da görüntüleyebilen geniş alanlı fundus fotoğrafçılığı geliştirilmiştir. Standart bir geniş alanlı fundus kamerası, 75° görüş alanı gösteren bir montaj görüntüsü oluşturmak için birleştirilebilen yedi fundus alanı toplayabilir. Daha yeni fundus kameraları, genişletilmemiş bir pupil ile bile 200°'ye kadar görüş alanı yakalayabilir ve toplam retina yüzeyi yüzeyinin %80'inden fazlasının görüntülenmesine izin verir. Periferik retina patolojisinin daha kapsamlı belgelenmesini ve saptanmasını sağlar. Bununla birlikte, geniş alan görüntülemenin, globun küresel yapısı nedeniyle görüntülerin bozulması, yüksek ekipman maliyetleri gibi bazı sınırlamaları vardır. Bu sınırlamalar nedeniyle, geleneksel 30° fundus fotoğrafçılığı, fundusu fotoğraflamak için standart yöntem olmaya devam etmektedir (119).

2.3.6.2. Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Fundus floresein anjiografi (FFA), retinanın ve koroidin normal fizyolojisinin değerlendirilmesinde kullanılır. Verilen maddenin retinal ve koroidal damarlardan geçerken oluşan floresans özelliği (moleküllerin kısa dalga boyu ile uyarılma sonrası uzun dalga boyunda ışık enerjisi yayma özelliği) sayesinde birçok retinal hastalığın tanı ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır (117).

Floreseinin dolaşımında %85'i albümine bağlanır, geri kalanı serbest floreseini oluşturur. Retinada, iç kan retina bariyeri ve dış kan retina bariyerini oluşturan sıkı bağlantılar floresein moleküllerinin geçişine engel olurlar. Görüntülemeye gözlenen floresans anormallikleri kan retina bariyerinde hasar olduğunu gösterir (119).

FFA erken fazında (yaklaşık 30. sn) floresein perifoveal kapillerlerden geçer, arterial, arteriovenöz ve venöz fazları oluşur. 9. Dk ise venöz geç faz olarak adlandırılır (120).

Diyabetik retinopatili hastalarda, FFA'dan alınan görüntüleme fotoğraflarında, noktasal hiperfloresan alanları olarak ortaya çıkan alanlar, perisit kaybının olduğu mikroanevrizmaları gösterir. Yamalı hipofloresan alanları, perfüze olmayan retinal kılcal damarlardan kaynaklanan iskemiyi işaret eder. Makuler iskemiden kaynaklanan foveal avasküler bölgede bir genişleme ile hipofloresans artışı görülebilir. FFA, intraretinal mikrovasküler anormallikler veya retinal neovaskülarizasyon gibi gözdeki anormal kan damarlarını da gösterebilir. DMÖ'de kan retina bariyeri bozulması sonucu florosein sızıntısı, FFA'da "taç yaprağı" şeklindeki hiperfloresansı oluşturmaktadır. Retinal neovaskülarizasyon ayrıca floresein sızıntısına neden olabilir ve FFA, proliferatif diyabetik retinopatide neovaskülarizasyonunun tanısını doğrulamak için yararlı bir testtir (119,120) .

Daha yakın zamanlarda, periferik retinanın daha iyi görüntülenmesine izin veren geniş alanlı FFA geliştirilmiştir. Bu teknoloji, periferik neovaskülarizasyonun yanı sıra retinal non perfüzyon derecesini saptamada yardımcı olabilir. Geniş alan FFA, standart alan FFA ile görselleştirilmesi zor olan periferik kapiller non perfüzyon alanlarını ortaya çıkarabilir (121).

Floresein anjiyografinin ayrıca bir takım potansiyel yan etkileri vardır. En sık görülen komplikasyonlar, hastaların yaklaşık %2.9'unda meydana gelen geçici mide bulantısı ve hastaların %1.2'sinde kusmadır. Hafif kaşıntı ve ürtikerden şiddetli anafilaksi ve ölüme kadar değişen çeşitli alerjik reaksiyonlar da vardır, ancak şiddetli reaksiyonlar son derece nadirdir (122).

2.3.6.3 Optik Koherens Tomografi (OCT)

Optik koherens tomografi, retina morfolojisini mikroskopik çözünürlükle değerlendirebilen bir görüntüleme tekniğidir. 1996'da ticari olarak kullanıma sunulduğundan beri, OCT cihazlarında yazılım ve donanım iyileştirmelerinde istikrarlı bir ilerleme meydana gelmiştir ve günümüzde özellikle maküler hastalıklarda olmak üzere çeşitli retina hastalıklarının yönetiminde bir dayanak noktasıdır. DR hastalarında OCT, makula ödemi ölçmek için yararlıdır ve anti-VEGF tedavisi çağında, diyabetik makula ödemi olan hastaların tedavisinde en önemli görüntüleme aracı haline gelmiştir (119).

Optik koherens tomografi, ışık yayararak ve ardından ışığın hedef dokudan geri yansımaları için geçen süreyi ölçerek çalışır. Işık kaynağının, retina ve makula boyunca farklı eksenlerde hızla taranmasıyla, retina, koroid, ön segment, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının kesitsel görüntüleri elde edilir. Işık doğrudan tespit edilemeyecek kadar hızlı hareket ettiğinden, yansıyan ışık, düşük kohorens interferometrisi adı verilen bir teknik kullanılarak dolaylı olarak ölçülür (123).

Klasik OCT kurulumunda, yayılan ışık, onu iki eşit ışına bölen ışın ayırıcıya yönlendirilir. Biri referans aynaya, diğeri retinaya yansıtılır ve morfolojik elemanlarından geri saçılır. Yansıtıcı yüzeyleri algılamak için referans aynasının konumu, ışın ayırıcıya göre hareket ettirilir. Zaman Alanlı OCT (TD-OCT) olarak adlandırılan ilk OCT tekniğinde, tarama ışını boyunca ayna hareket ettirilir ve optik sinyalin kaydedilmesiyle retina morfolojisi hakkındaki bilgiler elde edilir.

Daha sonra, Frekans Alanı OCT (FD-OCT) geliştirilmiştir. FD-OCT'nin Spektral Etki Alanı OCT (SD-OCT) ve Swept Source OCT (SS-OCT) olarak iki pratik uygulaması vardır. TD-OCT'ye kıyasla tarama hızında ve hassasiyetinde çok daha hızlı olup, önemli hareket artefaktlarından kaçınarak, üç boyutlu retina taramasına olanak sağlayan kısa sürede çoklu ölçümler alınabilir (28,124).

DMÖ'nün yönetimi için, klinisyenler tedavi ile ilgili kararlarının çoğunu OCT'ye dayandırır. DMÖ'nün OCT taraması invaziv olmayan, ekonomik bir testtir. OCT'nin kullanımı, DMÖ'yü izlemek için çok daha invaziv bir prosedür olan FFA'ya olan bağımlılığı büyük ölçüde azaltmıştır (120).

OCT tekniğinde reflektivite (yansıtıcılık) terimi kullanılır. Analiz edilen dokunun ışık dalgalarını yansıtma yeteneği anlamına gelir. Azaltılmış yansıtıcılık gösteren alanlar hiporeflektif olarak adlandırılırken, artan yansıtıcılık bölgelerine hiperreflektif olarak adlandırılır (28).

OCT, diyabetik makula ödeminin merkezi mi yoksa merkezi olmayan mı olduğunu belirleyebilir, bu da anti-VEGF tedavisi çağında önemli bir ayırım haline gelmiştir. OCT ayrıca diyabetik makula ödeminde bir takım mikroanatomik özellikleri de gösterebilir. Sert eksudalar tipik olarak dış pleksiform tabakada bulunan küçük hiperreflektif lezyonlar olarak görülür. Ayrıca, retina içinde veya retina altında koyu “boşluklar” olarak görülen intraretinal ve subretinal sıvıyı da gösterir. OCT, subklinik maküler ödem alanlarını gösterebilir veya maküler kalınlaşmanın olmadığını doğrulamaya yardımcı olur (28,119). DR hastalarında, OCT'deki maküler ödem görünümünün ele alındığı bir çalışmada, hastaların %88'inde küçük intraretinal boşlukların olduğu ve retina katmanlarında kalınlaşma görüldüğü, %47'sinde kistoid maküler ödem paternine rastlandığı, %15'inde ise seroz makula dekolmanı bulgularını olduğu belirtilmiştir (125).

Optik koherens tomografi, fotoreseptörlerin ve dış retina katmanlarının kaybını gösterir. Bu durum bazen diğer maküler anormallikleri olmayan hastalarda görme kaybını açıklamaya yardımcı olabilir. Yapılan çalışmalar, dış retina katmanları ile dış limitan membran (ELM) ve fotoreseptör iç/ dış tabakaları bağlantısının bütünlüğünün görme keskinliği ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu, tedavi öncesi bu

katmanların bütünlüğünün DMÖ'de potansiyel görsel iyileşmenin öngörüsü olabileceğini göstermiştir (126,127).

OCT ayrıca, cerrahi tedaviye daha uygun olabilen epiretinal membranlar veya vitreomaküler traksiyon gibi vitreoretinal ara yüz anormalliklerinin gösterilmesinde de faydalıdır. Ek olarak, lazer, intravitreal enjeksiyonlar, sistemik ilaçlar ve cerrahi gibi çeşitli tedavilerin anatomik sonucun ölçülmesine yardımcı olur (119,128).

2.3.6.4. Fundus Otofloresans (FAF)

Fundus otofloresansı, genellikle yaşa bağlı makulopati ve makula distrofilerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir tekniktir. RPE fonksiyonunun ve bütünlüğünün bazı yönlerini yansıtan lipofuskinin, retinal pigment epitelyal (RPE) hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Maküler alanda, FAF sinyali, luteal pigment tarafından absorpsiyonundan dolayı foveada azalırken parafoveal alanda nispeten artar. Periferik retina alanlarında ise yaygın sinyal artışı vardır (129,130).

FAF'ın DMÖ'de kullanımı çok yaygın değildir ve çok bilinmemektedir. Ancak yapılan bir çalışmada, DMÖ olan hastaların büyük bir kısmında maküler fundus otofloresansının arttığını belgelemektedir. Aynı çalışmada DMÖ olgularında FAF bulguları ele alınmış ve normal FAF bulgularının da olabileceği gibi, kistoid hiperotofloresans, irregüler hipootofloresans ve spot hiperotofloresans paternlerini tanımlanmıştır. Ayrıca, artan FAF'a sahip alanlarda retina duyarlılığının azaldığı, otofloresans arttığında nörosensöriyal retina fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (130).

2.3.6.5. Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi

Seçili retinal alana farklı dalga boylarında ışınlar (mavi-yeşil-kırmızı-kızılötesi) ile görsel uyarılar vererek, fundusun eş zamanlı muayenesine imkân sağlayan noninvaziv bir yöntemdir. Özellikle retro modda intraretinal kistlerin topografik yerleşimini ve büyüklüğünü en iyi gösteren yöntemlerden biri tarayıcı lazer oftalmoskopidir. DMÖ tanısında tarayıcı lazer oftalmoskopi uygulamasının sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, bu yöntemin OCT, FAF ve FFA kadar sensitif ve spesifik olduğu bildirilmiştir (131).

2.3.6.6. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCTA)

Optik koherens tomografi anjiyografisi (OCTA), dolaşımdaki kan hücrelerinin hareket kontrastına dayalı olarak retina mikrovaskülatürünü ve koryokapillarisini görselleştirmek için geliştirilmiştir. OCTA, mikroanevrizmalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler ve neovaskülarizasyon dahil olmak üzere DR ile ilişkili klasik özelliklerin belirlemeyi sağlar. Foveal avasküler zon ölçümleri, retinanın değişen katmanlarındaki damar yoğunlukları, perfüzyon yoğunlukları, kan akış hızı, damar çapı indeksleri ve vasküler kıvrımlanma ölçümleri gibi özellikleri sağlayarak DR tespitinde yardımcı olur (132).

Ayrıca OCTA, klinik olarak saptanabilir DR'nin başlangıcından önce mikrovasküler anormallikleri tanımlayabilir. OCTA'nın kantitatif ölçümleri DR şiddeti ile ilişkilidir. OCTA'nın DR'nin klinik başlangıcını saptama ve progresyonunu öngörme yeteneği ve non invaziv olması ile tanı ve takipte kullanımı yaygınlaşmaktadır (132).

Yapılan bazı çalışmalarda, OCTA'nın, DMÖ'lü gözlerde kapiller ağları görselleştirmede düşük güvenilirliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni, biriken sıvının OCTA'nın segmentasyon yeteneklerini etkileyebilmesi ve görüntülerin yanlış yorumlanmasına yol açabilmesidir. Ek olarak, sıvı derin katmandan yansıyan sinyali zayıflattığı için DMÖ'nün OCTA sinyal yoğunluğu ile ters bir ilişkisi vardır. Ayrıca sıvının damarları sıkıştırabileceği ve dolayısıyla akışı OCTA algoritmalarının saptama

sınırlarının altına düşürebileceği için, akış hızının kistik boşlukla tam olarak eşleşmediği bildirilmektedir (133).

2.3.7. Diyabetik Retinopati Tedavisi

2.3.7.1. Lazer Fotokoagülasyon

Proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, retinal ven tıkanıklıkları başta olmak üzere retina damar hastalıklarının tedavisinde lazer (uyarılmış radyasyon emisyonu ile ışık amplifikasyonu) tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır (134). Hedef retina dokusunda terapötik etkilerle sonuçlanan retinal lazer tedavisinin prensibi, ağırlıklı olarak retina pigment epiteli (RPE) ve koroid tabakalarında, melanin ve hemoglobininde bulunan oküler pigmentler tarafından ışığın emilmesine dayanır (135,136). Azaltılmış yoğunluk ve atış süresi kullanan bazı yeni lazer modalitelerinin bu tür kalıcı doku etkileri olmasa da, geleneksel fotokoagülasyon kalıcı koryoretinal skarlarla sonuçlanır (137).

PDR de panretinal fotokoagülasyon (PRP) kullanımı yaygındır. Zayıf retinal perfüzyon alanlarında lazer fotokoagülasyon ile retina hücrelerine verilen hasarın, genel retina oksijen ihtiyacını ve retinal hipoksi seviyesini azaltması ve ardından kalan canlı retinaya oksijen perfüzyonunun artması PDR de tedavi edici mekanizmasını açıklar (138,139). Fotoreseptörler, retina içinde metabolik olarak en aktif ve çok sayıda hücre tipidir ve PRP tedavisi, genel oksijen ihtiyacını azaltmak için periferik retinadaki fotoreseptörlerin bir kısmının kasıtlı olarak yok edilmesini içerir (139). Ayrıca retina pigment epitelinin (RPE) uyarılması sonucu retina pigment epitel hücrelerinden üretilen faktörün, antianjiyogenik aktivitesi ile neovaskülarizasyonu inhibe etmede rol oynadığını düşünülmektedir (140). Sonuçta retina tarafından VEGF üretiminde azalma meydana gelmekte olup, retinal vasküler geçirgenlik ve retinal ödemin azalmasında etkilidir (139).

Lazerin uygulanma şekli ve kullanılan lazer tipi, tedavinin etkinliğini artırabilir, retina fotokoagülasyonunun neden olduğu hasarı, özellikle periferik görme alanı kaybını ve kontrast duyarlılığındaki değişiklikleri azaltabilir (141,142).

Retina lazer yanıklarının makulanın merkezine yakın yerleştirilmesi, zamanla genişleyen ve foveaya yayılabilen ilerleyici RPE ve retinal atrofi riskine sahiptir. Bu durum merkezi görme kaybı, merkezi skotom, renkli görmede azalma, bruch membranında koroid neovaskülarizasyonuna yol açabilecek kanama ve subretinal fibrozis ile sonuçlanabilir (139,143,144).

ETDRS tarafından, tek darbeli argon lazer periferik panretinal fotokoagülasyon dışındaki lazer stratejilerinin, lazer yanığı yara izi ve görme alanı kaybı gibi oküler yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olabileceği de öne sürülmüştür (145). Daha yeni sarı dalga boyu lazerleri, RPE/koryokapillaris kompleksinin melanin-oksihemoglobin katmanlarında yüksek absorpsiyona sahiptir ve yeşil lazer fotokoagülatörlerine kıyasla artan verimlilikle daha az saçılımı indüklediği düşünülmektedir (146). Diyot lazer, 532 nm (yeşil) bantta, 577 nm (sarı) bantta veya görünmez kızılötesi bantta (810 nm) enerji üretebilir. Bu lazer tedavi stratejileri, kullanılan güce bağlı olarak eşik seviyesini veya eşik altı seviyesini hedefleyebilir. 810 nm kızılötesi bant dalga boyu için mikropulse modu mevcuttur (143).

Lazer PRP tek bir nokta olarak uygulanabilir, ancak geleneksel argon lazere (100 ms ila 200 ms) kıyasla çok noktalı lazer dağıtım sistemleri, daha hızlı ve daha az ağırlı bir tedavi sağlayıp, daha düşük bir darbe süresi sağlarlar (128).

Konvansiyonel lazer fotokoagülasyon

Diyabetik retinopatiyi tedavi etmek amacıyla, çoğunlukla periferik retinanın panretinal fotokoagülasyonunu uygulamak için kullanılır. Bu sistemlerin tümü, bir fiber optik kablo aracılığıyla çıkış cihazına bağlanan bir lazer ışık kaynağı kullanır. Geleneksel retinal fotokoagülasyon için lazer ayarlarında ETDRS önerilerine göre, 100 ila 200 milisaniye (ms) arasında darbe sürelerini, 100 ila 500 mikrometre (µm) arasındaki lazer nokta çaplarını ve 1000 ila 2000 atım sayısını kullanır. Bu

parametreler tedavi edilen dokuda görünür gri-beyaz yanıklar oluşturacak şekilde düzenlenir (139,147).

Diyabetik Retinopati Çalışması, özellikle ileri proliferatif olmayan diyabetik retinopatili ve PDR'li gözlerde panretinal fotokoagülasyonun etkinliğinin değerlendirildiği ilk büyük, ileriye dönük, çok merkezli, randomize klinik çalışmasıdır. Bu deneme, PRP'nin oldukça etkili olduğunu ve yüksek riskli PDR'si olan hastalarda ciddi görme kaybı riskini 2 yılda %60 oranında azalttığını göstermiştir (118).

Diyabetik hastalarda görme azalmasının ana nedeni makula ödemidir ve geleneksel lazer fotokoagülasyon bu durumun tedavisinde önemli bir role sahiptir (147). Makula ödemi, fokal veya yaygın olarak tanımlanabilir ve tedavisinde kullanılan lazer yaklaşımı, makula ödeminin tipine bağlıdır (139).

Fokal lazer fotokoagülasyon: Fokal lazer, PRP'de uygulanan yaygın periferik retina tedavisinin aksine, makula ödemini azaltmak için lazerin özellikle arka kutbun sınırlı bir bölgesine uygulandığı bir yaklaşımdır(139). Makula merkezinden 500-3000µm alan içinde sızıntı yapan ve retinal kalınlaşmaya neden olan mikroanevrizmalar ve retinal kalınlık alanlarına, spot büyüklüğü 50-100 µm çapında 0.1 saniye süre ile lazer uygulanır (139,147).

Grid lazer fotokoagülasyon: Tedavinin amacı, yaygın sızıntı olan veya kılcal perfüzyon olmayan alanlarda, makulanın merkezinden 500 µm uzağından başlayıp ,50 µm ile 200 µm spot boyutunda, hafif ile orta şiddette bir yanık oluşturmaktır. Spot büyüklüğü foveal avasküler zon kenarından 50µm ile başlayarak periferik doğru 200µm'a kadar artacak şekilde ve 0.1 sn süre uygulanmaktadır (139,148).

Modifiye grid fotokoagülasyon tekniği: Lazerin yaygın sızıntı alanlarına uygulanması ve ardından yaygın ödem alanı içindeki ve dışındaki fokal mikroanevrizmalar üzerindeki uygulamalardan oluşur (149).

Desen taramalı lazer fotokoagülasyon

Lazer teknolojisi son birkaç yılda geliştikçe, geleneksel yaklaşımın terapötik etkisini korurken, retina hasarını ve olumsuz yan etkileri en aza indirmek için geleneksel retina lazer tedavisine modifikasyonlar geliştirmeye vurgu yapılmıştır. Bu amaçla, yeniliklerin çoğu, bu hedeflere ulaşmak için lazer darbe süresini, dalga boyunu ve nokta boyutunu değiştirmeye odaklanmıştır (139).

