

**T. C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA ÖN KAMARA  
SIVISINDA VEGF, IL-6, TAK, TOS DÜZEYLERİNDEKİ  
DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Erdinç BOZKURT**

**NİSAN 2015**



**T. C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA ÖN KAMARA  
SIVISINDA VEGF, IL-6, TAK, TOS DÜZEYLERİNDEKİ  
DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Erdinç BOZKURT**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ**

**NİSAN 2015**

## ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Erdinç BOZKURT tarafından tez başlığı “DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA ÖN KAMARA SIVISINDA VEGF ,IL-6, TAK, TOS DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı .... / .... / ..... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Ramazan Akdemir

## BEYAN

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Etik Komitesinden onay alınarak (Tarih: 25.06.2014 Karar No: 12 Sayı:16214662/050.01.04/74) hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../.....

Dr. Erdiñ BOZKURT

İmza

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin son halini almasında yardımcı olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ'e, tez çalışmalarım sırasında yardımcı olan ve bana hep sabırla yaklaşan Sayın Op. Dr. Burçin ÇAKIR'a, uzmanlık eğitimimizde bize çok şey öğreten klinik uzmanlarımız Sayın Yard. Doç Dr. Nilgün Özkan AKSOY'a, Sayın Op. Dr. Erkan ÇELİK'e, Sayın Op. Dr. Özlem BURSALI'ya, Sayın Op. Dr. Şule BAHADIR COŞKUN'a, Sayın Op. Dr. Emine DOĞAN'a, Sayın Op. Dr. Funda Ebru ÖNMEZ'e ve Sayın Op. Dr. Sibel ALIŐAN'a, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, klinikte ve ameliyathanede çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma, hayatın tüm zorluklarına rağmen hep yanımda yer alan biricik eşim Hayrunisa BOZKURT'a, canım kızım Zehra Sena'ya ve bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağı sunan ve hayatta desteklerini hep hissettiğim aileme sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla...

Bu tez, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 01.12.2014 tarihli, 2014-80-02-005 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Dr. Erdinç Bozkurt

Nisan 2015, Sakarya

# İÇİNDEKİLER

ONAY .....	i
BEYAN .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	2
2.2. RETİNANIN VASKÜLER YAPILARI.....	8
2.3. RETİNANIN TOPOGRAFIK ANATOMİSİ .....	9
2.4. DİYABETES MELLİTUS.....	12
2.4.1 Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	12
2.4.2.Diyabetik Retinopati .....	13
2.4.2.1. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	13
2.4.2.2. Diyabetik Retinopati' nin Patogenezi .....	14
2.4.2.3. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma.....	15
2.5. SERBEST RADİKALLER .....	18
2.6. ANTİOKSİDAN SİSTEMLER .....	21
2.7. DİYABET VE OKSİDATİF STRES .....	22
2.8. TOTAL OKSİDATİF STRES (TOS) .....	23
2.9. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTESİ (TAK) .....	24
2.10. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSI).....	25
2.11. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF).....	25
2.12. İNTERLÖKİN-6 (İL-6) .....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇLAR .....	41
KAYNAKLAR .....	42

## ÖZET

**AMAÇ:** Diyabetik retinopatinin şiddeti ile ön kamara sıvısındaki vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), interlökin 6 (IL-6), total antioksidan kapasitesi (TAK) ve total oksidatif stres (TOS) düzeylerinin ilişkili olup olmadığını araştırmak ve diyabetik retinopati (DR) gelişiminde iskemi ve oksidatif stresin rolünü tespit etmektir.

**GEREÇ-YÖNTEM:** 01.03.2014 ile 30.11.2014 tarihleri arasında, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde katarakt cerrahisi yapılan 86 hastanın 86 gözü çalışmaya dahil edildi. Ek sistemik hastalığı olmayan 28 hasta 1. grubu (NDM), diyabetik retinopatisi olmayan 24 diyabetik hasta 2. grubu (NDR), nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan 24 hasta 3. grubu (NPDR), proliferatif diyabetik retinopatisi olan 10 hasta ise 4. grubu (PDR) oluşturdu. Ameliyat öncesi detaylı oftalmolojik muayenesi yapılan hastalarda serumda HbA1c düzeyi bakıldı. Standart fakoemülsifikasyon cerrahisi sırasında ön kamaradan 0,15-0,2 cc ön kamara sıvısı alınarak VEGF, IL-6, TAK ve TOS düzeylerine bakıldı. Gruplar arasında bu parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** VEGF düzeyi açısından 4. grup ile 1. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. IL-6 düzeyi açısından ise 4. grup ile 1.ve 2. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi. TAK 4. grupta diğer üç gruba göre anlamlı düzeyde farklılık göstermekte idi. TOS ve HbA1C düzeyleri ise kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşük saptandı.

**SONUÇ:** Bu bulgular DRP patogenezinde ve progresinde oksidatif stres ve iskeminin rol aldığı düşüncesini desteklemektedir. Ancak daha geniş vaka serilerinin olduğu kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik retinopati, VEGF, IL-6, TAK, TOS, ön kamara sıvısı



## ABSTRACT

**PURPOSE:** To investigate the correlation between severity of diabetic retinopathy (DR) and vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin 6 (IL-6), total antioxidant capacity (TAC), total oxidative stress (TOS) levels in aqueous humor and to detect the role of oxidative stress and ischemia in development of DR.

**MATERIALS-METHODS:** 86 eyes of 86 patients who underwent cataract surgery in our eye clinic between 01.03.2014 and 30.11.2014 dates were enrolled in this study. Patients were classified into 4 groups. Group 1 consisted of 28 patients without any additional disease (NDM), group 2 consisted of 24 diabetic patients without DR, group 3 consisted of 24 patients with non proliferative DR (NPDR), and group 4 consisted of 10 patients with proliferative DR (PDR). Full ophthalmological examination was performed and HbA1c levels were measured preoperatively. 0,15-0,2cc aqueous humor was taken at the start of cataract surgery and VEGF, IL-6, TAC and TOS levels in aqueous humor were evaluated and compared between the groups.

**RESULTS:** VEGF levels were statistically different between group 1 and group 4. IL-6 levels were statistically different between group 4 and group 1 and 2. TAC levels were statistically different in group 4. TOS and HbA1C levels were statistically lower in group 1 than other groups.

**CONCLUSION:** These results supported the role of oxidative stress and ischemia in pathogenesis and progression of DRP but more comprehensive studies were desired about this item.

## KISALTMALAR

<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DR</b>	: Diyabetik Retinopati
<b>NDM</b>	: Nondiyabetes Mellitus
<b>NDR</b>	: Nondiyabetik Retinopati
<b>NPDR</b>	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
<b>PDR</b>	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>TAK</b>	: Total Antioksidan Kapasitesi
<b>TOS</b>	: Total Oksidan Stres
<b>OSI</b>	: Oksidatif Stres İndeksi
<b>OKT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>ETDRS</b>	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
<b>DMÖ</b>	: Diyabetik Maküla Ödemi
<b>KAMÖ</b>	: Klinik Anlamlı Maküla Ödemi
<b>IRMA</b>	: İntraretinal Mikrovasüler Anormallik
<b>ROT</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>AGE</b>	: Advanced Glycosylation Endproducts
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>OH·</b>	: Hidroksil Radikali
<b>µmol</b>	: Mikromol
<b>µm</b>	: Mikronmetre
<b>HbA1C</b>	: Glikozile Hemoglobin
<b>Pg</b>	: Pikogram

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Retina, RPE ve Koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi.

**Şekil 2:** Retinanın Vasküler Yapıları

**Şekil 3:** Makülanın Topografik Anatomisi

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1.** Biyolojik Önemi Olan Bazı Serbest Radikaller

**Tablo 2.** Gruplara göre kişi sayısı, cinsiyet, taraf ve yaş dağılımı

**Tablo 3.** Gruplara göre VEGF ve IL-6 düzeylerinin ortanca değerleri

**Tablo 3a.** VEGF ve IL-6 düzeylerinin ikili karşılaştırma sonuçları.

**Tablo 4.** Gruplara göre TAK, TOS konsantrasyonları ve OSI düzeyinin ortanca değerleri

**Tablo 4a.** TAK, TOS ve OSI düzeylerinin ikili karşılaştırma sonuçları.

**Tablo 5.** Gruplara göre Santral Maküla Kalınlığı ve HbA1c düzeylerinin ortanca değerleri

**Tablo 5a.** SMK ve HbA1c düzeylerinin ikili karşılaştırma sonuçları.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin hormonunun eksikliği veya dokularda gelişen direnç nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara yol açan kronik, metabolik bir hastalıktır. Damar endotelinin doğrudan etkilenmesi nedeniyle vasküler komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Diyabetik retinopati, nefropati, periferik simetrik polinöropati ve otonom nöropatiler mikrovasküler komplikasyonlar iken, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve diyabetik ayak ise makrovasküler komplikasyonlar olarak sıralanabilir (Braunwald E et al. 2001).

Diyabetik retinopatinin (DR) patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte kronik hiperglisemi sonucu poliyol yolunun güçlenmesi, protein kinaz C' nin aktivasyonu, büyüme faktörleri, ileri glikozilasyon son ürünlerinin birikimi, oksidatif stresde artış ve antioksidan sistemde bozulma suçlanan faktörlerdir (Madsen-Bouterse and Kowluru 2008). Oksidatif stres sonucu oluşan biyokimyasal değişiklikler retinanın mikrodamar ağında fonksiyonel ve yapısal bozukluklara yol açmaktadır. Bu bozukluklar retinanın kan akımında değişikliklere yol açarak kapiller oklüzyona ve iskemiye neden olmaktadır. Retina hücrelerinde iskemi geliştiğinde buna yanıt olarak VEGF ve IL-6 salgılanır. IL-6, VEGF salgılanmasını artırarak indirekt etki etmekle beraber, direkt olarak vasküler permeabilite artışı sağlayabilmektedir. Kapiller kan akımında meydana gelen ilerleyici azalma sert eksudalara, venöz boncuklanmalara, intraretinal mikrovasküler anormalliklere ve neovaskülarizasyon (NV) gibi sorunlara sebep olmaktadır (Mohamed et al. 2007).

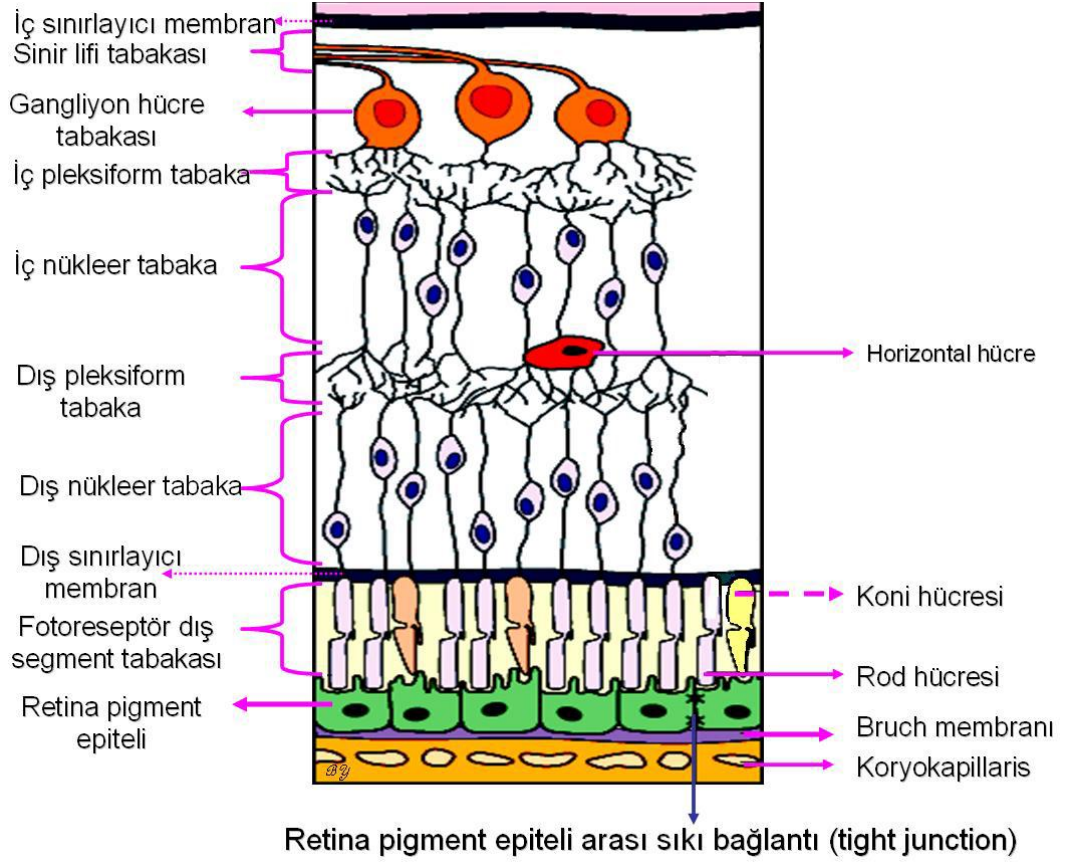
Çalışmamızın amacı, diyabetik retinopatinin şiddeti ile ön kamara sıvısındaki Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF), İnterlökin-6 (IL-6), Total Antioksidan Kapasitesi (TAK) ve Total Oksidan Stres (TOS) düzeylerinin ilişkili olup olmadığını araştırmak ve DR gelişiminde iskemi ve oksidatif stresin rolünü tespit etmektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ**

Retina; koroid ve vitreus arasında yerleşmiş, gözün en içte yer alan nöral tabakasıdır. Işık enerjisinin nöral sinyallere dönüştüğü alandır. Optik sinirin kenarından başlayıp önde ora serrataya kadar uzanır. Retina iki tabakaya ayrılır, birinci tabaka görme aksının üç önemli hücrelerini (fotoreseptör hücreler, bipolar hücreler ve ganglion hücreleri) içeren nöro-sensöryel tabakadır. İkinci tabaka ise altındaki koroid tabakasına sıkıca yapışmış tek sıra hegzagonal hücrelerden oluşan retina pigment epiteli (RPE) tabakasıdır. İki tabaka arasında potansiyel bir boşluk olan subretinal aralık bulunmaktadır. Nöro-sensöryel tabaka önde siliyer cisim pigmentsiz epitelyum hücrelerine, RPE tabakası ise siliyer cisim pigmentli epitelyum hücrelerine dönüşerek sonlanır. Işık mikroskobu altında retinanın laminar yapıda olduğu izlenmektedir. Bu görünüm dolayısıyla histolojik olarak retina önden arkaya doğru 10 tabakada incelenebilir.

1. İç limitan membran (İLM)
2. Sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotoreseptör tabaka ( rodlar ve konlar )
10. RPE



**Şekil 1:** Retina, RPE ve Koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi.

### Retina Pigment Epiteli

Retinanın en dış tabakasını oluşturan tek katlı altıgen pigmente hücrelerden oluşmuştur. Ora serrataya doğru hücreler yassılaşıırken maküla bölgesinde daha pigmentli, daha ince ve uzundur. Koroid tabakasına sıkıca yapışık olmasına rağmen embriyolojik köken nedeni ile retinanın bir parçası olarak kabul edilmiştir. RPE hücreleri bol miktarda melanozom içerirler. Pigment yoğunluğunun retinanın bölgelerine göre farklılık göstermesi retinaya oftalmoskopik olarak tipik görünüm kazandırır. Özellikle maküla ve ekvator bölgesindeki hücreler melanin açısından zengindir. RPE hücrelerindeki bir diğer pigment lipofuksindir. Lipofuksin fotoreseptör dış segmentlerinin tamamlanmamış fagaositoz artığı olarak düşünülmektedir ve miktarı yaş ile artmaktadır. Hücrelerin apikal yüzlerine yerleşmiş olan parmakçı çıkıntılar fotoreseptör dış segmentlerini adeta bir zarf gibi çevreler. Yine de iki hücreyi birbirine bağlayan hücreler arası bir bağ mevcut

değildir. Aralarında potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Bu boşluk RPE hücrelerinin apikal yüzeylerinde bulunan aktif Na-K pompası ve basal membranlarında bulunan bikarbonat-klorid pompası sayesinde oluşan negatif basınç ile korunmaktadır. Ayrıca RPE hücreleri arasında zonula adherens ve zonula okludens tipinde sıkı bağlantılar bulunur ve bu bağlantılar dış kan – retina bariyerini oluşturur. Bu bariyer koryokapillaristeki hücre dışı sıvının retina altına geçişini engeller. RPE hücreleri fotoreseptör dış segmentindeki vitamin A metabolizması, dış kan-retina bariyerinin devamlılığı, fotoreseptör dış segmentinin fagositozu, içerdiği melanin granülleri sayesinde ışığı absorbe ederek ışık saçılmasını engellemesi, ısı transferi, interfotoreseptör matriks içeriğinin üretimi ve devamı, bir bazal membran gibi davranışları, konların dış segmentini saran kılıflarla metabolik alışveriş ve koryokapillaristen gelecek olan maddelerin retinaya aktif transport yoluyla seçici olarak iletilmesi gibi retina için önemli görevler yapmaktadır.

### **İnterfotoreseptör Matriks**

Retina ve RPE hücreleri arasında bulunan potansiyel boşluğu dolduran kondroitin 6 sülfat, siyalik asit ve hyalüronik asitten oluşan ekstraselüler alandır. Eskiden amorf yapıda olduğu düşünülse de günümüzde çok daha organize bir yapı olduğu anlaşılmıştır. İç kısımda dış limitan membranla, dış kısımda ise dış kan retina bariyeri tarafından sınırlandırılır.

### **Fotoreseptör hücreler**

Retinada rod ve kon olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi bulunmaktadır. Fotoreseptör hücreler RPE hücresi tarafından başlayarak sırası ile altı kısımdan oluşmaktadır; dış segment (görsel pigmentleri içeren kısım), silyum (bağlantı kısmı), iç segment (metabolik merkez), dış lif, hücre gövdesi, iç lif (sinaptik terminal). Dış segment RPE ile ilişkide olan ve görme pigmenti içeren diskleri taşıyan kısımdır. Her rod başına yaklaşık olarak 600-1000 kadar membranöz disk içerir. Görme pigmentleri membranöz disklerin içinde bulunur. Dış segmentin şekline uygun olarak rod ve kon isimlendirilmesi yapılmıştır. Dış segmenti iç segmente bağlayan tüp biçimindeki kısım silyum adını almaktadır. İç segment hücre içi organellerin



yerleştiği kısım olup elipsoid ve miyoid bölümlerden oluşmaktadır. Elipsoid bölüm dış segmente yakın olan kısım ve mitokondri içermektedir, miyoid bölüm ise hücre gövdesine yakın olan kısım ve ribozom, golgi kompleksi, çeşitli vezikül ve vakuol içermektedir. Protein sentezi miyoid bölümünde gerçekleşmektedir. İç segmenti gövdeye bağlayan kısım dış lifdir. Hücre gövdesinin hemen tamamını nükleus kaplamaktadır. İç lif rodlarda sferül, konlarda pedikül denen özel sinaptik genişlemeler şeklinde sonlanan kısım. İnsanlarda rod hücrelerinin sayısı 110-130 milyon, kon hücreleri 6.3-6.8 milyon arası değişmektedir.

### **Dış Limitan Membran**

Komşu fotoreseptör hücrelerin iç segmentleri ve müler hücrelerinin apikal yüzeyleri arasındaki zonula adherens tipinde bağlantılarca oluşturulmaktadır, diğer glial hücreler de (fibröz ve protoplazmik astrositler ve mikroglial hücreler) bu yapıya katılmaktadır. Gerçek bir membran yapısı göstermemektedir. Periferik retinada RPE ile birleşip sona ermektedir.

### **Dış Nükleer Tabaka**

Rod ve kon hücrelerinin gövde ile nükleuslarının oluşturduğu tabakadır. Retina genelinde beş katlı olup, en dıştaki tek kat konların nükleuslarından, içteki dört kat ise rod nükleuslarından oluşmaktadır. Parafoveal bölgede konların yoğunluk kazanması sebebiyle dış nükleer tabaka yaklaşık on katlı bir tabaka olmaktadır.

### **Dış Pleksiform Tabaka**

Fotoreseptör sonlanmalarının horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinaps yaptığı tabakadır. Rod sonlanmalarının oval olması nedeniyle "sferül", kon sonlanmalarının ise geniş ve ayaksız uzanımlar tarzında olması nedeniyle "pedikül" şeklinde isimlendirilmiştir. Fotoreseptörler her sinapta bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurar, bu yapıya "triad" adı verilir. Rod hücreleri tek triada sahipken, konlar birden fazla triada sahip olabilmektedir. Dış pleksiform tabaka makula bölgesinde rod ve konların aksonlarının daha uzun ve oblik olması sebebi ile

daha kalındır. Bu bölgede bulunan dış pleksiform tabakaya Henle tabakası adı verilmektedir.