Yarı otomatik desen taramalı retina fotokoagülasyon sistemi: Tedavi süresini, yan etkileri, hastada oluşan ağrıyı azaltmak için tanımlanmış bu modelde, çok sayıda noktanın (4 ila 56 yanık) hızlı bir şekilde uygulanmasını sağlayan modern bir retina fotokoagülasyon yöntemi uygulanır. 10–30 ms'lik daha kısa süreli, 532 nm'lik bir dalga boyu kullanılır ve hastanın retina anatomisine ve klinik endikasyonuna göre kullanılabilecek bir dizi lazer tarama modeli (yay, ızgara, daire, vb.) mevcuttur (139).

Patern tarama lazeri diyabetik makula ödeminin tedavisinde oldukça kullanılan bir yöntemdir. Makula fotokoagülasyonu için, foveal avasküler bölgenin merkezinden önceden belirlenmiş bir mesafeden daha yakına lazer yanığının yerleştirilmemesini sağlayan, merkezi bir foveal dışlama bölgesi olan halka ve yay desenleri içeren şablonları kullanır. Makuler ödemde kullanılabilen “eşik altı” fokal-grid lazer paterni taraması da bulunmaktadır ve tedaviden sonra lazer fotokoagülasyon skarlarının zamanla büyümesini önlemek amacı ile kullanılır (150).

Yeni lazer yaklaşımları

Yeni yapılan çalışmalarda, lazer fotokoagülasyonun terapötik etkisine ulaşmak için fotoreseptörler yok edilmeden, tek başına iç kan retina bariyerinin onarımına yol açan RPE'nin uyarılmasının etkili olacağını gösterilmektedir (151). Hipergliseminin indüklediği oksidatif stres ile hasar görmüş RPE hücreleri, patolojik dengesizliği onaran çeşitli faktörlerin regülasyonunu indükler. Fotokoagülasyon ile yok edilen RPE hücreleri, bu biyolojik aktiviteyi indükleyemez. RPE'nin metabolik aktivitesi değiştirilerek, herhangi bir ilişkili retina hasarı olmaksızın anjiyogenezi ve vasküler sızıntıyı düzenleyebileceği varsayılmaktadır (139).

Seçici retina tedavisi (SRT): Konvansiyonel yöntemlerden daha kısa süreye sahip mikro saniyelik darbelere sahip seçici retina tedavisi (SRT), özellikle yaşı bağlı makula dejenerasyonu olmak üzere, RPE işlev bozukluğundan kaynaklanan makula hastalıklarının tedavisi amacıyla alternatif bir lazer yöntemi olarak geliştirilmiştir.

Yeşil ışık vererek, bu ışığın yaklaşık %50'sini emen RPE hücrelerinin içindeki melanositler hedef dokusudur. Fotoreseptörlere, nörosensoriyel retinaya ve koroide zarar vermeden RPE hücrelerinin seçici tedavisini sağlar (139).

Ticari olarak temin edilebilen iki SRT lazer sistemi vardır. Birincisi 1.7 µs'lik tek bir darbe süresi ve 100 Hz'lik bir darbe tekrarlama hızı ile 200 µm'lik lazer noktalarını ateşleyen , tek bir patlamada maksimum 15 mikro darbeye sahip olan bir sistem ve ikincisi 532 nm dalga boyunda , 3 ns süren 400 µm nokta boyutunda olan lazer sistemidir (152). Umut verici ilk sonuçlara rağmen, lazer noktaları uygularken retina görünümünde gözle görülür değişikliklerin olmaması nedeniyle klinik olarak kullanması zordur. Bu sebeple SRT rutin klinik kullanım için yaygınlaşmamıştır (139).

Eşik altı diyot mikropulse lazer: Eşik altı diyot mikro pulse lazer, makula tedavisi için doku hasarını en aza indirmek üzere tasarlanmış yeni bir lazer yöntemidir (139). Eşik altı lazer tedavisi terimi, lazer uygulaması sırasında veya sonrasında herhangi bir görünür intraretinal hasar oluşturmayan, halen kısmen bilinmeyen kimyasal-fiziksel etkileri olan bir tedavi yöntemini tanımlar (153). RPE'yi uyararak, VEGF dahil bir dizi büyüme faktörü ve geçirgenlik ajanını düzenler, Müller hücre ve mikrogliyal fonksiyonu iyileştirir, inflamatuvar sitokinleri azaltır , retinanın yapısal ve vasküler morfolojisinin bütünlüğünü geri kazandırır (154).

Eşik altı diyot mikro pulse lazer tedavisi için şu anda piyasada bulunan cihazlar, 100–300 µs hızda, kızılötesi lazeri 810-nm dalga boyunda ve sarı renkli lazeri 577 nm dalga boyunda yayarlar.

En yaygın olarak kullanılan uygulaması klinik olarak anlamlı maküler ödemin tedavisi içindir (155). Yapılan çalışmalarda görme keskinliğinde artışa ve maküler ödemin çözülmesinde uzun vadeli olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (139,154,155)

Navigasyonlu lazer sistemi (NAVILAS): Navigasyonlu lazer (NAVILAS) sistemi önceden belirlenmiş ve son derece hassas bir şekilde spesifik, hedeflenen retinal lazer fotokoagülasyon için fundus görüntüleme ve tedavi cihazını kullanan sistemlerdir. Kızılötesi görüntüler, renkli fundus fotoğrafları ve floresein anjiyografi görüntüleri gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerini içerir. Mikroanevrizmalar veya sızıntı bölgeleri gibi lazer uygulanacak hedef dokuların yüksek hassasiyetini sağlayarak, ayrıntılı tedavi planları oluşturmak için kullanılır. Navigasyonlu lazer fotokoagülasyonun piyasaya sürülmesiyle, yarık lambalı mikroskoplarla yapılan geleneksel konsept, göz izleme sistemi ile bilgisayar tabanlı bir tedaviye dönüşmektedir (156).

2.3.7.2. İntravitreal Enjeksiyonlar

Kortikosteroidlerin intravitreal enjeksiyonları

Diyabetik maküler ödem patofizyolojisinde artmış VEGF üretiminin yanında, kronik düşük dereceli inflamatuvar yanıt, lökostat, makrofaj birikimi ve inflamasyonda önemli rol oynayan sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri ve anjiyogenik faktörler gibi mediatörlerin salınması sonucu artan vazopermeabilite ile karakterize, kan-retina bariyeri bozulması önemli rol oynamaktadır.

DMÖ de inflamasyonun rolü göz önüne alındığında, intravitreal kortikosteroidler yaygın kullanılmaktadır. Kortikosteroidler, fosfolipaz A2 ve arasıdonik asit yollarını inhibe ederler. Araşıdonik asitlerden prostaglandin, prostaglandin endoperoksitleri, lökotrien ve tromboksan A gibi inflamasyonun önemli mediatörlerinin üretilmesi engellenir. İnflamatuvar sitokinleri baskırlar, lökostatisi bloke ederler ve vasküler geçirgenliği kontrol ederler (157,158). VEGF üzerindeki etkilerini; hem lökostatı inhibe edip, retinal hipoksinin azalması sonucu ortama salınan VEGF'i azaltarak hem de lökositlerce salınan VEGF'i inhibe ederek

gösterirler (80,157). Kısaca steroidlerin, anti inflamatuvar, anti VEGF ve immünsupresör olmak üzere çok yönlü farmakolojik etkileri vardır (159).

Anti-VEGF tedavisinin en yaygın tedavi haline geldiği günümüzde, VEGF inhibisyonu tüm hastalarda %100 etkili değildir. Yapılan bir çalışmada, bir VEGF inhibitörünün arka arkaya altı ayda bir enjeksiyonuna rağmen, gözlerin %40-60'ında kalıcı DMÖ tespit edilmiştir. Bu, bazı gözlerde DMÖ'nün ana itici gücünün VEGF olduğunu, diğer gözlerde ise diğer sitokinlerin baskın olduğunu düşündürmektedir (160,161).

İntravitreal kortikosteroid uygulamasının bu olumlu etkiler yanı sıra birçok yan etkisi de bulunmaktadır. En sık görülen yan etkisi oküler hipertansiyon olup uygulanan hastaların %50 kadarında göz içi basıncı artışı görülür. Genellikle GİB yükselmeleri geçici olup ve ilaçla kontrol altına alınır. Diğer bir sık görülen yan etkisi kataraktır. Enfeksiyöz endoftalmi, psödoendoftalmi ve steril endoftalmi , retina dekolmanı daha az sıklıkla görülen diğer yan etkileridir (160).

Deksametazon (DEX) fosfat, triamsinolon asetonid (TA) ve fluosinolon asetonid (FA), intravitreal olarak uygulanan şu anda mevcut olan üç sentetik steroiddir. Farklı glukokortikoid-reseptör bağlama aktivitesine ve lipofilisiteye sahiptirler.

Triamsinolon asetat(TA): Kortizondan 7.5 kat daha yüksek bir anti-inflamatuvar etkiye sahip olan sentetik bir steroiddir ve suda çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle uzun etkili bir profile sahiptir (162). İntravitreal 4 mg TA'nın terapötik etkisi 3 aya kadar devam eder (163) . Birçok çalışma, DMÖ tedavisi için şu anda birkaç ticari preparat olarak mevcut olan süspansiyon formunda intravitreal TA'nın (IVTA) yararlılığını göstermiştir (159,164). DMÖ tedavisinde anti-inflamatuvar, anti-anjiyogenik ve uygun maliyetli bir rol oynar.

2008 de yayımlanan, Diyabetik retinopati çalışma grubunun, DRCR.net Protokol B çalışmasında, intravitreal triamsinolon enjeksiyon uygulaması ile fokal/grid lazer uygulaması sonuçları karşılaştırılmış olup, 693 hastanın 840 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Tek başına fokal/grid lazer uygulamasının, intravitreal triamsinolon 1 mg veya 4 mg uygulamasına göre, 3 yılda daha üstün görme keskinliği sonuçlarına yol açtığını göstermiştir (165). Lazer tedavisinin IVTA'dan üstün

olduğunu gösteren bu DRCR.net çalışmasının yayımlanmasının ardından, triamsinolonun sürekli salınlı intravitreal implantın faz 2b klinik denemesi sonlandırılmıştır (166).

2021 yılında yayımlanan, 8 literatürü ve 549 hastayı kapsayan güncel meta-analizde ise, kombine IVTA ve lazer tedavisinin (IVTA + lazer) erken ve uzun vadeli terapötik etkilerini (santral maküler kalınlık ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği), tek başına IVTA tedavisi veya tek başına lazer tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, erken terapötik etkiler açısından IVTA + lazerin tek başına IVTA tedavisine göre üstün olmadığını, ancak tek başına lazer tedavisine kıyasla daha iyi terapötik etkilere sahip olduğunu göstermiştir (167).

DRCR.net tarafından desteklenen başka bir çalışmada, daha önce DMÖ için fokal/grid lazer ve DR için panretinal fotokoagülasyon ile tedavi edilen gözlerde intravitreal ranibizumab (IVR) ve triamsinolon asetonidin etkilerini değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, daha önce perifer ve arka kutup lazeri ile tedavi edilen gözlere IVTA veya IVR enjeksiyonunun eklenmesi, görme keskinliğinde daha kısa sürede iyileşme ve makula ödeminde azalma ile ilişkilendirilmiştir (168).

Yakın zamanlı yapılan, koruyucu içermeyen triamsinolon enjeksiyonlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, EİDGK'nin başlangıç durumuna göre üç ay sonra yaklaşık %24 oranında arttığı, santral makula kalınlığının ise yaklaşık %28 oranında azaldığı tespit edilmiştir (159).

En sık yan etkilerinden biri olan göz içi basıncı artışı, genellikle IVTA enjeksiyonundan 1 ila 2 ay sonra ortaya çıkar, ancak enjeksiyondan 1 ila 13 hafta sonra herhangi bir yerde meydana gelebileceği bulunmuştur (169). DRCR.net Protokol B çalışmasında, 4 mg IVTA alan hastaların % 33'ünde ≥ 10 mmHg GİB yükselmeleri gözlenmiştir ve bu hastaların %30'unda GİB düşürücü ilaçlar gerekmiştir. Aynı çalışmada bu 4 mg IVTA enjeksiyonu alan hastaların %51'inde, buna karşılık 1 mg IVTA alan hasta grubunun %23 ünde katarakt meydana gelmiştir. Bu durum IVTA'ya maruz kalma ile katarakt oluşumu arasında bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu göstermektedir (165) .

Şu anda, DMÖ'yü tedavi etmek için intravitreal triamsinolon asetonid uygulaması yaygınlığını yitirmiş bir kullanımdır. Bu nedenle, kalıcı ve dirençli DMÖ ve görme kaybı olan seçilmiş hastalarda, özellikle psö dofakik hastalarda IVTA tek başına veya lazer tedavisi ile kombinasyon halinde önerilir (163).

Fluosinolon asetonid(FA): TA'dan daha güçlü bir glukokortikoid reseptör agonistidir, suda TA'dan biraz daha yüksek çözünürlüğe sahiptir. Yavaş salınımlıdır ve etkisi 3 yıl kadar sürmektedir. Retisert ve Iluvien isimli, iki adet sürekli salımlı cihaz, oküler kullanım için endikedir. Retisert, 0.59 mg fluosinolon asetonid içerir ve vitrözde yaklaşık 0.6 µg/gün başlangıç salınımına sahiptir. Pars plana kesi ile gözün arka segmentine cerrahi olarak implante edilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gözün arka segmentini etkileyen kronik enfeksiyöz olmayan üveit tedavisinde endikedir. Iluvien, 0.19mg fluosinolon asetonid içerir 25 gauge bir iğne kullanılarak pars planadan enjeksiyon yoluyla vitreusa implante edilir. Avrupa'da mevcut tedavilere yetersiz yanıt verdiği kabul edilen kronik DMÖ ile ilişkili görme bozukluğunun tedavisi için ve Amerika Birleşik Devletleri'nde daha önce bir kortikosteroid kürü ile tedavi edilmiş ve klinik olarak anlamlı bir hastalığı olmayan hastalarda DMÖ tedavisi için endikedir. 0.2 µ'lik bir başlangıç salınımına ve 0.5 µ g/gün başlangıç salınımına sahip 2 formu vardır. DMÖ tedavisi için yalnızca düşük dozlu implant onaylanmıştır (170) .

Dirençli DMÖ de 3 yıllık Retisert'in retina kalınlığı ve görme keskinliğinde, sadece lazer veya tedavi uygulanmayan gruba göre olan farklılığının incelendiği bir çalışmada, implante edilen gözlerin %31.1'inde 3 yılda görme keskinliğinde 3 sıra artışın meydana geldiği ve sadece lazer veya gözlem yapılan gruba göre anlamlı yüksek bulunduğu saptanmıştır. DMÖ de ise 3 yılda anlamlı oranda iyileşme tespit edilmiştir (171). Benzer şekilde, 36 aylık FA uygulamasının incelendiği başka bir çalışmada, ilacın sürekli salımıyla tutarlı olarak, 0.2 µ g/gün Iluvien implantlarının 36 ay boyunca sürekli etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (172).

Iluvien'in DMÖ'lü hastalarda güvenliğini ve etkinliğini inceleyen FAME çalışmalarında, başlangıçta fakik olan hastaların çoğunluğunun (%80) katarakt ameliyatı gerektirdiği, bununla birlikte, çalışma sırasında katarakt ameliyatı geçiren hastaların yine de görsel bir fayda gördüğü belirtilmiştir. Başlangıçta psö dofakik olan hastalarda ise takipte görme keskinliğinde istikrarlı bir artışa rastlanılmıştır. Plasebo

grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla olmak üzere gözlerin %1.6'sında glokom gelişmiştir. Genel olarak, bu veriler göze verilen sürekli, düşük doz steroidin uzun vadeli etkinlik ile sonuçlanabileceğini düşündürmektedir (170,173).

2020 yılında yayımlanan bir çalışmada, anti-VEGF tedavisinin ardından dirençli makula ödemi olgularında, doğrudan intravitreal fluosinolon asetonid implantı ile tedavi edilen gözler ve önce deksametazon implant ardından fluosinolon asetonid implantı enjekte edilen gözlerdeki klinik parametreler karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da benzer oranda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde artış ve santral makula kalınlığında azalma tespit edilmiştir. Bu değişiklikler, her iki grupta da fluosinolon asetonid implantasyonundan sonra 36 aya kadar korunmuştur. Çalışma, birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen ve önceden steroid uygulamasına ihtiyaç duymayan bazı hastalarda, tekrarlanan klinik ziyaretlerine gerek kalmaması ve en iyi sonuçları elde etmek için doğrudan fluosinolon asetonid implanta geçmenin düşünülebileceğini göstermektedir (174).

İntravitreal deksametazon implantları (DEX) : DEX, kortizolden 25 kat daha yüksek bir anti-inflamatuar etkiye sahiptir (175). Suda daha yüksek çözünürlüğü nedeniyle, DEX'in insan gözlerindeki intravitreal yarı ömrü 5.5 saattir (176).

Yapılan çalışmalarda kortikosteroidlerin farmakolojik özellikleri karşılaştırılmıştır. Glukokortikoid reseptör bağlanma afinitesi DEX> fluosinolon> triamsinolon şeklinde sıralanır. Antiinflammatuar aktiviteleri ise DEX ve fluosinolonun özellikleri eşit bulunmuştur ve triamsinolondan 5 kat daha fazladır (170,177). İntravitreal biyolojik olarak parçalanabilen DEX sürekli salımlı implant, bir poli (D, L-laktid-ko-glikolid) içine gömülü 700 µg deksametazondan oluşmaktadır (Ozurdex, Allergan Inc., Irvine, CA, ABD). İmplant yavaş yavaş DEX'i serbest bırakırken, polimer yavaş yavaş su ve karbondioksit ayrışır ve sonunda implant tamamen bozulur (160). İlk 2 aya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda salınımı devam etmektedir (178). DMÖ tedavisinin yanı sıra retina ven dal tıkanıklığı veya santral retina ven tıkanıklığını takiben maküler ödem için ve non enfeksiyöz posterior üveit için endikedir (179).

Vitrektominin, triamsinolon asetonid de dahil olmak üzere birçok ilacın intraoküler klirensini hızlandırdığı bilinmektedir (180). Vitrektomi uygulanmamış ve

vitrektomize edilmiş gözler arasındaki ilaç dağılımındaki farklılıklar, tedavinin etkinliğini potansiyel olarak etkileyebilir. Buna karşılık, yapılan bir farmakokinetik çalışma 0.7 mg deksametazon intravitreal implant enjeksiyonu sonrası vitreus deksametazon konsantrasyon-zaman profillerinin, vitrektomi uygulanmamış ve vitrektomi uygulanmış gözlerde benzer olduğunu göstermiştir (181).

MEAD çalışması, DMÖ'de 0.35 mg ve 0.7 mg intravitreal DEX implantlarının güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren geniş kapsamlı bir çalışmadır. 3 yıl boyunca yapılan izlem sonunda, 0.7 mg DEX implant uygulanan hastaların %22.2'sinde, 0.35 mg DEX implant uygulanan hastaların %18.4'ünde ve plasebo enjeksiyon grubunda %12'sinde ≥ 15 harf görme kazanımı elde edilmiştir. Ortalama merkezi makula kalınlığındaki en büyük azalma 0.7 mg DEX implant grubunda olup, bunu 0.35 mg DEX implant grubu ve plasebo grubu izlemiştir. Yan etkiler açısından ise, fakik hastalarda katarakt gelişme oranı 0.7 mg DEX grubunda %67.9, 0.35 mg DEX grubunda %64.2 ve plasebo grubunda %20.4 olup GİB artışları en fazla 0.7 mg DEX implant olan grupta yaşanmıştır (182).

PLACID çalışmasında ise diffüz diyabetik maküler ödemin tedavisinde, 0.7 mg DEX uygulaması ve birlikte lazer fotokogulasyon uygulamasının, tek başına lazer fotokoagulasyon uygulamasıyla olan klinik sonuçları karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte, 1. hafta, 1. ay ve 9. ayda önemli farklılıklar kaydedilmiş olup, DEX ve lazer fotokoagulasyon uygulamasının, monoterapi kolundan daha fazla görsel kazanım elde edildiği gösterilmiştir (183).

Lazer, intravitreal anti-VEGF ve/veya intravitreal steroid tedavisine refrakter olan kronik DMÖ tıbbi kayıtlarının incelendiği küçük çaplı çalışmalarda , deksametazon intravitreal implant sonrası EİDGK ve foveal kalınlıkta önemli bir iyileşme sağlandığı belirtilmektedir (184,185).

Diyabetik maküler ödemin başlangıç tedavisinde intravitreal deksametazonun etkinliği değerlendirildiğinde, santral makula kalınlığının azaltılmasında ve görmenin iyileştirilmesinde etkili bulunmuş olup ve DMÖ için birincil tedavi olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (186).