### **İç Nükleer Tabaka**

Dıştan içe doğru horizontal hücreler, bipolar hücreler, interpleksiform hücreler, Müller hücreleri ve en içte amakrin hücrelerinin gövde ve nükleuslarının katılımı ile bu tabaka oluşmaktadır. Horizontal hücreler fotoreseptör–bipolar hücre sinapslarında elektriksel uyarıyı düzenlemekle görevlidirler. Bipolar hücreler görme aksının ikinci sıra nöronu olup büyük bir çekirdeğe sahiptirler. Dıştaki dendritleri ile fotoreseptörler ve horizontal hücreler ile sinaps yaparken, aksonları ile de gangliyon hücreleri ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. Nörotransmitter olarak glutamat kullanmaktadırlar. Toplam onbir çeşit bipolar hücre tanımlanmış olsa da rodlar için özel ve tek tip bir bipolar hücre tipi bulunmaktadır. Foveanın bir milimetre uzaklığından başlayıp tüm perifere yayılan rod bipolar hücreleri santralde 10-15, perifer retinada ise 60-80 rod sferülü ile bağlantılıdır. Rod bipolar hücrelerinin tümü "on (açık)"ileti hücreleridir ve alacakaranlıkta görmeden sorumludur. Kon hücreleri ise aydınlıkta renkli ve keskin görmeden sorumludur. İnterpleksiform hücreler amakrin hücrelerle beraber yerleşimlidir. Retinanın iskelet desteğini oluşturan Müller hücrelerinin çekirdekleri de bu tabakadadır. En içte yerleşmiş olan amakrin hücrelerin uzantıları gangliyon ve bipolar hücreler ile sinaps yapmakta ve uyarıyı engelleyici yönde düzenlemede görevlidir.

### **İç Pleksiform Tabaka**

Bipolar hücreler ve amakrin hücrelerin aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritlerinin yaptıkları sinaptik bağlantılar bu tabakayı oluşturmaktadır.

### **Gangliyon Hücre Tabakası**

Bu tabakayı gangliyon hücrelerinin gövdeleri oluşturmaktadır. Gangliyon hücreleri görme aksının üçüncü sıra nöronlarıdır. Gangliyon hücresi bipolar (bir akson – bir dendrit) olabileceği gibi multipolar (bir akson – birden fazla dendrit) da olabilir.

Değişik şekilde sınıflandırılmaktadırlar. Lateral genikülat cisimdeki sonlanış yerine göre P (parvoselüler) tip ve M (Magnoselüler) tip olarak ikiye ayırmak mümkündür. P tip hücreler keskin ve renkli görmeden sorumlu iken M tip hücreler kaba hareketlerin algılanmasında görevlidirler. Her gangliyon hücresinin bir adet aksonu bulunmaktadır. Gangliyon hücre aksonları retina iç yüzeyine paralel seyredip optik sinir başından gözü terk ederler. Bu aksonların 90%'ı aldığı uyarıyı beyinde dorsolateral genikülat çekirdeğe iletirken diğer kısmı pupiller refleksi için subtalamik bölgede sonlanmaktadır. Makülada bir fotoreseptör hücresine bir gangliyon hücresi düşerken, perifer retinada bu oran 130 fotoreseptör hücresine bir gangliyon hücresi şeklinde olmaktadır.

### **Sinir Lifi Tabakası**

Bu tabaka gangliyon hücre aksonlarının demetler halinde biraraya gelmesi ile oluşmuştur. Sinir lifi tabakası optik disk kenarında en kalın iken, periferde doğru incelenerek devam eder. Gangliyon hücrelerinin aksonları retina içinde miyelin kılıf taşımazlar, optik diskin lamina kribrozadan sonra miyelinle sarılarak optik siniri oluştururlar ve bu sebeple optik sinirin kalınlığı iki katına çıkmaktadır.

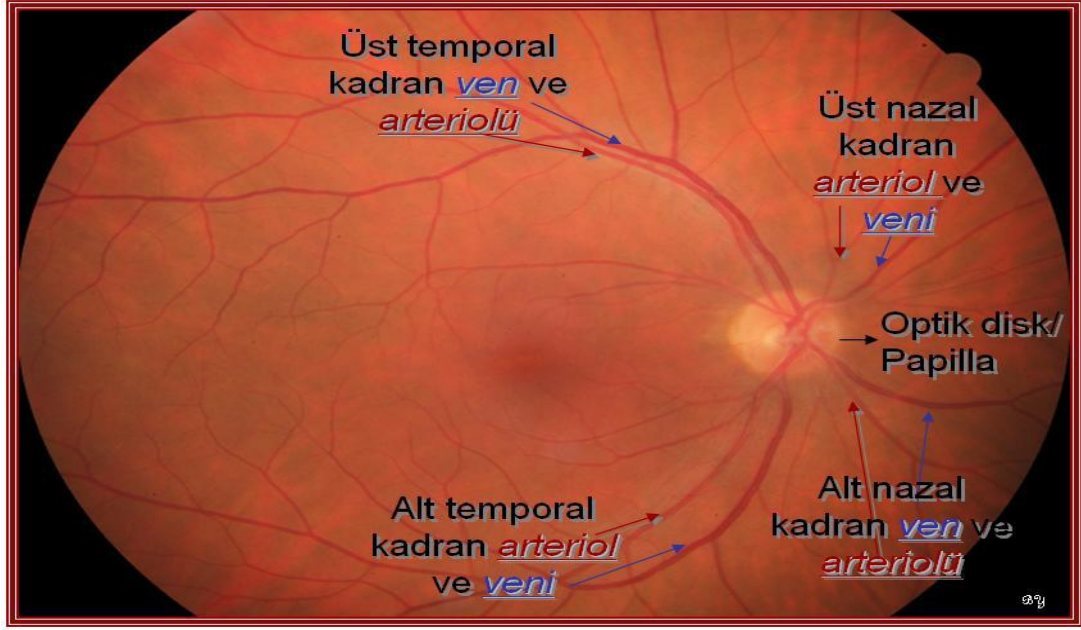
### **İç Limitan Membran**

Retina iç yüzeyinde yerleşen gerçek membrandır. Üç katmandan oluşmuştur. İçten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna. İLM'nin içeriğinde laminin, fibronektin, tip I ve IV kollagen bulunmaktadır. İLM'nin retinal kısmı Müller hücrelerinin ayaklı uzantıları ve bazal membranınca, iç kısmı mukopolisakkarit ve vitreus fibrillerince şekillendirilir. İLM iç kısımda bipolar hücreleri ise on ve off ( kapalı ) ileti tipiyle iki ana gruba ayrılmaktadır. Kalınlığı ve yerleşimi yaşla değişiklik göstermektedir. İLM'nin kalınlığı vitre tabanında 50 nm civarındadır. Ekvatora doğru kalınlaşarak 306 nm'ye çıkar, en kalın olduğu yer 1887 nm değeri ile perifoveal alandır. Foveolar bölgede 10-20 nm'dir. İLM büyük retinal damarlar üzerinde incelmekte veya yer yer kaybolmaktadır (Klein et al. 2009).

## 2.2. RETİNANIN VASKÜLER YAPILARI

Dış retinal tabakalar koryokapillaristen diffüzyon ve aktif transport ile beslenmektedir. Retinanın iç 2/3 kısmını ise internal karotis arterin dalı olan oftalmik arterden köken alan santral retinal arter ile beslemektedir. Santral retinal arter retinaya optik sinirden girmekte, önce üst ve alt dala sonra da her bir dal nazal ve temporal olmak üzere dört ana dal oluşturmakta, bu dallar da ikiye ayrılarak arterielleri oluşturmaktadır. Nazal dallar ora serrataya doğru düz seyretme eğiliminde iken temporal dallar makülayı çevrelemektedir. Bu damarlar ILM'nin hemen altında sinir lifi tabakasında yer almaktadırlar. Retinada iki adet kapiller ağ mevcuttur. Yüzeysel kapiller ağ sinir lifi tabakasında, derin kapiller ağ ise iç nükleer tabaka içinde bulunmaktadır. Fovea merkezinde yaklaşık 500 mikron çapında bir alanda vasküler yapılar bulunmaz. Bu bölge "Foveal avasküler bölge" olarak adlandırılır. Retinal damarların duvarında tek sıra halinde döşenmiş ve zonula okludens tipi sıkı bağlantılar içeren endotel hücreleri bulunmaktadır. Zonula okludens tipi bağlantılar sayesinde iç kan-retina bariyeri oluşmuş olur. Bu yapının çevresinde kontraktıl özellikte perisit hücreleri yerleşmiştir. Perisit hücreleri kontraktıl özellikleri sayesinde retinal dolaşımın düzenlenmesinde görev alırlar. Toplumun %15-20 kadarında koroidal sistemden köken alan ve makülayı besleyen silioretinal arter de izlenmektedir. Retinaya arteriyel sistemle gelen kan tek bir santral retinal ven yoluyla uzaklaştırılmaktadır. İnternal karotis arterin dalı olan oftalmik arterden ayrılan kısa posterior silier arterler de koroidi beslemektedir.

Koroid sırası ile üç tabakadan oluşmaktadır; en dışta geniş çaplı koroidal damarları içeren Haller tabakası, ortada orta çaplı koroidal damarları içeren Sattler tabakası ve en içte fenestrasyonlu kapillerlerce oluşturulan koryokapillaris tabakası. Retinanın dış pleksiform tabaka, fotoreseptörler ve RPE'den oluşan kısmı koryokapillaristen diffüzyon ve aktif transportla beslenmektedir. Koryokapillaris ulaşan kan ardından toplayıcı venüllere geçmekte ve bunlar birleşerek dört kadradaki dört adet ampullayı oluşturmakta, bunlarda vorteks venlerine dönüşerek superior oftalmik vene drene olmaktadır.



Şekil 2: Retinanın Vasküler Yapıları

### 2.3. RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ

#### Maküla

Santral retina ya da maküla bölgesi, histolojik olarak ganglion hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur.

#### Fovea

Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük veya ekskavasyondur. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama 0,25 mm'dir. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

**Foveola**

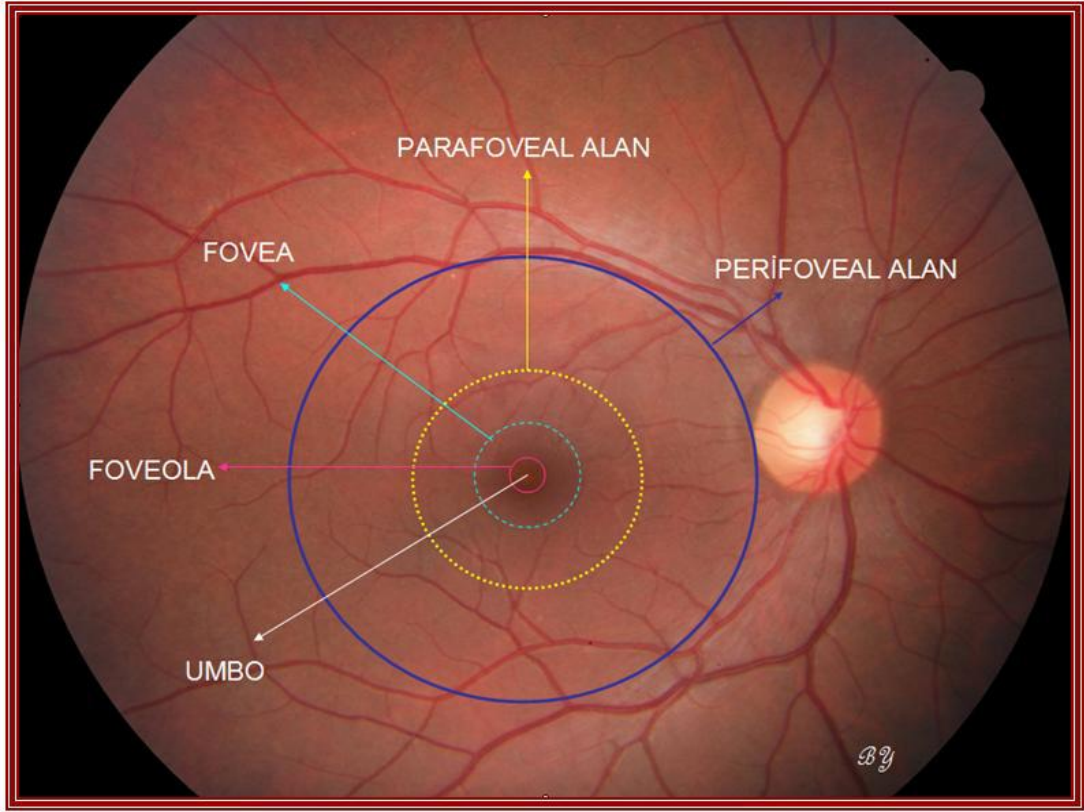
Foveola 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea ukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150- 200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır.

**Parafovea**

Foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir.

**Perifovea**

Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir.



**Şekil 3:** Makülanın Topografik Anatomisi

### **Periferik Retina**

#### **Ekvator**

Yakın perifer 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında ekvator olarak adlandırılan, yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1, 5, 7 ve 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Üst nazal ve temporal vorteks venleri 7-8 mm, alt vorteks venleri 5-6 mm'lik mesafeden başlarlar.

#### **Ora Serrata**

Uzak perifer, ekvator ile pars plana arasında, ora serrata olarak adlandırılan bölgedir. Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, siliyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada retina pigment epiteli siliyer cisim epiteline, bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, müller hücreleri pigmentsiz

epitele, iç limitan membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir.

### **Pars Plana**

Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasında bulunur. Siliyer cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars pilikata siliyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2,5 mm kalınlığındaki bölgedir. Siliyer cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70-80 adet siliyer uzantıları bulunur. Pars plana siliyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

## **2.4. DİYABETES MELLİTUS**

### **2.4.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi**

Diyabetes Mellitus endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, ilerleyici bir hastalıktır (Kahn et al. 2001).

Diyabet hastalığının iki ana tipi mevcuttur:

Tip I - İnsüline bağlı diyabet: En sık olarak 10-20'li yaşlarda ortaya çıkar.

Tip II - İnsüline bağımlı olmayan diyabet: En sık 50-70'li yaşlarda ortaya çıkar.

Tüm dünyada diyabetes mellitus görülme sıklığı her geçen gün artış göstermekte olup 2011 yılı verilerine göre 366 milyonun üzerinde kişinin diyabetes mellitus hastası olduğu bildirilmiştir (Whiting et al. 2011).



Türkiye'deki diyabetes mellitus prevalansı 2010 yılı verilerine göre % 14.3 olarak bildirilmiştir (Satman et al. 2002).

Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Başlıca komplikasyonları damar endotelini direkt olarak etkilemesi ile böbrek, göz ve kalp üzerinedir. Diyabet komplikasyonları hastaların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur. Akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma, hipoglisemik koma ve laktik asidozdur. Kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak incelenebilir. Diyabetik retinopati, nefropati, periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler gibi nöropatiler mikrovasküler komplikasyonlar iken, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonları makrovasküler komplikasyonlar olarak sıralanabilir.

## **2.4.2. Diyabetik Retinopati**

### **2.4.2.1. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri**

Bütün sistemleri etkileyen diabetes mellitus (DM)'un mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik retinopati (DR) gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arasında en sık körlük sebebidir (Klein et al. 1984c; Moss et al. 1998). DR'nin prevalansı hasta yaşı ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Yirmibeş yıldır diyabet tanısı ile takip edilen hastalarda diyabetik retinopati görülme sıklığı Tip I DM' de %83 iken, Tip II DM' de %60 oranındadır. Bunlardan Tip I DM' li hastaların %3,6'sında, Tip II DM' li hastaların %1,6'sında yasal körlük gelişmektedir (Klein et al. 1984a; Klein et al. 1984b). Türkiye'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından diyabetik hastalarda DR prevalansı %30,5 oranında bildirilmiştir. Otuz yaş üstü, 0-4 yıl süreli tip I ve tip II DM hastalarında sırasıyla %18,7 ile %9,7 oranında DR saptanırken bu oranlar 15 yıldan uzun süredir hasta olanlarda yine sırasıyla %77,6 ile %57,1 oranlarında saptanmıştır (Taş et al. 2005). DR için kesin risk faktörleri, diyabetin süresi (Klein et al. 1998), glikolize hemoglobin değeri (Klein et al. 1998), hipertansiyon (Klein et al. 1998; van Leiden et al. 2002), hiperlipidemi (van Leiden et al. 2002), hamilelik (Klein et al. 1990) nefropatidir (Cruickshanks et al. 1993). Diyabetik retinopatiyi kısmen artıran faktörler ise obezite (van Leiden et

al. 2002), sigara- alkol bağımlılığı (Stratton et al. 2001) ve fiziksel inaktivite (Kriska et al. 1991) olarak sayılabilir.

#### **2.4.2.2. Diyabetik Retinopati 'nin Patogenezi**

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Mikropanjiopati gelişimindeki patofizyolojik olaylar sırasıyla; perisit kaybı mikroanevrizma oluşumu, bazal membran kalınlaşması, kapiller yatakta kapanma, kan-retina bariyer yıkımı, vasküler permeabilite artışıdır (Ashton 1963; Cogan et al. 1961). Biyokimyasal değişimler ve buna bağlı hücre değişimleri sonucunda vasküler yatakta iki farklı cevap gelişir.

- Kapiller endotel hücrelerinin ve ona destek veren perisitlerin sayılarında azalma; kapillerlerin geçirgenliğinde artışa neden olur. Bu durum klinikte kendini retina içi hemoraji, sert eksüda, retina ödemi şeklinde gösterir.

- Kapillerlerin bazal membranının kalınlaşması, endotel hücre hasarının gelişmesi, trombosit agregasyonunda artma; kapillerlerin arteriol bölümlerinde tıkanmaya dolayısıyla retina hipoksisine neden olur. Bu durum arteriovenöz şantların, neovaskülarizasyonların, yumuşak eksudaların (sinir lifi infarktı) gelişmesiyle kendini gösterir (Solmaz and Akyol 2010). Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar ise polyol akümüasyonu, non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve protein kinaz C aktivasyonu başlıkları altında sınıflandırılır.

#### **Polyol Akümüasyonu**

Hücrelerde önce glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür daha sonra sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH tüketimi artar ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve sorbitolün fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artar ve

aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır (Barnett 1993; Kador et al. 1990)

### **Non-enzimatik Glikozilasyon**

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve en iyi örneği HbA1c olan, bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adı verilen proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri, sonuçta ise yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Serbest radikal oluşumunu arttırmırlar (Kador et al. 1988; Menteş and Ersöz 1993).

### **Oksidatif Stres**

Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Bunun sonucunda kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artış da mikrotromboz gelişimine yol açar (Menteş and Ersöz 1993).

#### **2.4.2.3. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma**

Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması, takip ve uygun tedavi yönteminin şekli ve zamanlaması, Diabetic Rethinopathy Study (DRS), Early Treatment Diabetic Rethinopathy Study (ETDRS), Diabetic Rethinopathy Vitrectomy Study (DRVS) çalışmaları ile büyük oranda aydınlatılmıştır (Aiello 1994).

Diyabetik retinopati iki ana grup altında sınıflandırılır:

A-Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

B-Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

### **A- Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDP)**

#### **Hafif NPDR:**

Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Başka herhangi bir diyabetik lezyon izlenmez. Bir yılda PDR gelişme riski %5'tir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %15'dir (Aiello 1994; Guillermo and Ariadna 2002).

#### **Orta NPDR:**

Daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalarla karakterizedir. Yumuşak eksüdalar, venöz boncuklanma ve intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) hafif derecede bulunabilir. Bir yılda PDR gelişme riski %12-27'dir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %33'dür. Hafif ve orta dereceli NPDR'li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun adaylar değildir. 6-12 ay aralıklarla güvenle takip edilebilirler. Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) varlığı hafif veya orta şiddetteki NPDR'de daha sık aralıklarla takibi gerektirir. Eğer klinik olarak anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) varsa fokal lazer tedavisi önerilir (Aiello 1994; Guillermo and Ariadna 2002).

#### **Şiddetli NPDR:**

Hemorajiler, mikroanevrizmalar, IRMA ve venöz boncuklanmaların şiddetini dikkate alarak aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterizedir:

- Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma
- En az iki kadranda venöz boncuklanma
- En az bir kadranda IRMA

Bir yılda PDR gelişme riski %52'dir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %60'tır. İki-dört ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında laser fotokoagülasyon yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal laser fotokoagülasyona hazırlık amacıyla fokal laser fotokoagülasyon yapılabilir (Aiello 1994; Guillermo and Ariadna 2002).

### **Çok Şiddetli NPDR:**

Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. Bir yılda PDR gelişme riski %75'dir. İki-üç ay ara ile izlenir. Panretinal laser fotokoagülasyon düşünülebilir. DMÖ (KAMÖ olmasa da), olası panretinal fotokoagülasyon öncesi hazırlık olarak tedavi gerektirebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir (Aiello 1994; Guillermo and Ariadna 2002).

### **B-Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)**

Yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterize diyabetik retinopati PDR olarak tanımlanır. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkıp direkt vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler, ya da retinal sirkülasyonun herhangi bir yerinden çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel arka vitreus dekolmanı (AVD) boyunca gelişebilirler. Yeni damar oluşumuna fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku proliferatif retinopatinin predominant komponenti haline gelebilir. Preretinal veya vitreus hemorajisi olabilir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeosis iridis ya da iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar (Guillermo and Ariadna 2002).