2018’de yapılan persistan diyabetik makula ödemli hastalarda devam eden ranibizumab tedavisine deksametazon eklemenin hastaların üzerinde klinik etkisini araştıran geniş kapsamlı DRCR Faz 2 Randomize Klinik Çalışması’nda ise hastaların bir bölümüne devam eden ranibizumab uygulamalarından sonra aynı göze ilk 8 gün içinde intravitreal deksametazon uygulanmıştır. Görme keskinliği ve makula ödemi değerlendirildiğinde , ranibizumab tedavisine intravitreal deksametazon eklenmesi retina kalınlığını azalttığı, ancak görme keskinliğini tek başına devam eden ranibizumab tedavisinden daha fazla iyileştirmeyeceği sonucuna varılmıştır (187).

521 gözü değerlendiren, yakın zamanlı, geniş kapsamlı bir meta-analize, diyabetik makula ödemi için deksametazon implantı ve intravitreal anti-VEGF tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirilmiştir. 6 ayda DEX grubunda başlangıça göre santral makula kalınlığında belirgin bir azalma göstermiştir. İntravitreal anti-VEGF grubunda uygulanan enjeksiyon sayılarının daha yüksek olmasından dolayı, bu durum, DMÖ'lü hastaların daha az enjeksiyonla üstün anatomik sonuçlara ulaşabileceğini göstermiştir. Ancak anatomik farklılığa rağmen, görme keskinliğine bu durum yansımamış olup, her iki grupta benzer oranda artış meydana gelmiştir. Yan etkilere bakıldığında ise göz içi basıncı artışı ve katarakt gelişimi intravitreal deksametazon uygulanan grupta daha fazla izlenmiştir. Çalışmanın sonucu olarak DEX ile tedavi edilen gözlerin anti-VEGF ile karşılaştırıldığında daha az enjeksiyon sayısı ile daha üstün anatomik sonuçlara sahip olduğunu, buna rağmen benzer görme iyileştirme oranları gösterdiğini ortaya koymuştur (188).

Sonuç olarak intravitreal deksametazon özellikle; psödo fakik gözler veya yakın gelecekte katarakt ameliyatı düşünülen hastalar, anti-VEGF dirençli hastalar, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar, vitrektomi sonrası hastalar, başlangıçta yüksek GİB riski olmayan hastalar, sık enjeksiyon almak istemeyen hastalarda ilk seçenek olarak uygulanabilir.(188)

Deksametazon intravitreal implantın kullanımı şu durumlarda kontrendikedir: kornea ve konjonktivanın çoğu viral hastalığı (örn., dendritik keratit), mikobakteriyel enfeksiyonlar ve mantar hastalıkları dahil olmak üzere aktif veya şüpheli oküler veya perioküler enfeksiyonları olan hastalar; cup/disk oranı>0.8 olan glokom hastaları; yırtık veya yırtılmış arka lens kapsülü olan hastalar ve implantın herhangi

bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar. Ek olarak, viral reaktivasyon riski nedeniyle oküler herpes simpleks öyküsü olan hastalarda deksametazon intravitreal implantın (diğer kortikosteroidlerle ortak olarak) kullanılması önerilmez. Benzer şekilde deksametazon intravitreal implant kullanımının sekonder oküler enfeksiyon riskini artırabileceği akılda tutulmalıdır (179).

İntravitreal anti-VEGF ajanlar

Hipoksi ve inflamasyona sekonder salınan VEGF ile vasküler endotelin hücrelerin geçirgenliği ve endotel hücrelerinin proliferasyonu artırılır (80,189). KRB bozulur vasküler permeabilite artarak makula ödemeine sebep olur (99). Ayrıca VEGF, reseptörleri aracılığıyla inflamatuvar hücreler için kemotaktik bir faktör olarak hareket eder. Vasküler geçirgenliği artırmanın yanı sıra, VEGF, inflamasyonu da artırarak diyabetik maküler ödemin oluşmasını tetikler. Artan inflamasyona sekonder VEGF salınımı artar ve maküler ödemin oluşma süreci VEGF yolağı üzerinden bir döngüye girmiş olur (14,101). VEGF ailesinden olan VEGF-A, oküler anjiyogenez ve vasküler permeabilitede en kritik öneme sahiptir. VEGF-A'nın ise mitojenik, anjiogenik ve vasküler permeabilite etkisini gösterdiği ana reseptör VEGFR-2'dir (98).

Diyabetik maküler ödem patogeneğinde VEGF'in önemi anlaşıldıktan sonra intravitreal anti-VEGF ajanlar ile tedaviler öne çıkmaktadır.

Avrupa Retina Uzmanları Derneği Tarafından Diyabetik Makula Ödeminin Yönetimine Yönelik Kılavuzlarda anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisinin birinci basamak tedavi olarak belirtilmektedir (190).

Anti-VEGF ilaçları arasında aptamerler (pegaptanib), VEGF'ye karşı antikorlar (bevacizumab), VEGF'ye karşı antikör fragmanları (ranibizumab) ve VEGF için bir reseptörünü, bir immünoglobulinin Fc fragmanı ile birleştiren füzyon proteinleri (aflibercept ve conbercept) yer alır. Antikörler ve füzyon proteinleri, VEGF-A'nın tüm izoformlarını bağlar; füzyon proteinleri ayrıca VEGF-B'yi ve plasental büyüme

faktörünü bağlar. Füzyon proteinleri, VEGF için daha yüksek afiniteye ve DMÖ tedavisinde daha az sıklıkta enjeksiyon potansiyeline sahiptir (15,191).

Günümüzde DMÖ tedavisi için yaygın olarak kullanılan üç anti-VEGF ajanı; aflibercept (Eylea), bevacizumab (Avastin) ve ranibizumab (Lucentis) bulunmaktadır.

Pegaptanib: Hücre dışı VEGF'yi bağlamak ve bloke etmek için geliştirilmiş olup, DMÖ'nün tedavisi için kullanılan ticari olarak mevcut ilk anti-VEGF ilacıdır (192). İntravitreal pegaptanib'in fonksiyonel ve anatomik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda ortalama EİDGK'de anlamlı bir iyileşme ve merkezi maküler kalınlıkta anlamlı bir azalma bulunmuştur (193-195). Ancak günümüzde yeni ajanların kullanılması ile DMÖ tedavisi için kullanımı yaygın değildir.

Bevacizumab: Vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) inhibe eden hümanize bir monoklonal antikor olan Bevacizumab, başlangıçta mevcut metastatik kolorektal kanser rejimleri ile kombinasyon halinde kullanım için eşlik eden bir ilaç olarak geliştirilmiştir (196). İntravitreal bevacizumab enjeksiyonları, neovasküler yaşa bağlı maküler dejenerasyon ve DMÖ için endikasyon dışı bir tedavi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır.

Oküler hastalık için standart intraoküler bevacizumab dozu 0.05 ml'de 1.25 mg'dır. Tek bir enjeksiyondan sonra insanlardaki vitreus örneklerinde bevacizumabın intravitreal yarı ömrü 3 ila 6.7 gün arasında değişmektedir (197). Tek bir bevacizumab enjeksiyonundan sonra 4 haftaya kadar sistemik VEGF plazma seviyelerinde önemli ölçüde azalma görülmesi ilacın intravitreal uygulamasından sonra sistemik dolaşımında da etkili olduğunu göstermektedir (198).

Bevacizumab flakonları çoklu doza bölünebilir ve maliyeti ranibizumab ve aflibercept ile karşılaştırıldığında çok daha düşüktür. Bevacizumab oküler hastalıkların tedavisi için onaylanmadığından, etkinlik ve güvenliliğe ilişkin güçlü karşılaştırmalı verilere ihtiyaç duyulmuştur (190).

DMÖ tedavisi için bevacizumabın etkinliğini değerlendiren ilk çalışmada, fotokoagülasyon, intravitreal triamsinolon enjeksiyonu veya vitrektomi gibi önceki tedavilere yanıt vermeyen diffüz diyabetik makula ödemi olguları değerlendirilmiş

olup, enjeksiyon sonrası 6 haftalık takiplerde görme keskinliğinde anlamlı bir iyileşme ve SMK'da anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (199).

BOLT (bevacizumab veya lazer tedavisi) çalışmasında ise, DMÖ için intravitreal bevacizumab ile tedavi edilen (ortalama enjeksiyon sayısı 9) ya da lazer fotokoagulasyon ile tedavi edilen (ortalama lazer sayısı 3) 2 grup oluşturulmuştur. 12 aylık takipten sonra, bevacizumab grubunda görme keskinliği iyileşmesi elde etme olasılığının, lazer grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulunmuştur (200).

Diyabetik makula ödemi için intravitreal bevacizumab ile intravitreal triamsinolonun karşılaştırıldığı , 1243 gözün dahil edildiği, yakın zamanlı, geniş kapsamlı bir meta-analiz sonuçlarına göre tekrarlayan IVB enjeksiyonları alan grubun, 12, 24 ve 48 haftalık takipte EİDGK değerinde artışın, IVT ve IVT+IVB gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (201).

DRRC.net, Protokol T çalışmasında DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept, bevacizumab ve ranibizumabın 1 yıllık etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 660 hasta dahil edilmiştir. Hastalar tedavi öncesi görme keskinliği düzeyine göre 2 gruba ayrılmışlardır. EİDGK skoru 69 harf veya daha fazla olan hastalarda, ortalama harf skorunun, aflibercept için 8.0 ± 7.6 , bevacizumab için 7.5 ± 7.4 ve ranibizumab için 8.3 ± 6.8 arttığı tespit edilmiştir. Başlangıç EİDGK skoru 69 harften az olan gözlerde ise ortalama iyileşme, aflibercept için 18.9 ± 11.5 , bevacizumab için 11.8 ± 12.0 ve ranibizumab için 14.2 ± 10.6 olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucuna göre üç ajanının da diyabetik makuler ödemli gözlerde görme keskinliğini arttırdığı, ancak nispi etkinin başlangıçtaki görme keskinliğine bağlı olduğu belirtilmiştir. Başlangıç görme keskinliği kaybı hafif olduğunda, çalışma grupları arasında ortalama olarak belirgin bir farka rastlanılmamıştır. Başlangıç görme keskinliği daha kötü seviyelerde olduğunda ise, aflibercept görüşü iyileştirmede daha etkili bulunmuştur. Makula kalınlıklarında değişime bakıldığında ise 3 ajanla tedavi sonrası makula kalınlıklarında azalma tespit edilmiştir ancak bevacizumabın makula ödemi azaltma üzerindeki etkisi, her iki grupta da aflibercept ve ranibizumabdan daha az bulunmuştur (202).

DCRC.net grubunun çalışmasındaki 1. yılda belirlenen tedavi farklılıklarının 2. yıldaki devamlılığını belirlemek için yapılan çalışmada ise; 2. yılda, başlangıç

görme keskinliği daha iyi olan gözlerde, tedavi grupları arasında ortalama görme keskinliği değişikliğinde yine anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Başlangıç görme keskinliği kötü olan gözlerde, aflibercept'in ranibizumab'a göre 1 yılda kaydedilen avantajı azaldığı ve 2. yılda artık istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, ama hala afliberceptin ise bevacizumab'dan üstün kaldığı belirtilmiştir. 2. yılda da bevacizumabın retina kalınlığını en az azaltan ajan olduğu tespit edilmiştir (161).

Ranibizumab(Lucentis®): Öncelikle yaşa bağlı makula dejenerasyonunun tedavisinde intraoküler kullanım için tasarlanmış, VEGF-A'nın tüm izoformlarını bağlayan ve inaktive eden bir monoklonal antikorun rekombinant hümanize bir Fab fragmanıdır (203). Fc antikor bölgesini içermez ve bu nedenle kan dolaşımından daha hızlı temizlenir ve ~2 saatlik kısa bir sistemik eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Ranibizumabın vitreus yarı ömrünün ise yaklaşık 9 gün olduğu belirtilmiştir (204). Başka bir çalışmada , intravitreal 0.5 mg ranibizumabın yarı ömrünün, vitrektomi uygulanmamış gözlerde 7.19 gün olduğunu raporlamıştır (205-206).

DMÖ tedavisinde ranibizumabın etkisini, fokal/grid lazer veya her ikisinin kombinasyonu ile karşılaştıran ilk prospektif, randomize ve çok merkezli klinik çalışma, Ranibizumab For Edema Of Macula İn Diabetes (READ-2) çalışmasıdır. Hastalar, sadece intravitreal 0.5 mg ranibizumab uygulananlar, sadece lazer uygulananlar ve ranibizumab 0.5 mg ve lazer kombinasyonu uygulananlar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre, 6. ayda, yalnızca ranibizumab alan gözlerde EİDGK iyileşmesinin önemli ölçüde daha fazla olduğunu bulunmuştur (207).

RESOLVE, DMÖ'de ranibizumabın etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için tasarlanmış 12 aylık, çok merkezli, faz 2 çalışmasıdır. 1. aydan 12. aya kadar EİDGK ortalama değişikliği ve SMK azalma oranı, ranibizumab grubunda plaseboya göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Yan etkilerinde ise her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (208).

RESTORE çalışması, diyabetik makula ödeminde, 12 ay boyunca ranibizumab 0.5 mg monoterapisinin veya lazerle kombine kullanımının, tek başına lazere göre üstünlüğünü gösterme amacıyla yapılmış bir faz 3 çalışmasıdır. Tek başına lazer tedavisi ile karşılaştırıldığında, ranibizumab monoterapisinde daha fazla EİDGK

iyileştirmesi ve SMK azalması bulguları tespit edilmiştir. Tek başına ranibizumab ve ranibizumab ile lazer kombinasyonuna bakıldığında ise EİDGK iyileştirmesi ve SMK azalması açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. RESTORE çalışması, DMÖ'ye bağlı görme bozukluğu olan hastalarda ranibizumab monoterapisinin lazere göre anlamlı derecede üstün yarar sağladığını gösteren çalışmadır (209). RESTORE çalışmasının sonuçlarına dayanarak, ranibizumab, 2011 yılında DMÖ'ye bağlı görme bozukluğunun tedavisi için tarafından Avrupa'da onaylanmıştır (190).

RISE ve RIDE, DMÖ hastalarında, 24 aylık ranibizumabın etkililiğini ve güvenliğini değerlendiren çok merkezli çalışmalardır. RISE'de 377 ve RIDE'de 382 hasta, aylık plasebo enjeksiyonları veya intravitreal ranibizumabın 0.3 mg veya 0.5 mg'lık enjeksiyonlarını almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda ortalama SMK azalması ve EİDGK artışı uygulama dozundan (0.3 veya 0.5) bağımsız olarak ranibizumab gruplarında, plasebo gruplarına göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (210). Çalışmanın daha sonra 3 yıllık verileri de bildirilmiş olup, ranibizumab gruplarında 36. ayda gözlenen fonksiyonel sonuçların, iki yıllık takip çalışmasında bildirilenlerle uyumlu olduğu saptanmıştır (211).

Intravitreal bevacizumab tedavisinden sonra kalıcı DMÖ olan gözler değerlendirilmiş ve 0.3 mg ranibizumabın intravitreal uygulamasının etkin olduğu, EİDGK'nın önemli ölçüde arttığı ve SMK'nın önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (212).

Ranibizumab enjeksiyonu için mevcut farklı tedavi rejimlerine bakıldığında, sabit bir aylık enjeksiyon, bir pro re nata (PRN) rejimi -ihtiyaca göre enjeksiyon- veya tedavi et ve uzat şeklinde çalışmalar mevcuttur. Aylık enjeksiyonlar tedavinin başlangıcında mümkün görünmektedir ancak 6. aydan sonra ihtiyaç duyulan enjeksiyon sayıları azalabilmektedir. Tekrar tedavi ve izleme aralıkları, görme keskinliğine veya ranibizumaba verilen anatomik cevaba göre ayarlanabilir (190).

Aylık ranibizumab tedavi rejimini, başlangıçtan sonra 2 ayda bir uyarılmanın potansiyel faydalarını değerlendirmek için RELIGHT çalışması yapılmıştır. Hastalara başlangıçta 3 aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yükleme dozu verilmiştir

(başlangıç ve 1. ve 2. aylar) ve sonrasında ve 3-5. aylarda aylık enjeksiyonlar devam etmiştir. 6. ve 18. aylar arasında ise enjeksiyonlar iki ayda bir yapılmıştır .Bu çalışma, ilk 6 aylık tedavi rejimi sırasında elde edilen fonksiyonel sonuçların, iki ayda bir olan tedaviler sırasında da 12 ay boyunca korunduğunu göstermiştir (213) .

Benzer şekilde, bir başka çalışmada da tedaviler arası aralıkların kademeli olarak uzatılmasının (1 ila 3 ay) klinik sonuçlarının, hastalık aktivitesi belirtilerine göre tedavi edildiği PRN ile karşılaştırmış olup, iki grup arasında benzer sonuçlar bulunmuştur (214).

Aflibercept: İnsan VEGFR1'in ikinci Ig alanını, insan VEGFR2'nin üçüncü Ig alanını ve insan IgG1'inin Fc bölgesini içeren füzyon proteindir (215). Aflibercept, insan VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörünün çoklu izoformlarını bağlar (206).

DMÖ yönetiminde aflibercept'in rolü hakkında yayımlanan ilk yüksek kaliteli bilimsel yayınlar, Avrupa'da VIVID çalışması ve Amerika Birleşik Devletleri'nde VISTA çalışmasıdır. VIVID ve VISTA, DMÖ tedavisi için iki doz intravitreal aflibercept rejimi ile lazerin etkinliğini ve güvenliğini karşılaştıran, benzer şekilde tasarlanmış faz III çalışmalarıdır. Aylık 5 enjeksiyonluk bir yükleme dozundan sonra, 2 mg aflibercept her 4 veya her 8 haftada bir uygulanmıştır. 100 haftalık takipten sonra, VIVID'de ≥ 15 harflik bir EİDGK iyileşmesi elde eden hastaların oranı 4 haftada bir enjeksiyon olan , 8 haftada bir enjeksiyon olan ve sadece lazer tedavisi alan gruplar için sırasıyla %38.2, %31.1 ve %12.1 ve VISTA'da ise sırasıyla %38.3, %33.1 ve %13.0 bulunmuştur .Başlangıçtan 100. haftaya kadar ortalama EİDGK iyileşmesinde, 4 haftada bir tedavi alan ve 8 haftada bir tedavi alan grup arasında önemli bir farka rastlanılmamış olup sadece lazer alan gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (216,217).

Bu sonuçlara dayanarak, 2014 yılında Avrupa İlaç Ajansı ve 2015 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) DMÖ tedavisinde 2 mg aflibercept kullanımını onaylamıştır (195). Aflibercept için önerilen doz, ilk 5 enjeksiyon için her 4 haftada bir 2 mg (0.05 mL) ve ardından 8 haftada bir 2 mg (0.05 mL) intravitreal enjeksiyon

uygulamasıdır. İkinci yılda, görsel ve anatomik sonuçlara göre tedavi aralığının uzatılabileceği bir "tedavi et ve uzat" rejimi benimsenebilir (190).

VIVID ve VISTA çalışmasının 148 haftalık sonuçlarının yayımlandığı bir başka raporda ise intravitreal aflibercept alan gruptaki görsel iyileşme düzeyinin 148. haftada da korunduğu belirtilmiştir (218).

Daha önce tedavi görmemiş ve tedavi görmüş DMÖ hastalarında, intravitreal aflibercept'in fonksiyonel ve anatomik sonuçlarının değerlendirildiği APOLLON çalışmasına göre ise, başlangıçtan 12. aya kadar EİDGK her iki grupta da aralarında fark olmadan artmış ve SMK ölçümlerini önemli ölçüde azaltmıştır (219).

DRRCR.net, Protokol T çalışmasına göre, başlangıç görme keskinliği <69 harf olan gözler için, aflibercept ile elde edilen EİDGK iyileşmesinin, 1. yılda bevacizumab ve ranibizumab ile elde edilenden istatistiksel olarak daha büyük olduğunu bulunmuştur (202). Ancak 2. yılda aflibercept ile ranibizumab arasında fark bulunamamış ve EİDGK iyileştirmesi açısından sadece bevacizumab'a göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışma anti-VEGF enjeksiyon ihtiyacının yıldan yıla azaldığını göstermektedir. Tüm anti-VEGF ajanları için, çalışmanın ikinci yılında, ilk yılda ihtiyaç duyulan enjeksiyon sayısının yaklaşık yarısına ihtiyaç duyulmuştur (161).