### **Erken PDR**

Neovaskülarizasyonlar gelişmiştir. Yüksek riskli PDR bulguları henüz gelişmemiştir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %75'tir. Panretinal laser fotokoagülasyon gerekebilir. DMÖ, KAMÖ olmasa bile, panretinal öncesi fokal tedaviden fayda görebilir. Şiddetli NPDR, çok şiddetli NPDR ve erken PDR'li hastalarda, özellikle şiddetli veya çok şiddetli NPDR ile beraber yeni damar oluşumu, retina yüzeyinden

kabarık yeni damarların varlığı ya da optik disk neovaskülarizasyonu varlığında erken panretinal lazer tedavisi düşünülebilir (Aiello 1994; Guillermo and Ariadna 2002).

### **Yüksek Riskli PDR**

Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığıyla karakterizedir:

1. Optik disk neovaskülarizasyonu (1/3-1/2 disk alanı)
2. Optik disk neovaskülarizasyonu + İntravitreal hemoraji / Preretinal hemoraji
3. Retinal neovaskülarizasyon > 1/2 disk alanı + İntravitreal hemoraji / Preretinal hemoraji

Yüksek riskli PDR'de panretinal lazer fotokoagülasyon yapılır (Sahel et al. 1994).

## **2.5. SERBEST RADİKALLER**

Serbest radikaller dış yörüngesinde, bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron içeren reaktif yapıdaki atom veya moleküllere verilen isimdir. Bulabildikleri herhangi bir molekül ile etkileşime girer ve bu moleküllerden ya bir elektron alır ya da ona bir elektron vererek yapısını bozarlar. Vücutta oksidatif stres sonucu oluşabileceği gibi dışarıdan da alınabilen bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen türleri (ROT) de denir (Çavdar et al. 1997).

Dış orbitallerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron bulunan bu moleküller elektrik yükü olarak pozitif, negatif veya nötr konumda olabilirler. Reaktif oksijen türleri hücrelerde mitokondrial solunum zincirindeki tepkimeler sonucu metabolik ürün olarak meydana gelebileceği gibi ekzojen olarak dışarıdan alınabilir (Cross et al. 1987).

Serbest radikallerin ekzojen kaynakları:

İlaçlar: Aminotriazol, asetaminofen, bleomisin, doksorubisin, hiperbarik oksijen, klonazin, klosapin, 3,4- metilendioksümetamfetamin, nitrofurantoin, siprofloksasin, siklosporin, trisiklik antideprezanlar, troglitazon.

Metal iyonları: Demir, bakır, kadmiyum, nikel, krom, civa

Kirleticiler: Asbest lifleri, mineral tozlar, ozon, karbon monoksit, nitrik oksit, nitrojen dioksit, silika, bazı solventler, toksinler, hipoklorit, kükürt dioksit, yangın, PCB, parakuat, dikuat, plumbagin, juglone.

Radyasyon: Ultraviyole ışık, x-ray, gamma radyasyon (Abdollahi et al. 2004).

Elektron çiftleri oldukça kararlıdır ve insan vücudunda neredeyse tüm elektronlar çift halde bulunur. Bir bağ koptuğunda elektronlar ya ikisi de aynı atomda kalır ya da iki atom arasında paylaşılır. Eğer birlikte kalırlarsa oluşan atom bir iyon olur, eğer paylaşılırsa serbest radikaller oluşur. Serbest radikallerdeki bu eşleşmemiş elektronu yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp yapılarını bozarlar. Aynı zamanda serbest radikaller eşleşmiş elektronlardan bir elektron alarak kendisi elektron çifti haline gelirken yeni bir serbest radikal oluşturur (Benzer and Kılıç 2005). Bu zincirleme reaksiyon serbest radikalın bir antioksidan ile karşılaşınca kadar veya iki radikali birleştirerek nötralize edebilme özelliğine sahip bir enzimle (glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz v. b.) karşılaşınca kadar devam eder (Ahuja-Jensen et al. 2007). Serbest radikaller; organizmanın yapı elemanları olan lipidlerin, proteinlerin, karbohidratların ve nükleik asitlerin yapısında hasara yol açabilme ve enzimlerin yapısını bozabilme özelliğine sahiptirler. Serbest radikaller, hücre zarındaki yağlardan birine saldırdığında yağ molekülü değişime uğrar. Yağların değişimi sonucunda; hücre zarının yapısı ve fonksiyonları bozulur. Bu zarara bağlı olarak hücre zarı besinlerin, oksijenin ve suyun hücre içine transferini yapamaz. Aynı zamanda oluşan hücre içi ürünler atılamaz. Serbest radikal saldırısının devamı durumunda; hücre zarının yapısında bulunan lipidlerin parçalanmasına, zarının yırtılmasına ve hücre bileşenlerinin dağılmasına sebep olur. Hücre içi bileşenlerin hücre dışına çıkması etraftaki dokularada zarar verir. Serbest radikal saldırısı ve hücre zarının tahribatı lipidlerin oksidasyonu veya oksidatif hasarı olarak adlandırılır (Çakatay and Kayalı 2006). Ayrıca arteroskleroz serebrovasküler olay ve kalp hastalıkları gibi durumlar da serbest radikallerin dokuda meydana getirdiği hasar sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Oksidatif hasarla parçalanmış trombositlerin arter duvarlarına yapışması ve kolesterolün yükselmesi damarlarda tahribata yol açar. Bu durum aterosklerozun ilerlemesine neden olur. Daha ileri evrelerde ise kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara yol açar (Floyd 1990; McCord 1985).

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu oluşmaktadır ve reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri (RNT) ve diğer reaktifler olmak üzere üç gruba ayrılır (Sorg 2004). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir (Mates 2000). Oksidanlar, tek elektron eksiklikleri nedeniyle başka moleküller ile kolayca elektron alışverişi yapabilen radikaller ve elektron eksiklikleri olmadığı halde başka moleküllerle radikallerden daha zayıf bir şekilde bağlanan nonradikaller olmak üzere 2 grupta toplanırlar (Benzer and Kılıç 2005).

<b>Radikaller</b>	<b>Non-Radikaller</b>
Süperoksit (O <sub>2</sub> •)	Hidrojenperoksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Hidroksil radikali (OH•)	Lipit hidroperoksitler (LOOH)
Alkoksil radikali (LO•)	Hipoklorik asit (HOCl)
Peroksit radikali (LOO•)	Ozan (O <sub>3</sub> )
Nitrikosit(NO)	Singlet Oksijen (O•)
Hidroperoksit (HO <sub>2</sub> )	Peroksinitrit (ONOO•)

**Tablo 1.** Biyolojik Önemi Olan Bazı Serbest Radikaller (Gutteridge and Halliwell 1992)

### **Serbest Radikallerin Hücre ve Dokularda Yol Açtığı Zararlar**

- Hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein yapısını bozarlar,
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisiz hale getirirler,
- DNA'yı tahrip ederler,
- Lipid peroksidasyonu, zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesine sebep olurlar,
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
- Elastaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,
- Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar,
- Trombosit agregasyonunu arttırırlar,
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,
- Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar (Baykal and Kocabalkan 2000).



## 2.6. ANTIOKSİDAN SİSTEMLER

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar, gerçekleşen bu olaya ise antioksidan savunma denir. Pek çok fizyolojik koşulda üretilen serbest oksijen radikalleri antioksidan savunma sistemi ile nötralize edilir. Serbest oksijen radikallerinin üretimi ve antioksidan savunma bariyeri arasındaki dengenin serbest oksijen radikalleri lehine artışı vücutta hasar oluşturmaktadır.

Serbest radikallerin etkilerini nötralize ederek kanser, kalp hastalıkları ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonlarını engelleyen bu moleküller, hem direk hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri korur. Vitamin C, E, A, beta karoten, metallothionein, poliaminler, melatonin, NADPH, adenosin, koenzim Q-10, ürat, ubiquinol, polifenoller, flavonoidler, fitoöstrojenler, sistein, taurin, metionin s-adenozil-L metionin, resveratrol, nitrik oksitler, glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz, tioredoksin redüktaz, nitrik oksit sentaz, hem oksijenaz-L ve proteinlerin tiol grupları şeklinde sıralanabilir (Mercan 2004).

Hücreler serbest oksijen radikalini ve bunların metabolitlerini ortadan kaldıracak enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan ve serbest radikal toplayıcı sistemlerle donatılmıştır. Bu enzimlerden biri olan süperoksit dismutaz, süperoksit radikalinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e dönüşümünü sağlar. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Peroksidaz (GSH) ve katalaz tarafından su ve oksijene indirgenir (Halliwell and Gutteridge 1984).

Serbest oksijen radikallerini nötralize eden en güçlü antioksidan olan E vitamini ise membran fosfolipidlerinin ve doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna engel olur. Lipidler membranların stabilitesini arttıran moleküllerdir. E vitamininin hücre zarında özellikle serbest radikal oluşturan enzimlere yakın bölgelerde bulunduğu düşünülmektedir (Ceriello et al. 1997). A ve C vitamininin de antioksidan etkileri vardır. Ancak bu etkilerin E vitamini kadar güçlü olmadığı belirtilmektedir. Diyetle alınan diğer bir antioksidan da selenyumdur. Selenyum, GSH-Px enziminin oluşumu için gereklidir (Ceriello et al. 1997).

## 2.7. DİYABET VE OKSİDATİF STRES

Diyabetes mellitus dünyada yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan hastalıkların başında gelir (Memisogullari et al. 2003). Diyabette görülen oksidatif stres, diyabetin ortaya çıkmasından ve hastalığın ilerlemesinden sorumlu tutulmaktadır (Pieper and Gross 1988). Yapılan çalışmalarda deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda ve diyabetik hastalarda artmış oksidatif stresin, aşırı reaktif oksijen türleri üretiminin ve azalmış antioksidan savunma mekanizmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (Wolff and Dean 1987). Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemde azalma olduğu ileri sürülerek diyabetik hastaların antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur (Cheeseman and Slater 1993; Langenstroer and Pieper 1992). Serbest radikallerin diyabette etkin olduğunun belirtilmesi indirek olarak bu hastalığın oluşumunu engelleme ve tedavisinde radikal oluşumunu önleyici antioksidan vitaminlerin kullanılabilirliği düşüncesinin oluşmasına sebep olmuştur (Cengiz and Cengiz 2000). Oksidatif stres, diyabet ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogeneğinde önemli görev alır. Enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalardır. Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Diyabetik kişilerin serum ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir (Akkuş 1995).

Pankreas adacık hücreleri; karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitesinin daha düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Oksidatif strese endüyarlı yapılardan biri olduğu bilinen beta hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Ceriello et al. 1997). Hiperglisemi ile oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu görüşü invivo çalışmalar ile de desteklenmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında insanlardakine benzer diyabet oluşturmak için kullanılan N-nitroso türevi D-glukozamin yapısındaki streptozotosin, oksidan maddeler meydana

getirerek langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip etmekte ve uygun olmayan NO cevapları vererek diyabeti başlattığı düşünülmektedir (Ceriello et al. 1997). Hidrojen peroksidin hidroksil radikaline dönüşmesi sonrası insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği görüşü araştırmacıların savları arasında bulunmaktadır (Ceriello et al. 1997). Glikozilasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve beta hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmaların bulguları bu görüşü destekler niteliktedir. T ve B lenfositlerin, makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin beta hücrelerine toksik etkilerini de serbest radikaller aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir. Diyabet oluşturulan rat deney modellerinde oksidatif stres belirteci olarak değerlendirilen 8-hidroksi deoksiguanozin düzeylerinde de artış gözlenmiştir. Serbest radikal oluşumunun hipergliseminin direkt sonucu olduğunu destekleyen çalışmaların yanı sıra endotel ve düz kas hücreleri yüksek konsantrasyonda glukoz içeren ortamda inkube edildiğinde de serbest radikal oluşumunun başladığı gözlenmiştir (Ceriello et al. 1997). Vasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda LDL'nin hem oksidasyonunda hemde nonenzimatik glikozilasyonda, hiperglisemiye bağlı artışlar olduğu gösterilmiştir. Diyabetik olgularda, lipitlere ilave olarak protein oksidasyonu da artmaktadır. Özellikle kollajen, elastin ve myelin kılıfındaki ekstrasellüler proteinlerin oksidasyonu sonucu; lens, damar, bazal membran gibi dokularda katarakt, mikroanjyopati, ateroskleroz ve nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar gelişmektedir (Altan et al. 2006).

## **2.8. TOTAL OKSİDATİF STRES (TOS)**

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik bir durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu durum, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur (Dziegielewska-Gesiak et al. 2014). Numunedeki oksidanlar ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyonla dönüştürürler. Ferrik iyonu asidik ortamda kromojenle birlikte renkli bir kompleks

oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekteki oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile kalibre edilir ve sonuçlar litrede mikromolar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eşivalan ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv/L}$ ) olarak verilir.

## **2.9. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTESİ (TAK)**

Normal koşullarda organizma, endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde kan, çok önemli bir rol oynar ve antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlar (Yao et al. 1998). TAK'a en büyük katkı serumda bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Serumda antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır. Bu sinerjik etkiye örnek olarak; glutationun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi verilebilir. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir (Erel 2004; Ghiselli et al. 2000).

Numunedeki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS (Etilbenzotiazolin Sulfonik Asit) katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalini antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Numunelerdeki antioksidanlar lacivert yeşil renkli ABTS radikalini renksiz ABTS formuna indirger, ABTS solüsyonun 660 nm dalga boyunda absorbans değişikliği ölçülür, bu absorbans değişikliği numunenin total antioksidan düzeyi ile ilişkilidir. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır.

## 2.10. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSI)

Oksidatif stres indeksi, toplam oksidan status düzeylerinin toplam antioksidan status oranına yüzdesi olarak belirtilir. Hesaplamadan önce TAK testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrilir ve 100 ile çarpılarak bulunur. OSI'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (Harma et al. 2005).

$$\text{OSI} = \text{TOS} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv/L}) \times 100 / \text{TAK} (\mu\text{mol Trolox Equiv. /L})$$

## 2.11. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)

VEGF damar endotel hücrelerine özgü homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde yer alır (Vincenti et al. 1996). Ferrara ve Henzel, 1989'da endotel hücre mitojeni olarak tanımladıkları faktörü VEGF olarak isimlendirmişlerdir (Ferrara and Henzel 1989). VEGF gen ailesi içinde 7 VEGF üyesi tanımlanmıştır. Bunlar VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Plasental büyüme faktörü, VEGF-E ve VEGF-F olarak sınıflandırılmıştır (Byrne et al. 2005). Temel olarak anjiogenez, lenfanjiogenez ve damar geçirgenliğini düzenleyen bu faktörlerin VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri farklıdır. VEGF-A anjiogenezle en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktördür, anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır (Bhisitkul 2006). Genellikle VEGF diye kısaca ifade edilen faktör aslında VEGF-A'dır. VEGF-B, hücre dışı matriks degradasyonu, hücre adezyonu ve göçünde rol oynar. Kalp, iskelet kası ve pankreasta fazla miktarda bulunur, endotel hücre fonksiyonunu düzenler (Byrne et al. 2005). VEGF-C ve VEGF-D, lenfanjiogenezi düzenler. VEGF-C ayrıca yara iyileşmesinde rol oynar. Plasental büyüme faktörü, endotel hücrelerinde en çok bulunan VEGF üyesidir. VEGF-A'ya bağlı endotel hücre çoğalmasını indüklerken kendi başına zayıf mitojenik etkilidir (Bhisitkul 2006; Ferrara and Henzel 1989). VEGF-E ve VEGF-F VEGF-A'nın insanlar dışındaki canlılardaki homologlarıdır (Shams and Ianchulev 2006). İnsan VEGF'nin (VEGF-A ) bugüne dek 9 isoformu tanımlanmıştır (Leung et al. 1989). VEGF izoformlarının içerdikleri aminoasit sayıları ve heparine bağlanma özellikleri farklıdır. En çok bilinen major izoformlar VEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF 206'dır (Ferrara and Henzel 1989; Zhang and Ma 2007). Çalışmalar, en çok bulunan

ve anjiogeneziste ana rolü oynayan izoformun VEGF165 olduğunu göstermektedir (Byrne et al. 2005). VEGF gen ekspresyonunda ana düzenleyici, hipoksinin indüklediği faktör-1'dir (HIF-1) (Arjamaa and Nikinmaa 2006). Diğer büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü  $\alpha$  ve  $\beta$ , keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü), hipofiz hormonları, nitrik oksit, inflamatuvar sitokinler (İnterlökin-1 $\alpha$  (IL-1  $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) ve onkojenik mutasyonlarla da VEGF ekspresyonu düzenlenir (Lin and Rosenfeld 2007; Shams and Ianchulev 2006).

VEGF vasküler düz kas hücreleri ve perisitlerden üretilmektedir. Oküler dokularda ise kornea endoteli, iris pigment epiteli, retina pigment epiteli, retina ganglion hücreleri, astrositler, müller hücreleri, üveal melanositler ve koroidal fibroblastlar tarafından VEGF üretimi ve ekspresyonu gösterilmiştir (Amin et al. 1997; Bednarz et al. 1996). Ön kamara sıvısında ve vitreusta VEGF'in artması başta proliferatif diyabetik retinopati olmak üzere neovasküler glokom, regmatogenöz retina dekolmanı, PAAG, PES, üveit, prematür retinopatisi, kornea neovaskülarizasyonu ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi durumlarda saptanmıştır (Borazan et al. 2010; Shinoda et al. 2000).

## **2.12. İNTERLÖKİN-6 (IL-6)**

IL-6 immün sistem dışı çoğu hücrede ve immün regülasyonda anahtar rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-6; IL-11, oncostatin M, lösemi inhibitör faktör, cardiotrophin-1 ve cardiotrophin benzeri sitokinleri içeren IL-6 sitokin familyasına ait olan 26 kD ağırlığında bir sitokindir. Gp130 ve IL-6R adında iki reseptörü vardır. IL-6; immün sistemin birçok hücresinde, vasküler endotelial hücreler, iskelet ve düz kas hücreleri, yağ hücreleri,  $\beta$  adacık hücreleri, hepatositler, mikroglial hücreler ve astrositler dahil bir çok hücrede üretilir (Bristow 1998; Hirano 1992; Pickup et al. 2000). IL-6'nın gözdeki kaynakları ise retina pigment epitel hücreleri, kornea endotel hücreleri keratositler, iris ve siliyer cisimdir (Elner et al. 1992; Planck et al. 1992).

IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositler üzerinedir. IL-6 fibrinojen hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör,  $\alpha$ 1 antikomotripsin,  $\alpha$ 2 makroglobülin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan bir çok serum proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (Kishimoto 1989). Ayrıca B lenfositlerin ayrışma sıralamasının geç dönemlerinde, B lenfositler için büyüme faktörü olarak rol oynar (Kishimoto 1989). IL-6 B lenfositlerin immunglobülin salınımı için bir kofaktör görevi görür. IL-6'nın monositler tarafından sentezi IL-10 tarafından baskılanır (Oppenheim et al. 1993).

Diabetik retinopatinin progresyonunda ana rolü VEGF oynar fakat b-FGF, İnsülin benzeri büyüme faktörü ve IL-6 gibi bir çok sitokin ve büyüme faktörü de DR'nin patogenezinde rol almaktadır, yani diyabetik retinopatinin patogenezi sadece VEGF'in etkileri ile açıklanamaz (Elner et al. 1995). DR vazodilatasyon, değişmiş akım, sıvı eksudasyonu ve lökosit migrasyonu gibi tüm mikroskopik inflamasyon belirtilerini gösterir. Bundan dolayı düşük dereceli inflamasyon DR 'ye yol açan ortak yolun ateşleyicisi olarak görünmektedir. IL6, IL8, IL10 gibi sitokinlerin serum veya vitreus seviyelerindeki değişiklikler de DR'de inflamasyonun rolünü desteklemektedir (Hernandez et al. 2005; Maier et al. 2008). DR' de meydana gelen vasküler sızıntı, retina damarlarındaki mikroskopik hasar VEGF ve IL-6 gibi permeabilite arttırıcı faktörlere bağlıdır (Bhagat et al. 2009). Daha önce yapılan bir çalışmada Transforming Growth Faktör beta (TGFb) ve IL-6 nın Diabetik Retinopati patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (Ideta et al. 1999).

Diyabetin vasküler komplikasyonlarına bağlı doku hasarı bu bölgedeki endotel, makrofaj gibi hücrelerden IL-6 ve diğer sitokinlerin salınımına yol açar. Bunun sonucunda karaciğerden akut faz proteinleri sentezlenir. Bu akut faz proteinleri diyabetik süreçte tüm vücuttaki sitokinlerin salınımını uyararak vasküler komplikasyonların oluşmasına neden olur. Proinflamatuvar sitokinler kapiller permeabiliteyi arttırarak endotel fonksiyon bozukluklarına yol açarlar, protrombik özellik gösterirler, adezyon molekülleri ve kemoatraktanların sentezini arttırarak lökosit birikimine yol açarlar (Mantovani et al. 1992).