Protokol T'nin ikincil bir analizinde, DMÖ için aflibercept, bevacizumab veya ranibizumab tedavisi sırasında diyabetik retinopati şiddetindeki değişiklikler karşılaştırılmıştır. 1. yılda, proliferatif diyabetik retinopatisi olmayan gözlerde, aflibercept veya ranibizumab ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir kısmında, bevacizumab ile karşılaştırıldığında diyabetik retinopati şiddetinde iyileşme görülmüştür. Ancak aflibercept ile ranibizumab arasında fark bulunamamıştır. Bununla birlikte, 2. yılda, hiçbir tedavi grubunda diyabetik retinopati şiddetinde iyileşmede fark tespit edilememiştir. Proliferatif diyabetik retinopatili gözlerle ilgili olarak ise, 1.ve 2. yılda aflibercept ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir kısmında, bevacizumab veya ranibizumab ile karşılaştırıldığında diyabetik retinopati şiddetinde

iyileşme görülmüştür, ranibizumab ve bevacizumab arasında ise farka rastlanılmamıştır (220).

3 anti-VEGF ajanın, plasebo ve lazer grubuyla karşılaştırıldığı yakın zamanlı, 24 sistemik derleme sonuçlarını içeren, geniş kapsamlı bir meta-analiz incelemesi yapılmıştır. Buna göre aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab uygulamaları, bir yıl sonra görüşü 3 veya daha fazla satır iyileştirmede lazer uygulamasından daha etkilidir. Ranibizumab alan kişilerin bir yılda 3 veya daha fazla görme keskinliği satırı kazanma olasılığının aflibercept ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ranibizumab ve bevacizumab arasında ise görme keskinlikleri açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır (221).

Ziv-aflibercept: Ticari olarak, afliberceptten çok daha ucuz ancak aynı molekül mekanizmasında olan bir füzyon proteinidir., Aflibercept, izo-ozmotik bir çözelti (300 mOsm/kg) olarak gelirken ziv-aflibercept, 1000 mOsm/kg'lık bir ozmolariteye sahiptir. Yapılan bir pilot çalışmada, hastalarda yüksek osmolaritesi ile ilgili bir soruna yol açmamış , anti-VEGF tedavisi gerektiren retina hastalıkları için özellikle çok düşük ulusal gelire sahip ülkelerde, alternatif maliyet etkin bir tedavi olarak klinik çalışmalarda daha fazla araştırmayı hak ettiğini belirtmiştir (222).

DMÖ'lü 17 gözü içeren 3 aylık prospektif bir çalışmanın sonuçları, intravitreal ziv-aflibercept'in etiket dışı kullanımının, DMÖ'de saptanabilir oküler toksisite veya sistemik yan etkiler olmaksızın görme keskinliğini iyileştirdiğini bulmuştur (223).

Conbercept: VEGF ve plasental büyüme faktörü için bir tuzak reseptör olarak tasarlanmış yeni bir rekombinant füzyon proteinidir. VEGF'ye afinitesi bevacizumabın 50, ranibizumabın 30 katıdır (224).

2020 yılında yayımlanan, 588 hastayı içeren bir meta-analizde, DMÖ tedavisinde conbersept ve ranibizumabın etkisi ve güvenliğini karşılaştırılmıştır, intravitreal conbersept enjeksiyonlarının hem SMK değerlerini azaltmada hem de

EİDGK'yi iyileştirmede ranibizumabdan üstün olduğunu gösterilmiştir. Yan etki profili açısından ise güvenilir olduğu belirtilmiştir (225).

Onkoloji pratiğinde anti-VEGF ilaçların kullanımı ciddi kardiyovasküler, venöz tromboembolik, hemorajik veya enfeksiyöz sistemik advers olaylar riskini artırmaktadır (226-227). İntravitreal anti-VEGF ajanlarının enjeksiyondan sonra sistemik VEGF seviyesinin azalması, ilaçların sistemik yan etki yapabileceği, kardiyovasküler hastalık, tromboemboli artışına sebep olabileceği düşünülmektedir. 2018 yayımlanan bir meta-analiz çalışmasına göre anti-VEGF tedavilerinin sistemik advers olay riskini artırmadığı belirtilmiştir (228). 2021 de yayımlanan , 74 randomize klinik çalışmanın meta-analizi ile yapılan sistematik bir derlemede ise, anti-VEGF ilaçların intravitreal tedavisinin, arteriyel veya venöz tromboembolik olaylar ve majör kardiyovasküler hastalık riskinde artışı ile ilişkisi bulunmamıştır (229).

2.3.7.3. Cerrahi Tedavi

Vitreomaküler adezyonun DMÖ için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ve arka hyaloidi kaldırarak DMÖ gerilemesini sağlayayan vitrektomi ilk olarak 1992'de rapor edilmiştir (230) .Belirgin vitreoretinal traksiyonu olan DMÖ hastalarında pars plana vitrektominin (PPV) avantajı açık olsa da traksiyonel olmayan hastalarda uygulanması bir tartışma konusudur (190) .

Vitrektomi, öncelikle makulaya yapışık gergin arka hyaloidi olan ve genellikle sığ traksiyonel makula dekolmanı ile ilişkili olan ve önceki fokal/grid lazerin başarısız olduğu gözler için uygulanmıştır (231,232). Daha sonra, arka hyaloidin durumundan bağımsız olarak önceki fokal lazer veya intravitreal triamsinolon enjeksiyonuna rağmen kalıcı DMÖ olan gözler için veya yapışık ancak kalınlaşmamış, gergin olmayan arka hyaloid olan gözler için bir tedavi olarak araştırılmıştır (233,234). Burada özellikle internal limitan membran (ILM) soyulması yapılmış olup, ILM

soyulmasının DMÖ’de bütün traksiyonları, vitre kalıntılarını ve inflamatuvar faktörleri azalttığı öne sürülmektedir (190).

DMÖ için vitrektominin etkileri konusunda bir tartışma mevcuttur. Bir grup çalışma vitrektominin makuler kalınlaşmayı azalttığını ancak görme keskinliğini iyileştirmedeğini öne sürer; diğer bir grup ise makuler kalınlaşmada azalma veya makuler incelmeye eş zamanlı olarak görme keskinliğinde iyileşme rapor etmektedir. Ayrıca makuler traksiyonlu olgularda görme keskinliğinde iyileşme bildiren, ancak traksiyonsuz olgularda görmede düzelme olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (15).

DMÖ tedavisi, son on yılda intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi ve deksametazon implantlarının geliştirilmesiyle büyük ölçüde gelişmiştir. DMÖ ameliyatı vitreus ve retina durumuna göre düşünülmelidir. Ön-arka traksiyonun varlığı, DMÖ’lü gözlerde PPV için bir gösterge olabilir. Traksiyon olmadığında PPV'nin avantajları konusunda fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, PPV'nin EİDGK'yı koruduğu gösterilse de, anatomik sonuçlar fonksiyonel sonuçlardan daha iyi olacaktır (190).

2.4. YKL-40

YKL-40, insan kıkırdak glikoproteini 39 (HC-gp39) , 38-kDa heparin bağlayıcı glikoprotein veya kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHI3L1) olarak da bilinen bir glikoproteindir. Kitinazlar kitini parçalarken, kitinaz benzeri proteinler bu enzimatik aktiviteye sahip değildir (19). YKL-40 kısaltması, ilk üç N-terminal amino asit, tirozin (Y), lizin (K) ve lösin (L) için tek harfli koda ve YKL-40'ın görünür moleküler ağırlığına dayanmaktadır (235). İnsan YKL-40 için CHI3L1 geni, kromozom 1q31-q32 üzerinde lokalizedir (236) .

YKL-40, makrofajlar, nötrofiller, monositler, hava yolu epiteli, vasküler düz kas hücreleri, sinovyal hücreler, kondrositler, meme hücreleri, tümör hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanır. Özellikle bağışıklık sisteminin aktivasyonunda ve hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesiyle ilgili hücre süreçlerinde yer aldığı görülmektedir (16,235,237). Astım, KOAH, artrit, sepsis, diyabet, karaciğer fibrozu, koroner arter hastalığı, çeşitli tümörler gibi hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (19).

Diğer monosit/makrofaj belirteçlerinin aksine, YKL-40 monositlerde bulunmaz ancak, monositlerin makrofajlara olgunlaşmasını indükler ve farklılaşmanın geç aşamalarında aktive edilmiş makrofajlar tarafından salgılanır (18,236). Çalışmalar, CD14+ monositlerinin CD14-, CD16+ makrofajlarına farklılaşması ve olgunlaşmasına, CD16+ makrofajlardan bir YKL-40 ekspresyonu eşlik ettiğini göstermektedir (238) .

Hücresel düzeyde sitokinler, büyüme faktörleri, hücresel ve ekstrasellüler matriks faktörleri, ilaçlar ve stres, YKL-40 üretiminin etkili düzenleyicileridir. Yapılan çalışmalarda aktive edilmiş makrofajlarda, anahtar Th1 sitokini olan IFN- γ tarafından üretiminin artırıldığı ve Th2 sitokini olan IL-4 tarafından baskılandığı rapor edilmiştir (19,239). IL-6, IL-17 ve IL-18 tarafından

stimülasyonun, kondrositlerden YKL-40 salgılanması ile sonuçlandığı gösterilmiştir (240).

YKL-40'ın ayrıca vasküler hücreler için bir adezyon ve migrasyon faktörü olduğu ve farklılaşmış vasküler düz kas hücreleri tarafından salındığı ortaya konulmuştur (241). Doku yaralanması, doku yeniden şekillenmesi, inflamasyon ve fibrozis sırasında vasküler endotel ve düz kas hücreleri üzerinde kemotaktik bir etkiye sahiptir. Endotel tübülogenezini, vasküler düz kas hücre göçünü ve yapışmasını uyarak vasküler endotel hücrelerinin morfolojisini düzenler (19,242).

YKL-40 hücre büyümesini ve çoğalmasını uyarır. Yapılan çalışmalarda sinovyal hücrelerin, eklem kondrositlerinin, cildin ve fetal akciğer fibroblastlarının büyümesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (243). Astım sırasında, bronşiyal düz kas hücre büyümesini ve proliferasyonunu arttırdığı, astımın doku onarımı ve yeniden şekillenmesinde, YKL-40'ın bronşiyal düz kas hücresi proliferasyonunu uyarmak için bronş epitelinde IL-8 ekspresyonunu indüklediği bulunmuştur (19,244).

YKL-40 ayrıca doku fibrozunda önemli bir rol oynayan MAPK/Erk1/2 ve fosfatidilinositol 3 kinaz sinyal kaskadlarını başlatarak fibroblastların büyümesini uyarmada görevlidir. Bu yolları uyarılması mitogenez, büyüme, çoğalma, apoptoz ve kanser hücresi transformasyonunda önemlidir (19).

Matris metalloproteinazların (MMP) enzimatik aktivitesini de etkileyerek, doku yeniden şekillenmesi, fibrozis, metastatik kanser ilerlemesi üzerinde önemli rol oynayan ekstrasellüler matriks düzenlemesini değiştirir (19).

Yapılan çalışmalar birçok kanser grubunda (oligodendroglia, glioblastoma, osteosarkom, akut miyeloid lösemi, sarkom, Hodgkin lenfoma, germ hücre, akciğer, rahim, yumurtalık, mesane, prostat, böbrek, kolon) YKL-40 'ın önemli oranda seviyelerinin yükseldiğini ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (245-247). Tümörlerde anjiyogenez ve inflamasyon oluşumunu desteklediği gösterilmiştir (248). YKL-40'ın serum seviyeleri, VEGF ekspresyonu ve tümör dokularındaki mikrodamar yoğunluğu ile koreledir, bu durum anjiyogenezi teşvik ettiğini ve kanserin ilerlemesinden sorumlu olduğunu gösterir (19,249). Yapılan bir

başka çalışmada kanser hücrelerinde YKL-40 'ın, başta IL-8 ve CCL2 olmak üzere inflamatuvar kemokinleri salgılamak için makrofajları aktive ettiği ayrıca endotel hücreleri göçünü arttırarak, endotel hücre tübülasyonuna sebep olduğu ve mikrodamar yoğunluğunu arttırarak anjiyogeneze sebep olduğu ortaya konulmuştur (250). Tümör hücrelerinde anjiyogeneze üzerinde yapılan başka çalışmada ise hipoksiye sekonder salınan HIF1a'nın, VEGF ve YKL-40 ekspresyonunu hem ayrı yollar üzerinden arttırdığı hem de artan YKL-40 'ın VEGF'in salınımını indüklediği tespit edilmiştir. YKL-40 'ın hem VEGF'den bağımsız hem de VEGF tetikleyicisi olarak anjiyogeneze etkili olduğu belirtilmiştir (22).

YKL-40 inflamatuvar olaylarda rol aldığı için endotelial disfonksiyon, ateroskleroziste ve kardiyovasküler hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar YKL-40'ın kemotaksisi, hücre bağlanmasını ve vasküler endotel hücrelerinin ve göçünü arttırdığını ve anjiyogeneze önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (16). Yüksek YKL-40 düzeylerinin koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi ile değerlendirilen stenozlu damar sayısı ile serum YKL-40 düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (251). Ayrıca yapılan başka çalışmada, tromboembolik olaylar ile YKL-40 seviyesinin önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir.(252)

Diabetin patofizyolojisinde kronik inflamasyon önemli rol oynar. Tip 1 ve tip 2 DM hastalarda yapılan çalışmalarda YKL-40 düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (253,254). Plazma YKL-40 düzeyi tip 2 diyabetin obeziteden bağımsız bir belirteci olarak tanımlanmıştır (253). Morbid obez hastalarda kilo kaybından sonra YKL-40 seviyelerinin de düştüğü gösterilmiştir(255). Yapılan başka bir çalışmada diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan nefropatinin bir göstergesi olarak, YKL-40 seviyeleri ile albüminüri seviyeleri arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (254). Ayrıca tip 2 DM hastalarda YKL-40 seviyelerinin mortaliteyi öngördüğü belirtilmektedir (256).

Diabetik retinopati patofizyolojisinde YKL-40'ın yeri henüz bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili yapılmış literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada DM'li hastaların serum YKL-40 seviyeleri incelenmiş

olup, DMÖ üzerinde bir etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, serum YKL-40 konsantrasyonları, DMÖ de seröz retina dekolmanı olan hastalarda yüksek bulunmuş olup, YKL-40'ın diyabetik retinopati sürecinde yer aldığı düşünülmektedir (257).

Yakın zamanlı koroid neovaskülarizasyonları üzerinde yapılan bir çalışmada ise koroid-RPE tabakasında YKL-40 düzeylerinin yüksek bulunduğu, YKL-40'ın, makrofaj M2 farklılaşmasını ve in vitro VEGFA salgısını indükleyerek neovaskülarizasyonu hem proinflamatuvar hem proanjyogenik olarak desteklediği ortaya çıkarılmıştır (23).

Sonuç olarak diyabetik retinopatideki patofizyolojik mekanizmalar da göz önüne alındığında, YKL-40'ın rolü, hastalığın gidişatı hakkında prognostik bir gösterge olabilir ve ileride bu belirtiye karşı geliştirilecek tedavi stratejileri DR ilerlemesini engellemeye yardımcı olabilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmamız, Ekim 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne bulanık görme şikâyeti ile başvuran, katarakt nedeni ile cerrahi planlanan, tip 2 diyabeti olan hasta gönüllülerin ve sağlıklı gönüllülerin verileri toplanarak oluşturulmuştur. Çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 30.09.2021 tarih ve 04 karar numarası ile onay alındı. Çalışmaya alınan her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmış olup, hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları kaydedildi.

3.1. Hasta Populasyonu

Çalışmaya katarakt nedeni ile operasyon planlanan, 18-90 yaş arasında sağlıklı ve tip 2 diyabetes mellitusa sahip, daha önce herhangi bir topikal damla, intravitreal enjeksiyon ya da lazer fotokoagülasyon tedavileri gibi oküler tedavi almamış bireyler dahil edilmiştir. DM tanısı kriteri ADA 2021 kılavuzuna göre konulmuştur (2).

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise;

- 1- Gebeler ve emziren bayanlar
- 2-Sigara kullanımı olan bireyler
- 3- Obez ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) bireyler

4- Diyabet dışı sistemik inflamatuvar hastalığa sahip bireyler, romatoloji ve hematoloji hastaları, herhangi bir malign hastalık öyküsü bulunan bireyler

5-Koroner arter hastalığı, serebro vasküler hastalık, akut-kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tiroid hastalığı öyküsüne sahip bireyler

6-KontROLSÜZ hipertansiyon hastaları

7-Hipolipidemik ilaç kullanım öyküsü olan bireyler

8-Oküler enfeksiyon geçirme öyküsü olan bireyler

9-Oküler cerrahi öyküsü olan bireyler

10-Oküler travma öyküsü olan bireyler

11-Diyabetik retinopatiye sahip ancak daha önce herhangi bir topikal damla, intravitreal enjeksiyon, lazer fotokoagülasyon uygulaması gibi oküler bir tedavi alma öyküsü olan hastalar

12-Üveit, glokom, senil makula dejenerasyonu, retinal vasküler hastalık, herhangi bir konjenital oküler hastalık öyküsü olan bireyler.

Çalışmaya alınan tüm gönüllülere bir gözde katarakt operasyonu endikasyonu konulmuş olup, demografik özellikleri kaydedilmiştir. Görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi ve fundus muayenesini içeren tam oftalmolojik muayeneleri yapılmıştır. Diyabetik bireylerdeki retinadaki hasar, intravenöz 5 ml %10 sodyum florosein boya verilerek, fundus florosein anjiyografi ile belirlenmiştir. Uygulama esnasında herhangi bir yan etkiye rastlanılmamıştır. FFA görüntülerine göre DM olan bireyler; diyabetik retinopatisi olmayan bireyler, nonproliferatif diyabetik retinopatisi olanlar ve proliferatif diyabetik retinopatisi olan bireyler olarak gruplara ayrılmıştır. DR evrelemesi kriteri Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2020'de yayımladığı kılavuzda geçen; Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküler Ödem Hastalığı Şiddet Ölçekleri Çalışması'na göre yapılmıştır (8,110). Tüm katılımcılar DR evrelemesine göre 4 alt gruba ayrılmışlardır.

- a. Sağlıklı gönüllüler, kontrol grubu olarak belirlenmiştir.
- b. Diyabetes mellitus tanısı alan ancak diyabetik retinopati bulgusu olmayan gönüllüler (Non-DRP)
- c. Diyabetes mellitus tanısı alan ve nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan gönüllüler (NPDR)
- d. Diyabetes mellitus tanısı alan ve proliferatif diyabetik retinopatisi olan gönüllüler (PDR)

Katılımcıların vücut kitle indeksleri hesaplanmıştır.

Katılımcıların kan örneklerinde HbA1c, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, CRP, fibrinojen düzeyleri ve YKL-40 parametreleri çalışılmıştır. Ön kamara örneklerinde ise YKL-40 düzeyleri değerlendirilmiştir.

11 hasta ile yapılan pilot çalışmada, aköz ve serum örneklerinin etki büyüklükleri (effect size) sırasıyla 0.50 ve 0.48 olarak tespit edilmiş ve bu değerlere göre her bir grupta minimum alınması gereken hasta sayısı %95 güç ile 20 olarak bulunmuştur. Buna göre planlanan çalışmamıza toplam 90 gönüllü dahil edilmiştir. 23 kişi kontrol grubunu, 26 kişi non-DRP grubunu, 21 kişi NPDR grubunu, 20 kişi PDR grubunu oluşturmuştur.

3.2. Numunelerin Toplanması ve Çalışılması

Serum YKL-40 değerleri için, çalışmaya katılan tüm kişilerden jelli sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance) 5 ml kan örneği alınmıştır. Alınan kanlar 20 dk bekletildikten sonra 1500 x g'de 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir ve süpernatantları ayrılıp porsiyonlanarak analizler için çalışma gününe kadar – 80 derecede saklanmıştır.

Katarakt cerrahisinin rutin aşamalarından biri olan korneadan yan giriş açma işlemi sonrasında, 27 gauge kanül takılmış insülin enjektörü ile 0.05 ml aköz hümör

alınıp, analizler için çalışma gününe kadar – 80 derecede saklanmıştır. Tüm örnekler aynı cerrah tarafından (Dr.VC) aynı teknik ile alınmıştır.

Çalışmaya katılan tüm kişilerden biyokimyasal analizler için jelli sarı kapaklı biyokimya tüplerine 8,5 ml kan örneği alındı. Alınan kanlar pıhtılaşma için 20 dakika bekletildikten sonra 4000 devir/dakika'da 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Fibrinojen ölçümü için tüm hastalardan mavi kapaklı sitratlı tüplerde 2,7 ml kan örneği alınarak 4000 devir/dakika'da 10 dakika süreyle santrifüj edildi.