IL-6 anterior üveitte (de Vos et al. 1994) ve proliferatif vitreoretinopatide (Abu el-Asrar et al. 1997) mutifonksiyonel bir sitokin ve major bir mediatördür.

IL-6' nın hiperglisemi ve DR ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (Morohoshi et al. 1996). Ayrıca IL-6' nın VEGF aktivitesi üzerinden anjiogenez üzerine indirekt etkileri vardır (Cohen et al. 1996).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Olgular 01.03.2014 ile 30.11.2014 tarihleri arasında, S.E.A.H. Tıp Fak. Göz Hast. A.D. Polikliniğine, puslu görme şikayeti ile başvuran ve katarakt tanısı alıp, cerrahi tedavi önerilen hastalar arasından seçildi. Diyabeti olmayan hastalar (NDM) 1. grubu, diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik hastalar (NDR) 2. grubu, nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar (NPDR) 3. grubu, proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar (PDR) 4. grubu oluşturdu. Son 6 ay içinde göz içi cerrahi veya lazer fotokoagülasyon yapılan hastalar, retina dekolmanı, senil maküler dejenerasyon veya retina ven/arter tıkanıklığı öyküsü olan hastalar, glokom, üveit ve orbital travma öyküsü olan hastalar, retina görüntülenmesini engelleyen patolojisi (nigra katarakt, korneal nefelyon) olan hastalar, psödoeksfolyasyonu olan hastalar, en az bir yıl süre içerisinde sigara ve alkol kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Etik Komitesinden onay alınarak (Tarih: 25.06.2014 Karar No: 12 Sayı:16214662/050.01.04/74) Helsinki Deklarasyonuyla uyumlu yürütüldü ve çalışmaya dahil edilen her hastanın yazılı onamı alındı.

Katarakt cerrahisi öncesi hastaların detaylı oftalmolojik muayenesi yapıldı, santral maküla kalınlıkları Carl Zeiss Cirrus 4000 HD marka Optik Koherens Tomografi (OKT) ile ölçüldü. Ayrıca tüm hastaların HbA1c düzeylerine bakıldı.

#### **Numunelerin Toplanması ve Saklanması**

Rutin katarakt cerrahisi aşamalarından biri olan korneadan yangiriş açma işlemi sonrasında 27 gauge kanül takılmış insülin enjektörüne 1,5-2cc ön kamara sıvısı alındı. Alınan numuneler 30 dakika içerisinde -80°C de muhafaza edilecek olan soğutuculara gönderildi.

### **Total Antioksidan Kapasitesi (TAK) Ölçüm Kiti**

IMANOX (TAK/TAC) (Antioxidative capacity) colorimetric İmmundiagnostik AG/GERMANY marka KC5200 kodlu kit kullanıldı. Sonuçlar mmol Trolox Equiv. /L olarak ifade edildi.

### **Total Oksidan Stres (TOS) Ölçüm Kiti**

PerOx (TOS/TOC) (Oxidative Capasite) colorimetric İmmundiagnostik AG/GERMANY marka KC5100 kodlu kit kullanıldı. Sonuçlar litrede mikromolar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eşivalan (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> equiv/L) olarak ifade edildi.

### **Oksidatif Stres İndeksi (OSI)**

Numunedeki oksidatif stres indeksi, örneklerin toplam oksidan status düzeylerinin toplam antioksidan status oranına yüzdesi olarak belirtilir. Hesaplamadan önce TAK testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrildi ve 100 ile çarpılarak bulundu.

$$OSI = TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv/L}) \times 100 / TAK (\mu\text{mol Trolox Equiv. /L})$$

### **Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF) ve İnterlökin-6 (IL-6) Ölçüm Kiti**

Biyokimyasal analizin planlandığı gün ön kamara sıvısı +4°C de çözülmeye bırakıldı. ELİSA kit prospektusundaki çalışma prosedürüne göre VEGF-A ve IL-6 basamak basamak örnekler ile çalışıldı. VEGF-A konsantrasyonu, Human VEGF-A (ALPCO DİAGNOSTİCS / USA) ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) test kiti ile kantitatif olarak belirlendi. IL-6 konsantrasyonu, Human IL-6 (ALPCO DİAGNOSTİCS / USA) ELISA kiti ile kantitatif olarak belirlendi.

### **İstatistiksel Yöntemler**

Çalışmada kullanılan değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi ve tüm değişken dağılımlarının normal dağılıma uygun olmadığı

görüldü. Buna göre; ilgili değişkenler yönünden diyabetik retinopati alt grupları arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucun da önemli fark bulunan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler yönünden yapılan karşılaştırmalarda Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortanca ve çeyreklikler arası genişlik (1. çeyreklik – 3. çeyreklik), kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. p değeri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

#### 4. BULGULAR

Katarakt tanısı ile kliniğimize başvuran toplam 86 hastanın 86 gözü çalışmaya dahil edildi. Diyabeti olmayan 28 hasta 1. grubu, diyabetik retinopatisi olmayan 24 diyabetik hasta 2. grubu, nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan 24 hasta 3. grubu, proliferatif diyabetik retinopatisi olan 10 hasta ise 4. grubu oluşturmak üzere sınıflandırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların yaşlarının ortanca değeri 1. grupta 71,5 [66,5-74], 2. grupta 69 [65-72], 3. grupta 67 [64-71,5], 4. grupta ise 65 [63-68] yıl idi. Yaş yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Çalışmaya alınan hastaların 43'ü (%50) erkek, 43'ü (%50) kadın idi. Cinsiyet yönünden gruplar arası dağılıma bakıldığında, 1. gruptaki bireylerin 14'ü (%50) erkek, 14'ü (%50) kadın, 2. gruptaki bireylerin 11'i (%45,8) erkek, 13'ü (%54,2) kadın, 3. gruptaki bireylerin 12'si (%50)erkek, 12'si (%50) kadın, 4. gruptaki bireylerin 6' sı (%60) erkek, 4'ü (%40) kadın idi. Cinsiyet yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

		Grup 1 (n=28)	Grup 2 (n=24)	Grup 3 (n=24)	Grup 4 (n=10)
Cinsiyet	Erkek	14 (50,0)	11 (45,8)	12 (50,0)	6 (60)
	Kadın	14 (50,0)	13 (54,2)	12 (50,0)	4 (40)
Taraf	Sağ	10 (35,7)	11 (45,8)	12 (50,0)	6 (60)
	Sol	18 (64,3)	13 (54,2)	12 (50,0)	4 (40)
YAŞ		71,5 [66,5-74]	69 [65-72]	67 [64-71,5]	65 [63-68]
Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.					

**Tablo 2.** Gruplara göre kişi sayısı, cinsiyet, taraf ve yaş dağılımı  $p>0,05$

Ön kamara sıvısında ölçülen VEGF düzeyinin ortanca değeri 1. grupta 50,85 [40,09-62,38] pg/ml, 2. grupta 63,57 [34,42-79,06] pg/ml, 3. grupta 66,77 [48,04-131,7] pg/ml ve 4. grupta 95,89 [75,85-149] pg/ml idi. VEGF düzeyi 4. grupta 1. gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). VEGF düzeyi diyabetik retinopatinin

şiddeti ile orantılı bir şekilde artış göstermesine rağmen, bu artış NDM, NDR ve NPDR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 3a)

Tablo 3'te görüldüğü gibi ön kamara sıvısında ölçülen IL-6 düzeyinin ortanca değeri 1. grupta 22,23 [5,76-31,93] pg/ml, 2. grupta 8,11 [4,7-28,63] pg/ml, 3. grupta 24,12 [9,4-60,02] pg/ml, 4. grupta 55,56 [31,51-83,67] pg/ml idi. IL-6 düzeyi 4. grupta, 1. ve 2. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (Tablo 3a)

	Grup 1 (n=28)	Grup 2 (n=24)	Grup 3 (n=24)	Grup 4 (n=10)
<b>VEGFpg/ml</b>	50,85 [40,09-62,38]	63,57 [34,42-79,06]	66,77 [48,04-131,7]	95,89 [75,85-149] <sup>a</sup>
<b>IL6pg/ml</b>	22,23 [5,76-31,93]	8,11 [4,7-28,63]	24,12 [9,4-60,02]	55,56 [31,51-83,67] <sup>a,b</sup>
Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir.				
<sup>a</sup> : Grup 1'den anlamlı düzeyde farklı ( $p<0,05$ ),				
<sup>b</sup> : Grup 2'den anlamlı düzeyde farklı ( $p<0,05$ ),				
<sup>c</sup> : Grup 3'den anlamlı düzeyde farklı ( $p<0,05$ ). (Tablo 3a)				

**Tablo 3.** Gruplara göre VEGF ve IL-6 düzeylerinin ortanca değerleri

	İkili Karşılaştırmalar					
	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 3-4
<b>VEGF</b>	P=1.000	P=0.189	<b>P=0.009</b>	P=0.879	P=0.052	P=0.779
<b>IL6</b>	P=1.000	P=1.000	<b>P=0.028</b>	P=0.618	<b>P=0.013</b>	P=0.410

**Tablo 3a.** VEGF ve IL-6 düzeyleri açısından grupların birbirleri arasında ikili karşılaştırma sonuçları.

Tablo 4'te görüldüğü üzere birinci grubun ön kamara sıvısında ölçülen TAK düzeyinin ortanca değeri 0,39 [0,39-0,44], 2. grubun 0,39 [0,39-0,39], 3. grubun 0,39 [0,36-0,39], 4. grubun 0,27 [0,26-0,32] mmol Trolox Equiv. /L idi. TAK düzeyi 4. grupta diğer üç gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel bir fark izlenmedi. (Tablo 4a)

Ön kamara sıvısında ölçülen TOS düzeyinin ortanca değeri 1. grupta 4,05 [2-8,28], 2. grupta 11,14 [3,01-40,24], 3. grupta 15 [6,03-24,5], 4. grupta 25 [20,24-52]  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv./L idi. Tablo 4'te görüldüğü gibi TOS düzeyi, 1. grupta diğer üç gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ). TOS düzeyi, diyabetik retinopatinin şiddeti ile orantılı bir şekilde artış göstermesine rağmen, bu artış NDR, NPDR ve PDR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). OSI düzeyi ise 4. grupta diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi. Ayrıca OSI düzeyi 3. grupta 1. gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). 1. grup ile 2. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