Kullanılan Cihazlar

Numunelerin saklanması için derin dondurucu (New Brunswick Scientific U570), Soğutmalı Santrifüj (Thermo Scientific SL 16 R, UK) ve numunelerin porsiyonlanması için kalibre edilmiş pipet (Thermo Scientific, FINNIPIPETTE F2 Finland) kullanıldı.

Biyokimyasal parametreler Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan Atellica otoanalizöründe (Siemens Healthineers, Almanya), serum CRP düzeyleri BNII nefelometri cihazında (Siemens Healthineers, Almanya) ve fibrinojen düzeyleri koagülasyon cihazında (Stago Compact Max, Netherlands) , HbA1c düzeyleri ise BioRad Variant II HbA1c cihazında ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür.

ELISA yöntemiyle ölçülen parametreler için Thermo Fisher Scientific Multiscan Go (Finland) cihazı kullanıldı.

YKL-40 (CHI3L1) tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Fine Test CHI3L1 ELISA Kit, Cat. No: EH0093) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç pg/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 62.5-4000 pg/mL ve hassasiyet 37.5 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV<% 10'dur.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda veriler SPSS 21 (Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı ölçülerin ifadesinde ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde istatistikleri kullanılmıştır. Grupların kıyasında ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. ANOVA sonrası ikili kıyas için LSD testi, non-parametrik test sonrası Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin ilişkisinde Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılmıştır. Belirlenen grupların (NPDR-PDR), serum ve aköz YKL-40 için eşik değerlerinin belirlenmesinde Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi kullanılmıştır. Bonferroni düzeltmesi hariç tüm analizlerde $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 90 gönüllü dahil edilmiş olup, 23 kişi (%25.5) kontrol grubunu, 26 kişi (%28.8) non-DRP grubunu, 21 kişi (%23.3) NPDR ve 20 kişi (%22.2) PDR grubunu oluşturmaktadır.

Tablo 1. Katılımcıların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı, VKİ değerleri

Değişkenler	Kontrol	Non-DRP	NPDR	PDR	p
Yaş	62.9 ± 10.7	66.6 ± 6.6	66.2 ± 7.5	61.3 ± 7.2	0.09
Cinsiyet	Kadın	11 (22)	15 (30)	15 (30)	0.302
	Erkek	12 (30)	11 (27.5)	6 (15)	
VKİ (kg/m ²)	24.5 ± 1.4	24.4 ± 1.9	24.3 ± 2.1	25.5 ± 1.5	0.08

ANOVA testi

Çalışmamıza katılan kişilerin yaş, cinsiyet, VKİ, DM süreleri ve HbA1c değerleri özellikleri Tablo 1’de ayrıntılı gösterilmiştir.

Araştırmamıza katılanların 50’si (% 55.6) kadın, 40’ı (% 44.4) erkektir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımlarında istatistiksel bir farka rastlanılmamıştır (p=0.302).

Çalışmamızdaki yaş ortalaması, kontrol grubunda 62.9 ± 10.7 yıl, non-DRP grubunda 66.6 ± 6.6 yıl, NPDR grubunda 66.2 ± 7.5 yıl ve PDR grubunda 61.3 ± 7.2 yıldır. Tüm katılanların ortalama yaşı ise 64.8±7.4 yıldır. Gruplar arasında yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.09).

Ortalama VKİ, kontrol grubunda $24.5 \pm 1.4 \text{ kg/m}^2$, non-DRP grubunda $24.4 \pm 1.9 \text{ kg/m}^2$, NPDR grubunda $24.3 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$, PDR grubunda ise $25.5 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Toplam VKİ ortalaması $24.7 \pm 1.9 \text{ kg/m}^2$ olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farka rastlanılmamıştır ($p=0.08$).

Tablo 2. Katılımcıların DM süreleri ve HbA1c değerleri

Değişkenler	Kontrol	Non-DRP	NPDR	PDR	p
DM Süresi (Yıl)	-	6.8 ± 3.4	7 ± 2.6	11.4 ± 3.6	<0.001
HbA1C (%)	5.7 ± 0.4	7.7 ± 1.9	8.1 ± 1.5	8.7 ± 2.1	<0.001

Kruskal Wallis testi

Tablo 2’de katılımcıların ortalama DM süreleri ve HbA1c değerleri gösterilmiştir. Çalışmamızda, ileri evre DR hastalarının tanı sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir. Non-DRP hastalarında ortalama 6.8 ± 3.4 yıl, NPDR hastalarında 7 ± 2.6 yıl, PDR hastalarında ise 11.4 ± 3.6 yıl olarak belirlenip, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

HbA1c değerleri kontrol grubunda ortalama 5.7 ± 0.4 ’tür. Non-DRP grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanıp; 7.7 ± 1.9 bulunmuştur. NPDR hastalarında 8.1 ± 1.5 olarak hem kontrol hem de non-DRP grubuna kıyasla daha yüksektir. DR’nin ileri evresi PDR grubunda ise 8.7 ± 2.1 değeri ile tüm gruplardan daha yüksektir. Gruplar arası bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 3. DM Süresinin Gruplar Arası Kıyaslaması

	Gruplar		P
	Non-DRP	NPDR	0.753
DM Süresi	Non-DRP	PDR	<0.001
	NPDR	PDR	<0.001

Bonferroni Düzeltmeli ($p=0.05/3=0.016$) Mann Whitney U testi

DM süresinin gruplar arası ikili kıyaslamaları tablo 3'te gösterilmiştir. Çalışmamıza göre, NPDR olan hasta grubunun ortalama DM süresi, non-DRP'ye göre uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.753$). PDR grubunun ortalama DM yılı ise, her iki gruba göre daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Tablo 4. HbA1c Seviyelerinin Gruplar Arası Kıyaslaması

Değişken	Gruplar		p
HbA1c	Kontrol	Non-DRP	<0.001
	Kontrol	NPDR	<0.001
	Kontrol	PDR	<0.001
	Non-DRP	NPDR	0.151
	Non-DRP	PDR	0.052
	NPDR	PDR	0.347

Bonferroni Düzeltmeli ($p=0.05/6=0.008$) Mann Whitney U testi

Grupların kendi aralarında, HbA1c düzeylerinin karşılaştırmaları yapılmıştır. Kontrol grubunun HbA1c değerleri, diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (her birinde $p<0.001$). DM'ye sahip 3 grubun ikili karşılaştırmalarında ise; NPDR grubunun ortalama HbA1c düzeyi, non-DRP grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.151$). Aynı şekilde PDR grubunun ortalama HbA1c düzeyi de NPDR grubuna göre fazladır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.347$) (Tablo 4).

Tablo 5'te lipit parametrelerinin gruplar arası değerleri detaylı olarak gösterilmiştir. Çalışmamızın sonucuna göre ortalama HDL, LDL, TG, Total kolesterol düzeylerinde gruplar arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.557$; $p=0.292$; $p=0.19$; $p=0.455$).

Tablo 5. Gruplar Arası Ortalama HDL-LDL-TG-Total kolesterol değerleri

	Kontrol	Non-DRP	NPDR	PDR	p
HDL (mg/dl)	49.3 ± 11.7	49.1 ± 11	51 ± 12.4	45.9 ± 11	0.557
LDL (mg/dl)	132.7 ± 33.2	133.5 ± 29.2	117 ± 30.3	123.6 ± 39.9	0.292
TG (mg/dl)	148.9 ± 60.9	190.7 ± 77.7	154.8 ± 62.2	166.4 ± 117.8	0.19
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	200.4 ± 39.2	209.4 ± 39.1	191 ± 39.3	194 ± 51.4	0.455

ANOVA testi

Tablo 6’da inflamasyonun önemli belirteçlerinden olan fibrinojen ve CRP’nin ortalama düzeyleri gösterilmektedir.

Tablo 6. Gruplar Arası Ortalama Fibrinojen ve CRP Değerleri

	Kontrol	Non-DRP	NPDR	PDR	p
Fibrinojen (mg/dl)	343 ± 57.6	369.7 ± 80.6	374.3 ± 83.1	406.7 ± 120	0.15
CRP (mg/l)	3.4 ± 1.5	3.8 ± 2.5	6.9 ± 9.6	8.1 ± 11.5	0.1

ANOVA testi

Fibrinojen düzeyi kontrol grubunda 343 ± 57.6 mg/dl’tir. Non-DRP grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunup, 369.7 ± 80.6 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Bu iki gruba kıyasla, NPDR grubunda ortalama değer 374.3 ± 83.1 mg/dl olarak daha fazladır. PDR grubunda ise, diğer tüm gruplara göre en yüksek ortalama fibrinojen düzeyi ile 406.7 ± 120 mg/dl olarak bulunmuştur. Ortalama fibrinojen düzeyleri, DR şiddeti arttıkça daha yüksek saptanmıştır ancak bu farklılıklar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.15). Ortalama CRP düzeyleri ise kontrol grubunda 3.4 ± 1.5 mg/dl, non-DRP grubunda 3.8 ± 2.5 mg/dl, NPDR grubunda 6.9 ± 9.6 mg/dl ve PDR grubunda 8.1 ± 11.5 mg/dl olarak tespit edilmiştir.

CRP düzeyleri de DR şiddeti arttıkça yüksek saptanmasına rağmen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.1$).

Tablo 7. Serum ve Aközde Ortalama YKL-40 Düzeyleri

Değişkenler	Kontrol	Non-DRP	NPDR	PDR	p
Serum YKL-40 (pg/mL)	2436.9± 341	3256.1± 395.9	3396.2± 318.5	3477.1± 406.2	<0.001
Aköz YKL-40 (pg/mL)	370.4 ± 116.6	396.7 ± 85	496.8 ± 125.2	638.6 ± 202	<0.001

ANOVA testi

Tablo 7’de serum ve aközde YKL-40 düzeylerinin gruplar arası ortalama düzeyleri gösterilmektedir. Hem serum hem aközdeki seviyeleri incelendiğinde, DR şiddeti arttıkça YKL-40 seviyelerinin yükseldiği görülmektedir. Kontrol grubunda ortalama serum YKL-40 seviyesi 2436.9 ± 341 pg/ml’dir. Non-DRP grubunda 3256.1 ± 395.9 pg/ml bulunarak, kontrol grubuna göre daha yüksektir. NPDR grubunda, her iki gruba göre daha yüksek seviye ile 3396.2 ± 318.5 pg/ml bulunmuştur. En yüksek ortalama ise PDR grubunda tespit edilmiş olup, 3477.1 ± 406.2 pg/ml’dir. Gruplar arası serum YKL-40 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0.001$).

Aközdeki ortalama YKL-40 seviyelerinde de serumdakine benzer olarak, DR şiddeti arttıkça yükselme görülmektedir. Kontrol grubunda ortalama aköz YKL-40 düzeyi 370.4 ± 116.6 pg/ml bulunmuştur. Non-DRP grubunda 396.7 ± 85 pg/ml olarak kontrol grubundan yüksektir. NPDR grubunda, her iki gruptan da fazla saptanarak, ortalama aköz YKL-40 düzeyi 496.8 ± 125.2 pg/ml’dir. En yüksek ortalama aköz YKL-40 seviyeleri ise 638.6 ± 202 pg/ml olarak PDR grubunda izlenmiştir. Grupların aralarındaki bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.001$).

Tablo 8. Serum YKL-40 Düzeylerinin Gruplar Arası İkili Kıyaslaması

Gruplar		p
Serum YKL-40	Kontrol	Non-DRP
		NPDR
		PDR
	Non-DRP	Kontrol
		NPDR
		PDR
	NPDR	Kontrol
		Non-DRP
		PDR
	PDR	Kontrol
		Non-DRP
		NPDR

LSD testi

Tablo 8’de serum YKL-40 düzeylerinin, gruplar arası ikili kıyaslaması gösterilmektedir. Kontrol grubuyla, DM olan bireyler kıyaslandığında; serum YKL-40 düzeyleri, DM olan her 3 grupta da sağlıklı gruba kıyasla anlamlı olarak yüksektir (her birinde $p<0.001$). Non-DRP grubu, NPDR ile kıyaslandığında; NPDR grubunda ortalama serum YKL-40 düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.198$). PDR grubunun ortalama serum YKL-40 değerlerinin, non-DRP grubundan olan yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.047$). NPDR ile PDR grupları arasında bakıldığında ise; PDR grubunda ortalama serum YKL-40 düzeyleri NPDR’den fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.484$).

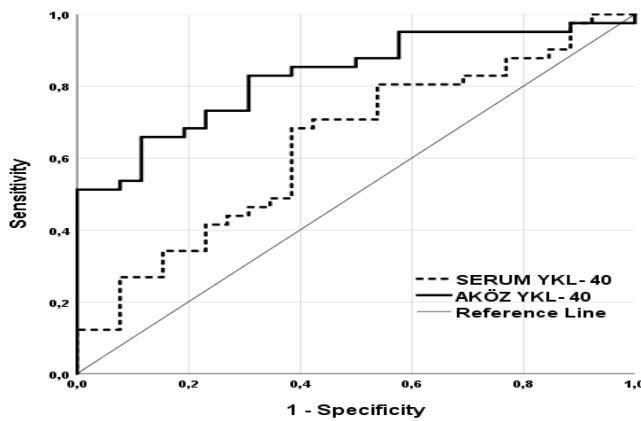
Tablo 9’da aköz YKL-40 değerlerinin gruplar arası kıyaslaması gösterilmektedir. Kontrol grubuna göre, non-DRP grubunun aköz YKL-40 düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.499$). Ancak NPDR ve PDR gruplarındaki aköz YKL-40 değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırayla $p=0.003$; $p<0.001$). Aynı şekilde non-DRP grubuna göre de NPDR ve PDR grubundaki aköz YKL-40 değerleri anlamlı olarak yüksektir (sırayla $p=0.013$; $p<0.001$). NPDR ve PDR grupları ikili kıyaslamasında ise, PDR grubunun ortalama aköz YKL-40 yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 9. Aköz YKL-40 Düzeylerinin Gruplar Arası İkili Kıyaslaması

Gruplar		p
Aköz YKL-40	Kontrol Non-DRP	0.499
	Kontrol NPDR	0.003
	Kontrol PDR	<0.001
	Non-DRP Kontrol	0.499
	Non-DRP NPDR	0.013
	Non-DRP PDR	<0.001
	NPDR Kontrol	0.003
	NPDR Non-DRP	0.013
	NPDR PDR	0.001
PDR	Kontrol	<0.001
	Non-DRP	<0.001
	NPDR	0.001

LSD testi

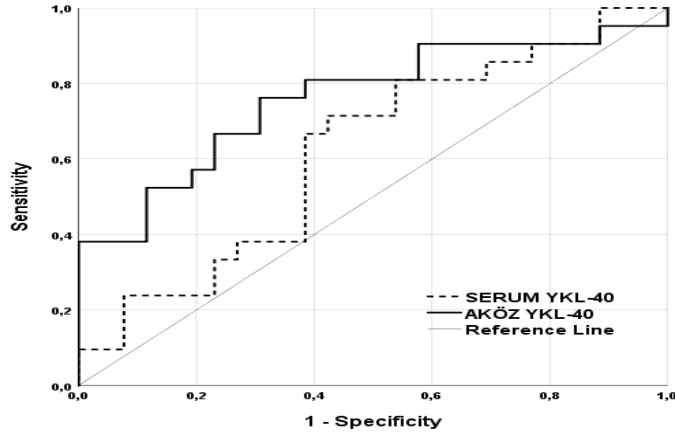
Tablo 10’da non-DRP’den NPDR-PDR’ye olan geçişte, serum ve aköz YKL-40 düzeylerinin ROC analizi gösterilmektedir.

Tablo 10. YKL-40 Düzeylerinde Non-DRP’den NPDR-PDR’ye Geçişte ROC Eğrisi

Non-DRP’den NPDR-PDR’ye geçişte serum YKL-40 için eşik değeri 3284.1 pg/ml (Eğri altında kalan alan (EAA)= 0.63; p=0.059, %68 duyarlılık ve %61

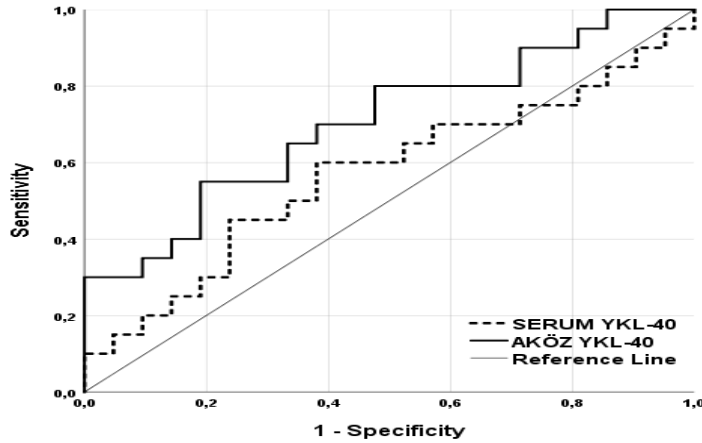
özgüllük), aköz YKL-40 için ise 484.5 pg/ml (EAA= 0.83; $p<0.001$, %65 duyarlılık ve %88 özgüllük) olarak bulunmuştur.

Tablo 11. YKL-40 Düzeylerinde Non-DRP'den NPDR'ye Geçişte ROC Eğrisi



Non-DRP'den NPDR'ye geçişteki ROC analizi tablo 11'de gösterilmektedir. Non-DRP'den NPDR'ye geçişin serum YKL-40 için eşik değeri 3259.3 pg/ml (EAA= 0.61; $p=0.164$, %71 duyarlılık ve %57 özgüllük.), aköz YKL-40 için ise 429.8 pg/ml (EAA= 0.76; $p=0.002$, %76 duyarlılık ve %69 özgüllük) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 12. YKL-40 Düzeylerinde NPDR'den PDR'ye Geçişte ROC Eğrisi



NPDR'den PDR'ye geçiş için gerçekleştirilen ROC analizinde ise; serum YKL-40 için eşik değeri 3407.5 pg/ml (EAA= 0.56; p=0.449, %60 duyarlılık ve %61 özgüllük), aköz YKL-40 için eşik değeri 593.6 pg/ml (EAA= 0.70; p=0.025, %55 duyarlılık ve %81 özgüllük) olarak bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 13. DM Süresi ve HbA1c'nin Serum ve Aköz YKL-40 ile Korelasyonu

Değişkenler	İst. Analiz	SERUM YKL-40	AKÖZ YKL-40
DM SÜRESİ	r	0.082	,384
	p	0.507	0.001
HbA1C	r	0.107	-0.064
	p	0.391	0.609

Pearson Korelasyon testi

Tablo 13'te DM süresi ve HbA1c seviyelerinin serum ve aköz YKL-40 düzeyi ile korelasyonları gösterilmiştir. DM süresi ile serum YKL-40 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamışken ($r=0.082$ $p=0.507$), aköz YKL-40 seviyeleri ile anlamlı korelasyonu tespit edilmiştir ($r=,384$ $p=0.001$). Serum ve aköz YKL-40 değerleri ile HbA1c seviyeleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $r=0.107$ $p=0.391$; $r=-0.064$ $p=0.609$).

5. TARTIŞMA

Diyabet, dünya çapında toplumların yaşamları ve esenliği üzerinde büyük etkisi olan ciddi, uzun vadeli bir hastalıktır. Erişkinlerde ilk 10 ölüm nedeni arasındadır ve 2017 yılında dünya genelinde dört milyon kişinin ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir (168). Diyabetik retinopati, DM'nin yaygın bir komplikasyonu olup, çalışan yetişkin nüfusta önlenebilir körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (37). 2020 yılından, 2045 yılına kadar DR'li yetişkin sayısının %55.6 artacağı tahmin edilmektedir (38). Diyabetik retinopati, hastanın yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltan, sosyoekonomik maliyeti arttıran önemli bir halk sağlığı sorunudur. Uygun ve erken tedavi uygulanması ile DR şiddetinde artışın önüne geçilmeye çalışılmaktadır.

DR patogenezi multifaktöriyel olup, henüz tam olarak bilinmemekte olan birçok parametreden etkilendiği düşünülmektedir. Diyabetik ortama uzun süre maruz kalmak, DR patolojisine katkıda bulunan, birbirine bağlı biyokimyasal, mikrovasküler, nörogial, inflamatuvar yolların aktivasyonuna yol açar (10). Hiperglisemi ile tetiklenen oksidatif stresin birinci basamak olduğu ve retinal vasküler endotel disfonksiyonuna yol açan bir dizi olayı başlattığı düşünülmektedir. Vasküler endotel disfonksiyon sonucu retinal iskemi meydana gelir, hipoksi gelişir ve VEGF salınımı artar. VEGF artışı ile anjiyogenez uyarılır, kapiler geçirgenlik artar ve makula ödemi meydana gelir. DR patogenezinde anjiyogenez ile yeni damarların oluşumu önemli bir basamaktır. Anjiyogenez sonucu DR'nin daha ciddi komplikasyonlarına yol açan PDR evresine ilerleme olmakta ve hastalarda ciddi görme kayıpları olabilmektedir. Günümüzde anjiyogenezi azaltmaya yönelik anti-VEGF ajanlar ve lazer fotokoagülasyon tedavileri kullanılmaktadır. Ancak bu tedaviler ile her hastada kalıcı ve yüz güldürücü sonuçlara ulaşılamamaktadır. Diyabetik retinopatinin erken teşhisinde kullanılabilecek ve hastalığın patogenezinde etkisi olduğu gözlenen, güncel tedavilerin gelişmesine olanak sağlayacak yeni biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır.

YKL-40 akut ve kronik inflamasyonda ve endotel disfonksiyonunda rol alan bir glikoproteindir. Makrofajlar, nötrofiller, monositler, hava yolu epiteli, vasküler düz kas hücreleri, sinovyal hücreler, kondrositler, meme hücreleri, tümör hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanır. Yapılan çalışmalarda vücutta birçok görevde yol aldığı belirtilmiştir. Hücre büyümesini ve çoğalmasını uyarır, bağışıklık hücresi aktivasyonunu ve farklılaşmasını sağlar, ekstrasellüler matriks sentezini düzenler, doku fibrozisinde yer alır. Tümör hücresi büyümesini, çoğalmasını, anjiyogenezini ve metastazı teşvik eder. Romatoid artrit , KOAH, karaciğer fibrozu gibi doku hasarı ve inflamasyon ile karakterize hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç olarak dikkat çekmiştir (16,19,235). Obezite, kardiyovasküler hastalık, aterosklerotik plak ve diyabetle güçlü ilişkisi bulunmuştur. YKL-40'ın vasküler endotel hücrelerinin kemotaksisini, hücre bağlanmasını ve göçünü arttırdığı görülmüştür. Dallanma tübüllerinin oluşumunu teşvik ederek vasküler endotelyal hücre morfolojisini modüle eder, bu da vasküler düz kas hücrelerinin göçünü, yeniden organizasyonunu uyarır ve anjiyogeneze neden olur (16,19). Çeşitli çalışmalarda YKL-40'ın VEGF ekspresyonunu da tetiklediği, böylece hem direkt hem de VEGF üzerinden olan dolaylı etkiyle anjiyogeneze önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (21-23).

Çalışmamızda, inflamatuvar, hipoksik ve iskemik süreçlerin diyabetik retinopatideki etkisi göz önüne alındığında, YKL-40 düzeylerinin DR şiddetindeki etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza katılan gönüllülerin 50'si (%55.6) kadın, 40 'ı (%44.4) erkektir. Cinsiyet açısından kadın erkek oranları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Literatürde plazma YKL-40 düzeyinin cinsiyet farklılığından etkilenmesine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Sadece bir yayında, beyin hücrelerinden alınan örneklerde, YKL-40 ekspresyonunun 18 ile 75 yaş arasındaki kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (258).

Bojesen ve ark.'nın sağlıklı gönüllülerde yaptığı bir çalışmada, plazma YKL-40 seviyelerinin yaşla birlikte arttığı bulunmuştur (259). Ancak çalışmamızda yaş ortalaması 64.8 ± 7.4 olup, gruplar arasında yaş dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

Böylece yaş sebebi ile kaynaklanabilecek YKL-40 ekspresyon farklılıkları ekarte edilmiştir.

Obezite, diyabet riskini arttıran önemli etkenlerden birisidir. Bu ilişki ile, obezitenin DR insidansı üzerinde potansiyel etkisi olduğu düşünülebilir. Obezite ve DR riski arasındaki ilişki önceki birkaç çalışmada rapor edilmiş, ancak uyumlu bir sonuca varılamamıştır. Birleşik Krallık'taki bir meta-analiz, vücut kitle indeksinin, tip 2 DM hastalarındaki retinopati durumu ile ilişkili olmadığını göstermiştir (260). Tip 1 DM'li 501 yetişkini içeren başka bir çalışmada ise, obezitenin retinopati için baskın risk faktörü olduğu bulunmuştur (261). Geniş kapsamlı 13 kohort çalışmasının meta-analizinde ise, obezitenin DR insidansında önemli artışa neden olduğu ortaya konulmuştur. Ancak PDR alt grubu ile VKİ arasında bir ilişki saptanmamıştır (262).

VKİ düzeylerinin YKL-40 ekspresyonu üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, morbid obez hastaların bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası serum örneklerinde YKL-40 düzeyleri araştırılmış; bariatrik cerrahi ile ortalama 40 kg kilo kaybından sonra YKL-40 seviyelerinin %30.5 azaldığı bulunmuştur (255). Ancak tip 2 DM'li bireylerde yapılan başka bir çalışmada, plazma YKL-40 seviyeleri ile obezite parametreleri ilişkili bulunmamış; YKL-40 tip 2 diyabetin obeziteden bağımsız bir belirteci olarak tanımlanmıştır (253). Çalışmamıza obez hastalar dahil edilmemiş ve VKİ değerlerinde gruplar arasında farka rastlanmamıştır; böylece YKL-40 düzeylerinde VKİ farklılığından kaynaklanabilecek değişiklikler bulunmamaktadır.

DM süresi, DR oluşumunda ve DR şiddetinin ilerlemesinde önemli etkindir. Çalışmamızda DR şiddeti ilerledikçe, DM sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir. PDR grubunun ortalama DM yılı hem non-DRP hem de NPDR grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Skrivarhaug ve ark. tip 1 DM olan hastaların 24 yıllık takiplerini değerlendirmişler ve diyabetin başlangıcından itibaren 294 kişiden 262'sinin (%89.1) DR geliştirdiğini ve bunların 31'inin (%10.5) PDR geliştirdiğini belirtmişlerdir. Başlangıçta retinopatisi olmayan 194 kişiden 163'ü (%84) DR geliştirmiştir ve 9'u (%5) PDR'ye ilerlemiştir. Başlangıçta NPDR'si olan 97 hastadan 19'u (%20) PDR'ye ilerlemiştir (42). Başka bir çalışmada da, proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleyici etkenler arasında uzun diyabet süresinin önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir (263).

DR şiddetinin ilerlemesindeki etkenlerden bir diğeri ise HbA1c'dir. Yapılan çalışmalarda HbA1c düzeyindeki yükselmelerin retinopati ilerlemesini arttırdığı; HbA1c seviyesindeki düşüşlerin ise retinopati riskinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (8,37,40). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda hastaların DR şiddeti arttıkça HbA1c seviyelerinde yükselme gözlenmektedir. Kontrol grubunun HbA1c değerleri, diğer tüm gruplardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (her birinde $p<0.001$). Kontrol grubunun DM olmayan sağlıklı grup olmasından dolayı beklenmekte olan bir durumdur. DM olan 3 grubun kendi aralarındaki ikili kıyaslamalarına baktığımızda ise; DR şiddeti arttıkça ortalama HbA1c düzeylerinin de yükseldiği görülmektedir. Bu nedenle, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanılmamıştır.

Serum lipid seviyelerinin, özellikle total kolesterol ve LDL'nin yüksek değerleri DM ile ilişkili olup, DR için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (51). Ancak DR şiddeti ile serum lipid seviyeleri arasındaki ilişki net değildir. Ezhilvendhan ve ark.'nın yaptığı çalışmada, retinopatinin şiddetinin sadece HDL düzeyi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Toplam kolesterol, TG ve LDL ile ilişkisi bulunmamıştır (264). Fujisawa ve ark.'nın 294 hastada yaptığı bir başka çalışmada ise toplam kolesterol düzeylerinin DR şiddeti ile ilişkisi bulunmamıştır (265). Çalışmamızda ise gruplar arası HDL, LDL, Total kolesterol ve TG değerleri benzer bulunmuştur.

Dolaşımdaki YKL-40 düzeylerinin, tip 2 DM'li hastalarda plazma yağ asitleri ve trigliserit düzeyleriyle arttığı daha önceki yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (266). Benzer şekilde, Danimarka'da toplum temelli bir çalışmada, serum YKL-40 ve plazma trigliserit seviyeleri arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir (267). Ancak, koroner arter hastalarında yapılan başka bir çalışmada anti-lipit tedavi alan ve tedavi almayan hastalar değerlendirilmiş ve YKL-40 düzeyinin kolesterol seviyesindeki değişikliklerden bağımsız olduğu belirtilmiştir (268). Çalışmamızda HDL, LDL, Total kolesterol ve TG değerleri açısından gruplar arası fark saptanmamıştır, böylece YKL-40 salınımında lipid parametrelerinden kaynaklanabilecek değişikliklerin minimize edilmesi hedeflenmiştir.

Fibrinojen, pıhtılaşma artışının ve azalmış fibrinolitik aktivitenin bir göstergesidir. Akut faz reaktanı olup inflamatuvar durumlarda artışı beklenmektedir. Pıhtılaşma fonksiyonunda neden olduğu değişiklikler, diyabetik

mikroanjiyopatinin ilerlemesinde önemli rol oynayabilir. Zhao ve ark.'nın araştırmasında, NPDR ve PDR gruplarında, kandaki ortalama fibrinojen düzeylerinin, diyabetik retinopatisi olmayan ve kontrol gruplarındaki değerlerden yüksek olduğu gösterilmiştir (269). Bulgularımıza göre ise DR şiddeti ilerledikçe ortalama fibrinojen düzeyleri yükselmektedir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

DM hastalarında, akut ve kronik inflamasyonun önemli göstergelerinden olan CRP önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (270). Hayvan modellerinde yapılan bir çalışmada CRP'nin, retinal nörodejenerasyonu, retinal lökostatı, hücresiz kılcal damar oluşumunu ve retinal neovaskülarizasyonu tetikleyerek DR'de patojenik bir rol oynadığı belirtilmiştir (271). Çalışmamızda DR şiddeti arttıkça ortalama CRP seviyelerinin yükseldiği ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı tespit edilmiştir. CRP düzeyinin DR şiddeti üzerindeki etkisi daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Bulgularımıza benzer olarak, Kang ve ark. tip 2 diyabetli hastalarda, diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek CRP seviyeleri bulmuşlar, ancak retinopatisi olan ve olmayan hastalarda CRP seviyelerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır (272). Streja ve ark.'nın 202 hastada uyguladığı kesitsel bir çalışmada ise CRP'nin diyabetik retinopati ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (273).

CRP düzeyleri ile serum YKL-40 korelasyonu birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Rathcke ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, tip 2 DM hastalarında serum YKL-40 düzeyleri ile CRP parametrelerinin yükseldiğini ancak bu iki parametre arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir (266). Tip 2 DM olan diyabetik retinopatili hastalarda yapılan başka bir çalışmada da serum YKL-40 ve CRP değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır (270). Buna karşın metabolik sendromlu 177 hastanın incelendiği kesitsel çalışmada, serum YKL-40 düzeyinin CRP düzeyi ile korele olduğu tespit edilmiştir (274). Çalışmamızda CRP düzeylerinde kontrol ve DM hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Literatürde daha önce DM'li hastaların kan örneklerinde YKL-40 düzeyleri değerlendirilmiştir. Ancak çalışmamızda ilk kez DM hastalarının kan örnekleri yanında aköz humor örneklerinde de YKL-40 düzeyleri değerlendirilmiş, farklı DR evrelerindeki miktarları çalışılmıştır. Çalışmamızda DM'li hastaların serum YKL-40 düzeyleri, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu bulgu literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur. Nielsen ve ark. plazma YKL-40

düzenini, tip 2 diyabetin obeziteden bağımsız bir belirteci olarak değerlendirmişlerdir (253). Rathcke ve ark. diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan nefropatinin bir göstergesi olarak, plazma YKL-40 seviyeleri ile albüminüri seviyeleri arasında pozitif bir ilişki tespit etmişlerdir (254). Persson ve ark.'nın tip 2 DM'li 290 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise, plazma YKL-40 seviyelerinin hastalarda mortaliteyi öngördüğü belirtilmiştir (256).

Çalışmamızda DM'li bireyler kendi aralarında değerlendirildiğinde; non-DRP grubu NPDR ile kıyaslandığında, NPDR grubunda ortalama serum YKL-40 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir. PDR grubunun ortalama serum YKL-40 değerleri ise, non-DRP grubundan anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.047$). NPDR ve PDR kıyaslamasında, PDR grubunda ortalama serum YKL-40 düzeyleri NPDR'den fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. DR'li hastaların serum YKL-40 düzeyinin değerlendirilmesinde literatürde sınırlı sayıda çalışmaya rastlanılmaktadır. Kaya ve ark.'nın 2018 yılında yayımlanan çalışmasına 394 hasta dahil edilmiştir. Hastalar DMÖ olanlar, DMÖ olmayan DM hastaları ve diyabetik olmayan kontrol grubu şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. DMÖ'lü hastalardaki serum YKL-40 düzeylerinin, DMÖ olmayan ve kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (257). Cekić ve ark. ise 90 hastayı, kontrol grubu, hafif NPDR ve çok şiddetli NPDR şeklinde 3 gruba ayırmışlardır. Hafif NPDR ve çok şiddetli NPDR grubunda serum YKL-40 düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çok şiddetli NPDR grubunun serum YKL-40 parametrelerini de hafif NPDR grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır (270). Literatürde proliferatif retinopatili bireylerde serum YKL-40 düzeylerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır ve bizim çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda ilk kez, DM'li hastaların aköz hümoründe YKL-40 düzeyleri incelenmiştir. Aközdeki ortalama YKL-40 seviyeleri sağlıklı grupta, DM'li bireylere göre düşük bulunmuştur. Non-DRP hastalarında, kontrol grubuna göre ortalama aköz YKL-40 değerleri yüksek olmasına rağmen bu fark anlamlı değildir. NPDR ve PDR grubundaki ortalama aköz YKL-40 değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla $p=0.003$; $p<0.001$). Araştırmamızda DM hastalarında DR evresi arttıkça, ortalama aköz YKL-40 seviyelerinin arttığını gözlemlemekteyiz. Non-

DRP grubuna göre NPDR ve PDR hastalarındaki aköz YKL-40 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (sırayla $p=0.013$; $p<0.001$). NPDR ve PDR gruplarının ikili kıyaslamasında ise, PDR grubunun ortalama aköz YKL-40 yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). Aköz YKL-40 düzeylerinin özellikle PDR hastalarında yüksek saptanması, YKL-40'ın DR ilerlemesi ve anjiyogeneziste önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ilk kez, DR evrelerindeki geçişlerde YKL-40'ın eşik değerlerinin belirlendiği ROC analizleri yapılmıştır. Non-DRP'den NPDR-PDR'ye geçişte eşik değerleri; serum YKL-40 için 3284.1 pg/ml (EAA= 0.63; $p=0.059$, %68 duyarlılık ve %61 özgüllük), aköz YKL-40 için 484.5 pg/ml (EAA= 0.83; $p<0.001$, %65 duyarlılık ve %88 özgüllük) olarak bulunmuştur. Non-DRP'den NPDR'ye geçişte ise serum YKL-40 için eşik değer 3259.3 pg/ml (EAA = 0.61; $p=0.164$, %71 duyarlılık ve %57 özgüllük), aköz YKL-40 için 429.8 pg/ml'dir (EAA= 0.76; $p=0.002$, %76 duyarlılık ve %69 özgüllük). NPDR'den PDR'ye geçişi incelediğimizde; serum YKL-40'ın eşik değeri 3407.5 pg/ml (EAA= 0.56; $p=0.449$, %60 duyarlılık ve %61 özgüllük), aköz YKL-40'ın 593.6 pg/ml (EAA= 0.70; $p=0.025$, %55 duyarlılık ve %81 özgüllük) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda DM süresi ile aköz YKL-40 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=,384$ $p=0.001$). DM süresi uzun olan hastalarda, aköz YKL-40 düzeylerinin daha yüksek düzeyde görüldüğü tespit edilmiştir. Literatürde daha önce buna benzer bir çalışma yayımlanmamış olup, DM süresi ile aköz YKL-40 değerlerinin pozitif korelasyonu ilk kez bizim çalışmamızda tespit edilmiştir.

Araştırmamızda ayrıca HbA1c değerleri ile serum ve aköz YKL-40 değerlerinin korelasyonu da incelenmiş; ancak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde HbA1c değerleri ile YKL-40 parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışma ise bulunmamaktadır.

DR patogenezinde inflamatuvar sitokinler önemli rol oynamaktadır. Diyabetik retinopatili bireylerin aköz ve vitreus örneklerinde IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-17, ve TNF- α in artmış olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (81,89,275-277). Bu sitokinlerin YKL-40 üretiminde etkili düzenleyici oldukları gösterilmiştir.

Kzhyshkowska ve ark. Th1 sitokini olan IFN-y tarafından, makrofajlardan YKL-40 üretiminin arttırıldığını rapor etmişlerdir (239). Johansen ve ark.'nın kondrositler üzerinde yaptığı bir çalışmada ise IL-6, IL-17 ve IL-18 tarafından stimülasyonun, YKL-40 salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir (240). Jin Park ve ark. nazal mukoza epitel hücrelerinde IL-13, IFN-y ve TNF-alfanın YKL-40 salınımını arttırdığını belirtmişlerdir (278). Kaya ve ark. diyabetik makuler ödemli hastaların serum örneklerinde IL-6 ve YKL-40 düzeyini korele bulmuşlardır (257). Çalışmamız, DR'li hastalarda özellikle aköz YKL-40 seviyelerinin yüksekliğinin, bu indükleyici sitokinlerin salınımına sekonder olabileceğini düşündürmektedir.

YKL-40'ın özellikle tümör hücrelerinde anjiyogenez üzerindeki etkisi daha önce yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. Vasküler endotelial hücrelerin kemotaksisini, hücre bağlanmasını, yayılmasını ve göçünü destekler, dallanma tübüllerinin oluşumunu teşvik eder, vasküler düz kas hücrelerinin göçünü ve yeniden organizasyonunu uyarak anjiyogeneze katkıda bulunur (19,242,250). Glioblastoma hücrelerinde yapılan bir çalışmada YKL-40'ın VEGF seviyelerini arttırdığı; hem YKL-40'ın kendisinin direkt etki ile hem de VEGF üzerinden dolaylı etki ile endotelial hücre anjiyogenezi tetiklediği gösterilmiştir. YKL-40'ın, bağımsız bir anjiyogenik faktör olarak sadece anjiyogenezi indüklediği, aynı zamanda VEGF ekspresyonunu uyarma kabiliyetine sahip olduğu belirtilmiştir (21). Xu ve ark.'nın 2019'da yaptıkları bir çalışmada, koroidal neovaskülerizasyon üzerinde YKL-40'ın anjiyogenetik etkisi değerlendirilmiştir. Sağlıklı bireylere kıyasla yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan KNVM'ye sahip hastalarda serum YKL-40 seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada, lazerle indüklenerek koroidal neovasküler membran oluşturulan farelerin koroid-RPE tabakasında, YKL-40 seviyelerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca koroidal neovasküler membran oluşturmak için, makrofajlar rekombinant YKL-40 ile uyarılmıştır. Uyarılan makrofajların M2 farklılaşmasının indüklendiği ve M2 makrofajların neovaskülerizasyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmada, KNVM'ye sahip fareler intravitreal YKL-40 nötralize antikor ile tedavi edilmiş ve M2 farklılaşmasını engellenerek, neovaskülerizasyonda azalma saptanmıştır. Ek olarak, YKL-40'ın VEGF-A ekspresyonunu arttırdığı ve YKL-40 inhibisyonunun da VEGF-A'yı azalttığı görülmüş olup, KNVM anjiyogenezinde hem VEGF-A'ya bağımlı hem de bağımsız yolları içerdiği belirtilmiştir (23).

Hipoksi, şu anda anjiyogeneizde rol oynadığını bildiğimiz VEGF'in salınımı için en önemli etkendir. Miao ve ark.'nın 2020 yılında akciğer kanser hücreleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hipoksiye sekonder salınan HIF1a'nın hem VEGF hem de YKL-40 ekspresyonunu ayrı yolaklar üzerinden arttırdığı; ayrıca YKL-40 'ın VEGF salınımını da indüklediği tespit edilmiştir. Anjiyogeneizde HIF1a'nın VEGF dışında, YKL-40 üzerinden de tümör hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve damar tübülleri oluşumunu destekleyerek etkili olduğu belirtilmiştir (22).

Yukarıdaki çalışmaların yanı sıra, anjiyografik olarak normal koroner arterleri olan ve herhangi bir aterosklerotik lezyon olmaksızın değişen koroner akış hızlarına sahip hastalar incelendiğinde, yavaş koronal kan akımı olanlarda daha yüksek serum YKL-40 değerleri bulunmuş ve prognostik bir belirteç olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir. 2022'de yayımlanmış bir çalışmada ise serum YKL-40 iskemik inmede prognostik bir belirteç olarak kabul edilmiştir (279). Bu alışmalar hipoperfüzyon ve iskemik durumlara sekonder YKL-40 salınımının indüklendiğini göstermektedir.

Diyabetik retinopati patogenezinde inflamasyon, hipoksi ve iskeminin esas faktörler olduğu göz önüne alındığında; artan YKL-40 seviyeleri, vasküler endotelial disfonksiyona yol açarak ve hem direkt anjiyogenetik etki ile hem de VEGF-A salınımını arttırarak DR şiddetinde ilerlemeye neden olabilir. Çalışmamız literatürde ilk kez hem serumda hem de aköz hmorde DR şiddeti ile artan YKL-40 seviyelerini göstermiştir. Özellikle aköz hmorde DR evresi ile anlamlı olarak artan YKL-40 seviyelerinin tespit edilmesi, YKL-40'ın diyabetik retinopati şiddetinde olumsuz bir faktör olarak rol oynadığını düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1-Çalışmamızda literatürde ilk kez tip 2 DM'li bireylerde aköz hümor YKL-40 düzeyleri değerlendirilmiş ve hem serum hem aköz YKL-40 düzeylerinin, DR şiddeti ile korelasyonunu araştırılmış olup, bu yönüyle oldukça değerli bir araştırmadır.

2- Hem serum hem de aköz ortalama YKL-40 seviyeleri, DR şiddeti arttıkça daha yüksek tespit edilmiştir.

3-DR şiddeti arttıkça, aköz YKL-40 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmektedir.

4-Hastaların DM süreleri ile aköz YKL-40 değerleri arasında korelasyon bulunmuştur. Bu durumun DM süresi ve DR şiddeti arasındaki korelasyonla bağlantılı olabileceği düşünmekteyiz. Araştırmamız DM süresi ile aköz YKL-40 düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit eden literatürdeki ilk çalışmadır.

5-YKL-40, diyabetik retinopati şiddetinin ilerlemesinde rol oynayan önemli bir belirteç olabilir. İlerleyen zamanlarda bu biyobelirtece karşı geliştirilecek ajanların, DR tedavisinde alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

6-Literatürde ilk olan çalışmamızın desteklenmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. İnternational Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas,10th edition. Diabetes Research and Clinical Practice. 2021;102:12–62
2. Amerikan Diabetes Federation. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care. 2021;44(1):S15–33
3. Amerikan Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010;33(1).
4. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. Gulhane Med J. 2005;47(3):164–74.
5. Romero-Aroca P, Fernandez-Ballart J, Soler N, Baget-Bernaldiz M, Mendez-Mari I. Review of the Relationship Between Renal and Retinal Microangiopathy in Type 1 Diabetes Mellitus Patients. Type 1 Diabetes Complicat. 2011;88–101.
6. Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the exeter diabetic retinopathy screening programme. Eye. 2002;16(2):140–5.
7. Luty GA. Effects of diabetes on the eye. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(14):81–7.
8. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. Ophthalmology. 2020;127(1):66–145.
9. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, Mersha AM, Weldemariam AH, Wondmeneh TG, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to

VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal*. 2021;9(2):144–60.

10. Lechner J, O’Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Research*. 2017;139:7–14.
11. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflamatuar diasease.Br J Ophtalmol. 2002;86:363–5.
12. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(5):343–58.
13. Krady JK, Basu A, Allen CM, Xu Y, Lanoue KF, Gardner TW, et al. Activation in a Rodent Model of Diabetic Retinopathy. *Diabetes*. 2005;54:1559–65.
14. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Involvement of Cytokines in the Pathogenesis of Diabetic Macular Edema. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7).
15. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(12):1736.
16. Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard H. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care*. 2009;32(2):323–8.
17. Batinic K, Höbaus C, Grujicic M, Steffan A, Jelic F, Lorant D, et al. YKL-40 is elevated in patients with peripheral arterial disease and diabetes or pre-diabetes. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):557–63.
18. Rehli M, Niller HH, Ammon C, Langmann S, Schwarzfischer L, Andreesen R, et al. Transcriptional Regulation of CHI3L1, a Marker Gene for Late Stages of Macrophage Differentiation. *J Biol Chem*. 2003;278(45):44058–67.
19. Zhao T, Su Z, Li Y, Zhang X, You Q. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1).

20. Di Rosa M, Malaguarnera L. Chitinase 3 Like-1: An Emerging Molecule Involved in Diabetes and Diabetic Complications. *Pathobiology*. 2016;83(5):228–42.
21. Francescone RA, Scully S, Faibish M, Taylor SL, Oh D, Moral L, et al. Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma. *J Biol Chem* 2011;286(17):15332–43.
22. Miao Y, Wang W, Dong Y, Hu J, Wei K, Yang S, et al. Hypoxia induces tumor cell growth and angiogenesis in non-small cell lung carcinoma via the Akt-PDK1-HIF1 α -YKL-40 pathway. *Transl Cancer Res*. 2020;9(4):2904–18.
23. Xu N, Bo Q, Shao R, Liang J, Zhai Y, Yang S, et al. Chitinase-3-Like-1 Promotes M2 Macrophage Differentiation and Induces Choroidal Neovascularization in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(14):4596–605.
24. Aydın O'Dwyer P, Aydın Akova Y. Temel Göz Hastalıkları. İstanbul Güneş Tıp Kitapevleri 2015;S:633–41.
25. Krebs W, Krebs I. Primate Retina and Choroid: Atlas of Fine Structure in Man and Monkey. Springer-Verlag. 1991.
26. İnan S. Retina Anatomisi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2014;15(3):355–9.
27. Tripathi RC WM. The eye. In: Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. In: The eye In: Basic and clinical science course American Academy of Ophthalmology Section 2. 1999; 47–92.
28. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators of Inflammation*. 2013.
29. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The eye ball. 2nd Edition. Malden, Mass: Blackwell Science Inc. 1998:132-213.
30. Bilgin AB. Retinanın Vasküler Anatomisi Vascular Anatomy of Retina. Ret-

Vit. 2012;20(1):1–5.

31. Besharse Joseph BD. The retina and its disorders. In: The retina and its disorders. 2011;653–60.
32. Archer DB, Gardiner TA, Stitt AW. Functional anatomy, fine structure and basic pathology of the retinal vasculature. *Retin Vasc Dis*. 2007;3–23.
33. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(5):377–406.
34. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: Relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(1):89–119.
35. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated Hemoglobin A1c as Screening for Diabetes Mellitus in HIV-Infected Individuals. 2012;26(4):197–201.
36. Kim PS, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M, et al. A1C Underestimates Glycemia in HIV Infection. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1591–3.
37. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376:124–36.
38. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580–91.
39. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye*. 2020;34(1):1.
40. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et

- al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–64.
41. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. The Twenty-Five-Year Progression of Retinopathy in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859–68.
 42. Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad H-J, Sandvik L, Hanssen KF, et al. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. *Diabetologia*. 2006;49:2281–2290.
 43. TODAY Study Group. Development and Progression of Diabetic Retinopathy in Adolescents and Young Adults With Type 2 Diabetes: Results From the TODAY Study. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1049–55.
 44. Walid Abu-Hassan D, Al-Bdour MD, Saleh I, Freihat M, El-Khateeb M. The relationship between aldose reductase gene C106T polymorphism and the severity of retinopathy in Type 2 diabetic patients: A case-control study. *J Res Med Sci*. 2021;26:2.
 45. Shi YL, Shi MY, Yin LZ, Shang JM, Zhuang JY. IL-10 gene polymorphism in diabetic retinopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(12):5059–64.
 46. Buraczynska M, Ksiazek P, Baranowicz-Gaszczyk I, Jozwiak L. Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 827–832
 47. Jafarzadeh F, Javanbakht A, bakhtar N, Dalvand A, Shabani M, Mehrabinejad MM. Association between diabetic retinopathy and polymorphisms of cytokine genes: a systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2022;42(1):349–61.
 48. Klein BE, Scot Moss ME, Ronald Klein M. Is Menarche Associated With Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1990,13:1034-38.
 49. Demir AK, Alim S. Diyabetik Retinopati ile Sistemik Faktörler Arasındaki

İlişki. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2014;5(6).

50. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated Retinal Diseases and Their Management. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(2):127–42.
51. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Aiello LM, Aiello LP. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(9):494–508.
52. Shi R, Zhao L, Wang F, Liu F, Chen Z, Li R, et al. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(2).
53. Solano MP, Goldberg RB. Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiol Rev*. 2006;14(3):125–35.
54. Hawkins RI. Smoking, Platelets and Thrombosis. *Nature*. 1972;236(5348):450–2.
55. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Blood Pressure, Lipids, and Obesity Are Associated With Retinopathy The Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1320–5.
56. Price SA, Gorelik A, Furlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(2):178–82.
57. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Saraheimo M, Rosengård-Bärlund M, Heikkilä O, et al. Physical Activity and Diabetes Complications in Patients With Type 1 Diabetes The Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Diabetes Care*. 2008;31(2):230–2.
58. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:156–86.
59. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying

Mechanism. Diabetes. 2005;54(6):1615–25.

60. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. Redox Biol. 2014;2(1):411–29.
61. Kandarakis SA, Piperi C, Topouzis F, Papavassiliou AG. Emerging role of advanced glycation-end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases. Prog Retin Eye Res. 2014;42:85–102.
62. Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega ÁL. Review Article Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2019.
63. Ganea E, Harding JJ. Glutathione-Related Enzymes and the Eye. Curr Eye Res. 2006;31:1–11.
64. Yamagishi S, Matsui T. Advanced Glycation End Products (AGEs), Oxidative Stress and Diabetic Retinopathy. Curr Pharm Biotechnol. 2011;12(3):362–8.
65. Hamada Y, Araki N, Koh N, Nakamura J, Horiuchi S, Hotta N. Rapid Formation of Advanced Glycation End Products by Intermediate Metabolites of Glycolytic Pathway and Polyol Pathway. Biochem Biophys Res Commun. 1996;228(2):539–43.
66. Koya D, King GL. Perspectives in Diabetes Protein Kinase C Activation and the Development of Diabetic Complications. Diabetes. 1998;47:859–66.
67. Horal M, Zhang Z, Stanton R, Virkamäki A, Loeken MR. Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: involvement in diabetic teratogenesis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2004;70(8):519–27.
68. Kaiser N, Sasson S, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, et al. Differential Regulation of Glucose Transport and Transporters by Glucose in Vascular Endothelial and Smooth Muscle Cells. Diabetes. 1993;42(1):80–9.

69. Alder VA, Su EN, Yu DY, Cringle SJ, Yu PK. Diabetic Retinopathy: Early Functional Changes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24(9–10):785–8.
70. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis. *Eye*. 2009;23:1496–508.
71. Park DY, Lee J, Kim J, Kim K, Hong S, Han S, et al. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nature Communications*. 2017;8.
72. Roy S, Ha J, Trudeau K, Beglova E. Vascular Basement Membrane Thickening in Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res*. 2010;35:1045–56.
73. Yoshida A, Feke GT, Morales Stoppello J, Collas GD, Goger DG, Mcmeel JW. Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(2):225–7.
74. Forrester J V, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2020;11:e583687.
75. Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001;158(1):147–52.
76. Yu DY, Cringle SJ, Yu PK, Balaratnasingam C, Mehnert A, Sarunic M V., et al. Retinal capillary perfusion: Spatial and temporal heterogeneity. *Prog Retin Eye Res*. 2019;70:23–54.
77. Miyamoto K, Allport JR, Fujita K, Bursell SE, Aiello LP, Luscinskas FW, et al. Leukostasis in Diabetes. *Invest Ophthalmol*. 2017;8–13.
78. Olson JA, Whitelaw CM, McHardy KC, Pearson DWM, Forrester J V. Soluble leucocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy stimulate retinal capillary endothelial cell migration. *Diabetologia*. 1997;40(10):1166–71.
79. Tryggestad JB, Shah RD, Braffett BH, Bacha F, Gidding SS, Gubitosi-Klug RA, et al. Circulating adhesion molecules and associations with HbA1c,

hypertension, nephropathy, and retinopathy in the Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescent and Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(6):923–31.

80. Gaudry M, Br  gerie O, Andrieu V, El Benna J, Pocidalo MA, Hakim J. Intracellular Pool of Vascular Endothelial Growth Factor in Human Neutrophils. *Blood*. 1997;90(10):4153–61.
81. Sonoda T, Sugahara K-H, Mochizuki M, Enaida Y. Comprehensive Analysis of Inflammatory Immune Mediators in Vitreoretinal Diseases. *Plos One*. 2009;4(12):8158.
82. Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. M  ller Cells and Diabetic Retinopathy. *Vision Res*. 2017;139:93.
83. Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and Inflammatory Responses in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2020;11.
84. L  pez-Contreras AK, Mart  nez-Ruiz MG, Olvera-Mont  no C, Robles-Rivera RR, Ar  valo-Simental DE, Castellanos-Gonz  lez JA, et al. Importance of the Use of Oxidative Stress Biomarkers and Inflammatory Profile in Aqueous and Vitreous Humor in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants*. 2020;9(9):1–38.
85. Avelaira CA, Lin CM, Abcouwer SF, Ambr  sio AF, Antonetti DA. TNF-   signals through PKC  /NF-  B to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. *Diabetes*. 2010;59(11):2872–82.
86. Arita R, Nakao S, Kita T, Kawahara S, Asato R, Yoshida S, et al. A key role for ROCK in TNF-  -mediated diabetic microvascular damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):2373–83.
87. Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1   phenomena in neuroinflammatory diseases. *J Neural Transm*. 2018;125(5):781.
88. Maruo N, Morita I, Shirao M, Murota SI. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology*. 1992;131(2):710–4.

89. 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;17:176.
90. Shono T, Ono M, Izumi H, Jimi SI, Matsushima K, Okamoto T, et al. Involvement of the transcription factor NF-kappaB in tubular morphogenesis of human microvascular endothelial cells by oxidative stress. *Mol Cell Biol.* 1996;16(8):4231–9.
91. Karakurum M, Shreeniwas R, Chen J, Pinsky D, Yan SD, Anderson M, et al. Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in human endothelial cells. *J Clin Invest.* 1994;93(4):1564–70.
92. Chono I, Miyazaki D, Miyake H, Komatsu N, Ehara F, Nagase D, et al. High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma. *Sci Rep.* 2018;8(1).
93. Sun C, Zhang H, Jiang J, Li Y, Nie C, Gu J, et al. Angiogenic and inflammatory biomarker levels in aqueous humor and vitreous of neovascular glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol.* 2020;40(2):467–75.
94. Toda N, Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26(3):205–38.
95. L Z, TS K. Role of nitric oxide, superoxide, peroxynitrite and PARP in diabetic retinopathy. *Frontiers in Bioscience-Landmark.* 2009;14(10):3974–3987.
96. Rodríguez-Carrizalez AD, Castellanos-González JA, Martínez-Romero EC, Miller-Arrebillaga G, Villa-Hernández D, Hernández-Godínez PP, et al. Oxidants, antioxidants and mitochondrial function in non-proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes.* 2014;6(2):167–75.
97. Opatrilova R, Kubatka P, Caprnda M, Büsselberg D, Krasnik V, Vesely P, et al. Nitric oxide in the pathophysiology of retinopathy: evidences from preclinical and clinical researches. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(3):222–31.

98. Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development*. 2012;139(8):1371–80.
99. Murata T, Ishibashi T, Khalil A, Hata Y, Yoshikawa H, Inomata H. Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res*. 1995;27(1):48–52.
100. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Motohashi R, Kotake O, Shimura M. Aqueous Humor Levels of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Inflammatory Factors in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2017;238:81-88.
101. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(5):2155–62.
102. Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311(1):174-190.
103. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412–8.
104. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2005;57(2):173–85.
105. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018;61(9):1902-1912.
106. Garcia-Ramírez M, Hernández C, Villarroel M, Canals F, Alonso MA, Fortuny R, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2009;52(12):2633–41.
107. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest*. 1998;102(4):783–91.

108. Cho NC, Poulsen GL, Ver Hoeve JN, Nork TM. Selective loss of S-cones in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(10):1393–400.
109. Tonade D, Liu H, Kern TS. Photoreceptor Cells Produce Inflammatory Mediators That Contribute to Endothelial Cell Death in Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(10):4264–71.
110. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–82.
111. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464–74.
112. Xie XW, Xu L, Wang YX, Jonas JB. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(11):1519–26.
113. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):330–5.
114. Verma LK, Vivek MB, Kumar A, Tewari HK, Venkatesh P. A prospective controlled trial to evaluate the adjunctive role of posterior subtenon triamcinolone in the treatment of diffuse diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004;20(4):277–84.
115. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(11):1461–9.
116. Hwang H Bin, Jee D, Kwon JW. Characteristics of diabetic macular edema patients with serous retinal detachment. *Medicine*. 2019;98(51).
117. İlhan Ç. Diyabetik maküler ödemde görüntüleme. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*. 2018;11(3).

118. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. Investig Ophthalmol Vis Sci. 1981;21(1):1-226.
119. Salz DA, Witkin AJ. Imaging in Diabetic Retinopathy. Middle East Afr J Ophthalmol. 2015;22(2):145.
120. Danis RP, Hubbard LD. Imaging of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. Curr Diabetes Reports. 2011;11(4):236–43.
121. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol. 2012;96(5):694–8.
122. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. Ophthalmology. 1991;98(7):1139–42.
123. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(5):2425–36.
124. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczyńska I, Targowski P, Kowalczyk A, Wasilewski W, et al. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2004;138(3):412–9.
125. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. T. Otani, S. Kishi, and Y. Maruyama. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. American Journal of Ophthalmology. 1999;127: 688–693.
126. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol . 2012;250(1):61–70.
127. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RMS, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner

segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(1).

128. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1087-1093.
129. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: Review and perspectives. *Retina*. 2008;28(3):385–409.
130. Vujosevic S, Casciano M, Pilotto E, Boccassini B, Varano M, Midena E. Diabetic Macular Edema: Fundus Autofluorescence and Functional Correlations. 2011;52:442-448
131. Vujosevic S, Trento B, Bottega E, Urban F, Pilotto E, Midena E. Scanning laser ophthalmoscopy in the retromode in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(5):374–80.
132. Sun Z, Yang D, Tang Z, Ng DS, Cheung CY. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye*. 2021;35:149-161.
134. Munnerlyn CR, Munnerlyn CR. Lasers in ophthalmology: Past, present and future. *J Mod Opt*. 2003;50(15):2351–60.
135. Birngruber R, Hillenkamp F, Gabel VP. Theoretical investigations of laser thermal retinal injury. *Health Phys*. 1985;48(6):781–96.
136. Huan-Jing Lock J, Choong K, Fong S. An update on retinal laser therapy. *Clin Exp Optom*. 2011;94(1):43–51.
137. Paulus YM, Jain A, Gariano RF, Stanzel B V., Marmor M, Blumenkranz MS, et al. Healing of retinal photocoagulation lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5540–5.
138. Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy.

A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(5):435–40.

139. Everett LA, Paulus YM. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep*. 2021;21:35.
140. Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, Mrazek D, Matsumura M. Upregulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(3):427–9.
141. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5):766–85.
142. Jorge EC, Jorge EN, Botelho M, Farat JG, Virgili G, El Dib R. Monotherapy laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst*. 2018;10.
143. Moutray T, Evans JR, Lois N, Armstrong DJ, Peto T, Azuara-Blanco A. Different lasers and techniques for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst*. 2018;3.
144. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(11):1549–51.
145. Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, et al. Single-session vs multiple-session pattern scanning laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: The Manchester Pascal Study. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(5):525–33.
146. Castillejos-Rios D, Devenyi R, Moffat K YE. Dye yellow vs. argon green laser in panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a comparison of minimum power requirements. *Can J Ophthalmol*. 27(5):243–4.
147. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796–806.

148. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 4. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin.* 1987;27(4):265–72.
149. Olk RJ. Argon Green (514 nm) versus Krypton Red (647 nm) Modified Grid Laser Photocoagulation for Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 1990;97(9):1101–13.
150. Muqit MMK, Gray JCB, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, et al. Barely visible 10-millisecond pascal laser photocoagulation for diabetic macular edema: observations of clinical effect and burn localization. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(6):979-986.
151. Roider J, Liew SHM, Klatt C, Elsner H, Poerksen E, Hillenkamp J, et al. Selective retina therapy (SRT) for clinically significant diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(9):1263–72.
152. Zas M, Cotic M, Wu M, Wu A, Wu L. Macular laser photocoagulation in the management of diabetic macular edema: Still relevant in 2020? *Taiwan J Ophthalmol.* 2020;10(2):87-94.
153. Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol.* 2003;18(3):147–53.
154. Frizziero L, Calciati A, Mideni G, Torresin T, Parrozzani R, Pilotto E, et al. Subthreshold Micropulse Laser Modulates Retinal Neuroinflammatory Biomarkers in Diabetic Macular Edema. *J Clin Med.* 2021;10:3134.
155. K. Luttrull J, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(4):274–84.
156. Neubauer AS, Langer J, Liegl R, Haritoglou C, Wolf A, Kozak I, et al. Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema: a comparison with conventional macular laser. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:121-128.
157. Karti O, Saatci AO. Place of intravitreal dexamethasone implant in the

treatment armamentarium of diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2021;12(8):1220-32.

158. Bucolo C, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Vitale DC, Drago F. Long-term efficacy and safety profile of multiple injections of intravitreal dexamethasone implant to manage diabetic macular edema: A systematic review of real-world studies. *J Pharmacol Sci*. 2018;138(4):219–32.
159. Sorrentino FS, Bonifazzi C, Parmeggiani F. Diabetic macular edema: Safe and effective treatment with intravitreal triamcinolone acetonide (Taoftal). *Plos One*. 2021;16(10).
160. Chawan-Saad J, Wu M, Wu A, Wu L. Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. *Taiwan J Ophthalmol*. 2019;9:233-242.
161. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-1359.
162. Mansoor S, Kuppermann BD, Kenney MC. Intraocular sustained-release delivery systems for triamcinolone acetonide. *Pharm Res*. 2009;26(4):770–84.
163. Bandello F, Preziosa C, Querques G, Lattanzio R. Update of Intravitreal Steroids for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res*. 2014;52(2):89–96.
164. Jonas JB, Akkoyun I, Kreissig I, Degenring RF. Diffuse diabetic macular oedema treated by intravitreal triamcinolone acetonide: a comparative, non-randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(3):321–6.
165. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-9
166. Tabakcı BN, Ünlü N. Corticosteroid Treatment in Diabetic Macular Edema. *Turkish J Ophthalmol*. 2017;47:156-160.

167. Zhang L, Chen X. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide injection combined with laser photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(12):12467-12447.
168. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:e107843.
169. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2012;47(2):66–80.
170. Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, Massin P. Intravitreal Corticosteroids In Diabetic Macular Edema: Pharmacokinetic Considerations. *Retina*. 2015;35(12):2440-9.
171. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, Callanan D, Morse LS, Ashton P, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1580–7.
172. Campochiaro PA, Nguyen QD, Hafiz G, Bloom S, Brown DM, Busquets M, et al. Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants. *Ophthalmology*. 2013;120(3):583–7.
173. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-35.
174. Rehak M, Busch C, Unterlauff JD, Jochmann C, Wiedemann P. Outcomes in diabetic macular edema switched directly or after a dexamethasone implant to a fluocinolone acetonide intravitreal implant following anti-VEGF treatment. *Acta Diabetol*. 2020;57:469-78.
175. Cantrill HL, Waltman SR, Palmberg PF, Zink HA, Becker B. In vitro determination of relative corticosteroid potency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;40(6):1073–7.

176. Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, van Meurs JC. Effect of intravitreal dexamethasone on vitreous vancomycin concentrations in patients with suspected postoperative bacterial endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(11):1186–9.
177. Bonfiglio V, Reibaldi M, Fallico M, Russo A, Pizzo A, Fichera S, et al. Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2359-72.
178. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):80–6.
179. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1321-35.
180. Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina*. 2005;25(5):556–60.
181. Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, Lin T, Orilla WC, Ghosn CR, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4605–9.
182. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* . 2014;121(10):1904–14.
183. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1843–51.
184. Özata K, Atum M, Çelik E, Doğan E, Alagöz G. Efficacy of intravitreal dexamethasone implant in persistent diabetic macular edema after primary treatment with intravitreal ranibizumab. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31(3):281–6.

185. Dutra Medeiros M, Postorino M, Navarro R, Garcia-Arumí J, Mateo C, Corcóstegui B. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014;231(3):141–6.
186. Mahapatra S, Kumari S. Long-term results of a single injection of intravitreal dexamethasone as initial therapy in diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(3):490–3.
187. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, et al. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(1):29-38.
188. He Y, Ren XJ, Hu BJ, Lam WC, Li XR. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:121
189. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *Regulation of Angiogenesis*. 1997;79:233–69.
190. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222.
191. De Andrade GC, De Oliveira Dias JR, Maia A, Farah ME, Meyer CH, Rodrigues EB. Intravitreal Injections Of Ziv-Aflibercept For Diabetic Macular Edema: A Pilot Study. *Retina*. 2016;36(9):1640–5.
192. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1747–57.
193. Querques G, Bux A V., Martinelli D, Iaculli C, Noci ND. Intravitreal

pegaptanib sodium (Macugen) for diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(6):623–30.

194. Sivaprasad S, Browning RC, Starita C. An open-label, one-year, noncomparative study to evaluate the safety and tolerability of intravitreal pegaptanib sodium in patients with diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1565–71.
195. Furino C, Boscia F, Reibaldi M, Alessio G. Intravitreal Therapy for Diabetic Macular Edema: An Update. *J Ophthalmol.* 2021
196. Cilley JC, Barfi K, Benson AB, Mulcahy MF. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(5):739–49.
197. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular Pharmacokinetics of Bevacizumab After a Single Intravitreal Injection in Humans. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):508–12.
198. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(9):1215–8.
199. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 2006;26(9):999–1005.
200. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. 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.* 2010;117(6):1078-86.
201. Abdel-Maboud M, Menshawy E, Bahbah EI, Outani O, Menshawy A. Intravitreal bevacizumab versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema–Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Plos One* . 2021;16(1):e0245010
202. Network TDRCR. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic

Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-1203.

203. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(8):859–70.
204. Xu L, Lu T, Tuomi L, Jumbe N, Lu J, Eppler S, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):1616–24.
205. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(4):682-686.
206. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina*. 2017;37(10):1847-58.
207. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do D V., Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2175-81.
208. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399–405.
209. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615–25.
210. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801.
211. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al.

Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013–22.

212. Fechter C, Frazier H, Marcus WB, Farooq A, Singh H, Marcus DM. Ranibizumab 0.3 mg for Persistent Diabetic Macular Edema After Recent, Frequent, and Chronic Bevacizumab: The ROTATE Trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(11):1–18.
213. Pearce I, Banerjee S, Burton BJL, Chakravarthy U, Downey L, Gale RP, et al. Ranibizumab 0.5 mg for Diabetic Macular Edema with Bimonthly Monitoring after a Phase of Initial Treatment: 18-Month, Multicenter, Phase IIIB RELIGHT Study. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1811–9.
214. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787–95.
215. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171–85.
216. Korobelnik JF, Do D V., Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247–54.
217. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do D V., Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044–52.
218. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do D V., Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376–85.
219. Korobelnik JF, Daien V, Faure C, Tadayoni R, Giocanti-Auregan A, Dot C, et al. Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(3):521–8.

220. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM, et al. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):558–68.
221. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(6).
222. Mansour AM, I Al-Ghadban S, Yunis MH, El-Sabban ME. Ziv-aflibercept in macular disease. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:1055-59.
223. Mansour AM, Dedhia C, Chhablani J. Three-month outcome of intravitreal ziv-aflibercept in eyes with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(2):166–9.
224. Zhang M, Yu D, Yang C, Xia Q, Li W, Liu B, et al. The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor-fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization. *Pharm Res.* 2009;26(1):204–10.
225. Sun X, Zhang J, Tian J, Chen S, Zeng F, Yuan G. Comparison of the Efficacy and Safety of Intravitreal Conbercept with Intravitreal Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: A Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* 2020
226. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(19):2277–85.
227. Zhang X, Ran Y, Shao Y, Wang K, Zhu Y. Incidence and risk of severe infections associated with aflibercept in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(1):33–40.
228. Thulliez M, Angoulvant D, Pisella PJ, Bejan-Angoulvant T. Overview of Systematic Reviews and Meta-analyses on Systemic Adverse Events Associated With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Medication Use. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(5):557–66.
229. Ngo Ntjam N, Thulliez M, Paintaud G, Salvo F, Angoulvant D, Pisella PJ, et

- al. Cardiovascular Adverse Events With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(6):610-19.
230. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo R V. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*. 1992;99(5):753–9.
 231. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):44–9.
 232. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(4):405–13.
 233. Rosenblatt BJ, Shah GK, Sharma S, Bakal J. Pars plana vitrectomy with internal limiting membranectomy for refractory diabetic macular edema without a taut posterior hyaloid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* . 2005;243(1):20–5.
 234. Recchia FM, Ruby AJ, Carvalho Recchia CA. Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(3):447–54.
 235. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40 - an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:1–7.
 236. Rehli M, Krause SW, Andreesen R. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. *Genomics*. 1997;43(2):221–5.
 237. Tong X, Wang D, Liu S, Ma Y, Li Z, Tian P, et al. The YKL-40 protein is a potential biomarker for COPD: a meta-analysis and systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:409-18.
 238. Baeten D, Boots AMH, Steenbakkers PGA, Elewaut D, Bos E, Verheijden

- GFM, et al. Human Cartilage Gp-39, Cd16 Monocytes In Peripheral Blood And Synovium Correlation With Joint Destruction In Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1233–43.
239. Kzhyshkowska J, Mamidi S, Gratchev A, Kremmer E, Schmuttermayr C, Krusell L, et al. Novel stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) is up-regulated in alternatively activated macrophages and secreted via lysosomal pathway. *Blood.* 2006;107(8):3221–8.
 240. Johansen JS, Olee T, Price PA, Hashimoto S, Ochs RL, Lotz M. Regulation of YKL-40 production by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2001;44(4):826–37.
 241. Nishikawa KC, Millis AJT. gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp Cell Res.* 2003;287(1):79–87.
 242. Malinda KM, Ponce L, Kleinman HK, Shackelton LM, Millis AJT. Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells, stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial cells. *Exp Cell Res.* 1999;250(1):168–73.
 243. Recklies AD, White C, Ling H. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B-mediated signalling pathways. *Biochem J.* 2002;365(1):119–26.
 244. Tang H, Sun Y, Shi Z, Huang H, Fang Z, Chen J, et al. YKL-40 induces IL-8 expression from bronchial epithelium via MAPK (JNK and ERK) and NF- κ B pathways, causing bronchial smooth muscle proliferation and migration. *J Immunol.* 2013;190(1):438–46.
 245. Bergmann OJ, Johansen JS, Klausen TW, Mylin AK, Kristensen JS, Kjeldsen E, et al. High serum concentration of YKL-40 is associated with short survival in patients with acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2005;11(24):8644–52.
 246. Brasso K, Christensen IJ, Johansen JS, Teisner B, Garnero P, Price PA, et al. Prognostic value of PINP, bone alkaline phosphatase, CTX-I, and YKL-40 in patients with metastatic prostate carcinoma. *Prostate.* 2006;66(5):503–13.

247. Johansen JS, Drivsholm L, Price PA, Christensen IJ. High serum YKL-40 level in patients with small cell lung cancer is related to early death. *Lung Cancer*. 2004;46(3):333–40.
248. Shao R. YKL-40 acts as an angiogenic factor to promote tumor angiogenesis. *Front Physiol*. 2013;4.
249. Ngernyuang N, Francescone RA, Jearanaikoon P, Daduang J, Supoken A, Yan W, et al. Chitinase 3 like 1 is associated with tumor angiogenesis in cervical cancer. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;51(1):45–52.
250. Kawada M, Seno H, Kanda K, Nakanishi Y, Akitake R, Komekado H, et al. Chitinase 3-like 1 promotes macrophage recruitment and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncogene*. 2012;31(26):3111–23.
251. Kucur M, Isman FK, Karadag B, Vural VA, Tavsanoğlu S. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2007;18(5):391–6.
252. Ridker PM, Chasman DI, Rose L, Loscalzo J, Elias JA. Plasma levels of the proinflammatory chitin-binding glycoprotein YKL-40, variation in the chitinase 3-like 1 gene (CHI3L1), and incident cardiovascular events. *J Am Heart Assoc*. 2014;3.
253. Nielsen AR, Erikstrup C, Johansen JS, Fischer CP, Plomgaard P, Krogh-Madsen R, et al. Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(11):3078–82.
254. Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard H. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care*. 2009;32(2):323–8.
255. Hempen M, Kopp HP, Elhenicky M, Höbaus C, Brix JM, Koppensteiner R, et al. YKL-40 is elevated in morbidly obese patients and declines after weight loss. *Obes Surg*. 2009;19(11):1557–63.
256. Persson F, Rathcke CN, Gall MA, Parving HH, Vestergaard H, Rossing P.

High YKL-40 levels predict mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96(1):84–9.

257. Kaya M, Kaya D, Idiman E, Kocak N, Ozturk T, Ayhan Z, et al. A Novel Biomarker in Diabetic Macular Edema with Serous Retinal Detachment: Serum Chitinase-3-Like Protein 1. *Ophthalmologica.* 2019;241(2):90–7.
258. Sanfilippo C, Castrogiovanni P, Imbesi R, Kazakowa M, Musumeci G, Blennow K, et al. Sex difference in CHI3L1 expression levels in human brain aging and in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2019;1720:e146305.
259. Bojesen SE, Johansen JS, Nordestgaard BG. Plasma YKL-40 levels in healthy subjects from the general population. *Clin Chim Acta.* 2011;412(9–10):709–12.
260. Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia.* 2013;56(1):109–11.
261. Price SA, Gorelik A, Furlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(2):178–82.
262. Zhu W, Wu Y, Meng YF, Xing Q, Tao JJ, Lu J. Association of obesity and risk of diabetic retinopathy in diabetes patients: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine.* 2018;97(32).
263. Wu YB, Wang CG, Xu LX, Chen C, Zhou X Bin, Su GF. Analysis of risk factors for progressive fibrovascular proliferation in proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol.* 2020;40(10):2495–502.
264. Ezhilvendhan K, Sathiyamoorthy A, Prakash B, Bhava B, Shenoy A. Association of Dyslipidemia with Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Hospital-Based Study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2021;13(2):1062–67.
265. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, Kawaguchi Y, Ueda H, Shintani M, et al. Association of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy, and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy, in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16(6):522–6.

266. Rathcke CN, Johansen JS, Vestergaard H. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. *Inflamm Res*. 2006;55(2):53–9.
267. Thomsen SB, Rathcke CN, Skaaby T, Linneberg A, Vestergaard H. The Association between genetic variations of CHI3L1, levels of the encoded glycoprotein YKL-40 and the lipid profile in a Danish population. *PloS One* . 2012;7(10):e47094.
268. Mygind ND, Harutyunyan MJ, Mathiasen AB, Ripa RS, Thune JJ, Gøtze JP, et al. The influence of statin treatment on the inflammatory biomarkers YKL-40 and HsCRP in patients with stable coronary artery disease. *Inflamm Res* . 2011;60(3):281–7.
269. Zhao H, Zhang LD, Liu LF, Li CQ, Song WL, Pang YY, et al. Blood Levels of Glycated Hemoglobin, D-Dimer, and Fibrinogen in Diabetic Retinopathy. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2021;14:2483-88.
270. Cekić S, Cvetković T, Jovanović I, Jovanović P, Pešić M, Stanković Babić G, et al. C-reactive protein and chitinase 3-like protein 1 as biomarkers of spatial redistribution of retinal blood vessels on digital retinal photography in patients with diabetic retinopathy. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014;14(3):177-84.
271. Qiu F, Ma X, Shin YH, Chen J, Chen Q, Zhou K, et al. Pathogenic role of human C-reactive protein in diabetic retinopathy. *Clin Sci*. 2020;134(13):1613–29.
272. Eun SK, Hyeong JK, Chul WA, Cheol WP, Bong SC, Sung KL, et al. Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(2):151–9.
273. Streja D, Cressey P, Rabkin SW. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2003;17(3):120–7.
274. Akboğa MK, Yalçın R, Şahinarslan A, Demirtaş CY, Paşaoğlu H, Abacı A. Increased serum YKL-40 level is associated with the presence and severity of metabolic syndrome. *Anatol J Cardiol* . 2016;16(12):953.

275. Feng S, Yu H, Yu Y, Geng Y, Li D, Yang C, et al. Levels of Inflammatory Cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in Aqueous Humour of Patients with Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2018.
276. Antonetti DA, Kittendorf RW, Silva PS, Stitt AW, Chair M. Current Understanding of the Molecular and Cellular Pathology of Diabetic Retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(4): 195–206.
277. Li B-Y, Tan W, Zou J-L, He Y, Yoshida S, Jiang B, et al. Role of interferons in diabetic retinopathy. *World J Diabetes*. 2021;12(7):939–53.
278. Park SJ, Jun YJ, Kim TH, Jung JY, Hwang GH, Jung KJ, et al. Increased expression of YKL-40 in mild and moderate/severe persistent allergic rhinitis and its possible contribution to remodeling of nasal mucosa. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(5):372–80.
279. Li J, Lin J, Pan Y, Wang M, Meng X, Li H, et al. Interleukin-6 and YKL-40 predicted recurrent stroke after ischemic stroke or TIA: analysis of 6 inflammation biomarkers in a prospective cohort study. *J Neuroinflammation*. 2022;19:131.

8. EKLER

Etik Kurulu Onayı



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BÜRO : Etik Kurulu
SAYI : 42
KONU : Etik Kurul Kararları

04/10/2021

Sayın

Doç.Dr. Veysel CANKURTARAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuzun, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Doç.Dr. Veysel CANKURTARAN'ın "Katarakt ameliyatı planlanmış diyabetik hastalarda serum ve ön kamara örneklerinde Ykl-40 düzeylerinin değerlendirilmesi ve serum nötrofil/ lenfosit oranı, ile karşılaştırılması" isimli çalışması ile ilgili almış olduğu 30/09/2021 tarih ve 04 nolu etik onay kararı aşağıya çıkartılmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

Etik Kurul Başkan V.

KARAR 04- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Doç.Dr. Veysel CANKURTARAN'ın "Katarakt ameliyatı planlanmış diyabetik hastalarda serum ve ön kamara örneklerinde Ykl-40 düzeylerinin değerlendirilmesi ve serum nötrofil/ lenfosit oranı, ile karşılaştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) gerekli belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BÜRO :
SAYI :
KONU : Etik Kurul Kararları

22/08/2022

Sayın
Doç.Dr.Veyssel CANKURTARAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuzun, Doç.Dr. Veyssel CANKURTARAN'ın "Katarakt ameliyatı planlanmış diyabetik hastalarda serum ve ön kamara örneklerinde Ykl-40 düzeylerinin değerlendirilmesi ve serum nötrofil/ lenfosit oranı, ile karşılaştırılması" isimli çalışmasının adını "Diyabetik retinopatide serum ve aköz humörde YKL-40 düzeylerinin değerlendirilmesi" isimli çalışmasının adının "Diyabetik retinopatide serum ve aköz humörde YKL-40 düzeylerinin değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi ile ilgili almış olduğu 22/08/2022 ve 01 nolu etik onay kararı aşağıya çıkartılmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

KARAR 01- 30/09/2021 tarih ve 04 numaralı karar ile etik onay almış olan, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Doç.Dr. Veyssel CANKURTARAN'ın "Katarakt ameliyatı planlanmış diyabetik hastalarda serum ve ön kamara örneklerinde Ykl-40 düzeylerinin değerlendirilmesi ve serum nötrofil/ lenfosit oranı, ile karşılaştırılması" isimli çalışmasının adını "Diyabetik retinopatide serum ve aköz humörde YKL-40 düzeylerinin değerlendirilmesi" şeklinde değiştirmek istediğine dair vermiş olduğu 22/08/2022 tarihli dilekçesi görüşülmüş ve çalışmanın adının "Diyabetik retinopatide serum ve aköz humörde YKL-40 düzeylerinin değerlendirilmesi" olmasının uygun olduğuna toplantıya katılan toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

9. ÖZGEÇMİŞ

ilçesinde doğdum. Liseyi 2011’de Manisa Anadolu Öğretmen Lisesinde bitirdikten sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne yerleşip 2017’de mezun oldum. 09.07.2018’de Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım. 12.10.2020’de yatay geçiş ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı’na başladım ve halen burada görevime devam etmekteyim.