	<b>Grup 1 (n=28)</b>	<b>Grup 2 (n=24)</b>	<b>Grup 3 (n=24)</b>	<b>Grup 4 (n=10)</b>
<b>TAK mmol TroloxEquiv. /L</b>	0,39 [0,39-0,44]	0,39 [0,39-0,39]	0,39 [0,36-0,39]	0,27 [0,26-0,32] <sup>a,b,c</sup>
<b>TOS <math>\mu\text{mol H}_2\text{O}_2</math>Equiv./L</b>	4,05 [2-8,28]	11,14 [3,01-40,24] <sup>a</sup>	15 [6,03-24,5] <sup>a</sup>	25 [20,24-52] <sup>a</sup>
<b>OSI</b>	1,03 [0,52-1,86]	1,15 [0,73-5,13]	3,59 [1,2-5,77] <sup>a</sup>	12,06 [6,47-18,3] <sup>a,b,c</sup>
Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir. <sup>a</sup> : Grup 1'den anlamlı düzeyde farklı ( $p<0,05$ ), <sup>b</sup> : Grup 2'den anlamlı düzeyde farklı ( $p<0,05$ ), <sup>c</sup> : Grup 3'den anlamlı düzeyde farklı ( $p<0,05$ ). (Tablo 4a)				

**Tablo 4.** Gruplara göre TAK, TOS konsantrasyonları ve OSI düzeylerinin ortanca değerleri

	İkili Karşılaştırmalar					
	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 3-4
<b>TAK</b>	P=1.000	P=0.251	<b>P&lt;0.001</b>	P=1.000	<b>P&lt;0.001</b>	<b>P=0.003</b>
<b>TOS</b>	<b>P=0.033</b>	<b>P=0.004</b>	<b>P&lt;0.001</b>	P=1.000	P=0.082	P=0.264
<b>OSI</b>	P=0.480	<b>P=0.004</b>	<b>P&lt;0.001</b>	P=0.695	<b>P&lt;0.001</b>	<b>P=0.036</b>

**Tablo 4a.** TAK, TOS ve OSI düzeylerinin ikili karşılaştırma sonuçları.

Tablo 5'te görüldüğü gibi OKT ile preoperatif olarak ölçülen santral maküla kalınlığı 1. grupta 244,5 [206,5-259,5]  $\mu\text{m}$ , 2. grupta 250 [235,5-277]  $\mu\text{m}$ , 3. grupta 255 [230-289]  $\mu\text{m}$ , 4. grupta 304,5 [290-359]  $\mu\text{m}$  idi. 4. grupta ölçülen santral maküla kalınlığı, 1. ve 2.grupta ölçülen santral maküla kalınlığından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Preoperatif santral maküla kalınlığı her ne kadar diyabetik retinopatinin şiddeti ile korele bir şekilde artış gösterebilir birinci, ikinci ve üçüncü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). (Tablo 5a)

Gruplara ait serum HbA1c değerleri karşılaştırıldığında 1. grupta 6,1 [6-6,3], 2. grupta 6,9 [6,45-7,45], 3. grupta 8,7 [7,75-9,25], 4. grupta 8,25 [7,9-9,3] idi. 1. grubun HbA1C düzeyi diğer üç gruba göre anlamlı şekilde düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Ayrıca 2. ve 3. grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p<0,05$ ).

	<b>Grup 1 (n=28)</b>	<b>Grup 2 (n=24)</b>	<b>Grup 3 (n=24)</b>	<b>Grup 4 (n=10)</b>
<b>Santral Maküla Kalınlığı(<math>\mu\text{m}</math>)</b>	244,5 [206,5-259,5]	250 [235,5-277]	255 [230-289]	304,5 [290-359] <sup>a,b</sup>
<b>HbA1C</b>	6,1 [6-6,3]	6,9 [6,45-7,45] <sup>a</sup>	8,7 [7,75-9,25] <sup>a,b</sup>	8,25 [7,9-9,3] <sup>a</sup>
Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir.				
<sup>a</sup> : Grup 1'den anlamlı düzeyde farklı ( $p<0,05$ ),				
<sup>b</sup> : Grup 2'den anlamlı düzeyde farklı ( $p<0,05$ ),				
<sup>c</sup> : Grup 3'den anlamlı düzeyde farklı ( $p<0,05$ ). (Tablo 5a)				

**Tablo 5.** Gruplara göre Santral Maküla Kalınlığı ve HbA1c düzeylerinin ortanca değerleri

	<b>İkili Karşılaştırmalar</b>					
	<b>Grup 1-2</b>	<b>Grup 1-3</b>	<b>Grup 1-4</b>	<b>Grup 2-3</b>	<b>Grup 2-4</b>	<b>Grup 3-4</b>
<b>SMK</b>	P=1.000	P=1.000	<b>P=0.001</b>	P=1.000	<b>P=0.025</b>	P=0.053
<b>HbA1C</b>	<b>P=0.009</b>	<b>P&lt;0.001</b>	<b>P&lt;0.001</b>	<b>P=0.007</b>	P=0.089	P=1.000

**Tablo 5a.** SMK ve HbA1c düzeylerinin ikili karşılaştırma sonuçları.



## 5. TARTIŞMA

Oksidatif hasar birçok oküler dejeneratif hastalığın patogeneğinde rol oynar. Yapılan çalışmalarda; lipid peroksidasyon, antioksidan enzim aktivitesi ve düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlara bakılarak oksidatif stresin rolü ispatlanmıştır (Halliwell and Gutteridge 1986). Biz de yaptığımız bu çalışmada DR'nin şiddeti ile TAK, TOS gibi oksidatif stres mediyatörleri arasında bir ilişki olup olmadığını, ayrıca VEGF, IL-6 gibi sitokinlerin DR'nin progresinde rol alıp almadığını araştırmaya çalıştık. TAK düzeyini PDR grubunda, TOS düzeyini NDM grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşük bulduk. VEGF ve IL-6 düzeyi ise PDR grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı.

Türk ve ark. DR'nin ilerlemesinde oksidatif stresin etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada; DR'li grupta kontrol grubuna göre serumdaki oksidatif stres ürünlerinin arttığını, antioksidatif enzim aktivitesinin ise azaldığını bildirmişlerdir (Turk et al. 2002). Beyazyıldız ve ark. 103 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaları NDM, NDR, NPDR ve PDR şeklinde sınıflandırarak ön kamara sıvısında TAK ve TOS düzeylerine bakmışlar, TAK düzeyini NDM grubunda en yüksek, PDR grubunda ise en düşük seviyede bulmuş ve tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlemişlerdir. TOS düzeyi açısından NDM ve NPDR grupları arasında anlamlı bir fark izlememelerine rağmen diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Yüksek TOS düzeyi ve düşük TAK düzeyinin DR progresyonu ile ilişkili olabileceğini, serbest radikaller ile antioksidan kapasitesinin DR progresinde rol alabileceğini göstermişlerdir (Beyazyıldız et al. 2013). Bizim yaptığımız çalışmada Beyazyıldız ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzer şekilde idi. NDM grubunda ön kamara sıvısında TAK düzeyini en yüksek, TOS düzeyini en düşük; PDR grubunda ise TAK düzeyini en düşük, TOS düzeyini ise en yüksek seviyede tespit ettik. PDR grubunda bulduğumuz TAK düzeyi ile NDM grubunda bulduğumuz TOS düzeyi diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermekte idi. Bizim sonuçlarımız da serbest radikaller ve antioksidan kapasitesinin, DR progresinde rol alabileceği tezini desteklemektedir.

Caner ve ark. yaptıkları çalışmada serum TAK değerini DR'li hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulurken, serum TOS değerini diyabetik grupta

kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Ön kamara sıvısında ise TAK ve TOS düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlememişlerdir (Caner et al. 2012). Kırboğa ve ark. DR grubunda kontrol grubuna göre serum TAK düzeyini daha düşük, serum TOS düzeyini ise daha yüksek bulmalarına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlememişlerdir. Aynı çalışmada ön kamara sıvısında TAK düzeyini DR'si olan grupta kontrol grubuna göre düşük bulmalarına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ön kamara sıvısında ortalama TOS düzeyini DR'li grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Bu bulgular ile DR patogenezinde oksidatif stresinin rol oynayabileceğini savunmuşlardır (Kırboğa et al. 2014).

Beyazyıldız ve ark. 42 hastada yapmış olduğu bir başka çalışmada psödoeksfoliasyon sendromu olan 17 hastanın ön kamara sıvısında TAK düzeyini kontrol grubuna göre düşük bulmalarına rağmen bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi. TOS ve OSI düzeyleri ise psödoeksfoliasyon sendromu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Beyazyıldız et al. 2014). Sorkhabi ve ark ise 28 glokom hastasının serum ve ön kamara sıvısında TAK düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu belirtmiş, reaktif oksijen türlerinin ve/veya TAK düzeyindeki azalmaların glokom patogenezinde rol oynayabileceğini savunmuştur (Sorkhabi et al. 2011). Yapılan daha önceki çalışmalarda DR hasta gruplarında OSI düzeyi değerlendirilmemiş olup bizim çalışmamız bu açıdan bir ilktir. Çalışmamızda, OSI düzeyi DR'nin şiddeti ile korele idi. OSI düzeyini PDR grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Bu durum bize oksidatif mediatörlerin DR'nin progresinde rol alabileceğini göstermektedir.

Anjiogenezis çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından direkt ve indirekt olarak uyarılan bir olaydır (Ambati et al. 1997). VEGF vasküler endotel hücreler için spesifik bir mitojendir ve anjiogenezisin patogenezinde ana rol oynar (Leung et al. 1989). VEGF konsantrasyonu aktif proliferatif DR'li hastalarda hem vitreusta hem de ön kamara sıvısında yükselmiştir (Clermont et al. 1997; Mathews et al. 1997). Bu bize VEGF'in proliferatif ve non-proliferatif diyabetik retinopatinin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

IL-6 aktif anjiogenezisin olduğu dokularda yükselmiştir ancak IL-6 endotel hücrelerinde anjiogenezisi uyarmamaktadır (Lotz 1995). Cohen ve ark. IL-6'nın VEGF salınımını artırarak indirekt olarak anjiogenezisi uyurabileceğini bildirmişlerdir (Cohen et al. 1996). Vitreustaki IL-6 düzeyinin aktif proliferatif DR'de inaktif proliferatif DR'ye göre daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Elner et al. 1995; Kauffmann et al. 1994). Bu çalışmalar bize IL-6'nın VEGF üzerinden veya direkt olarak kan-retina bariyeri ve/veya kan-aköz bariyerindeki kırılmalara yol açarak PDR de anjiogenezisi uyurabileceğini düşündürmektedir.

Aline ve ark. 'nın 45 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada serum ve ön kamara sıvısında VEGF ve IL-6 düzeylerini değerlendirmişler. DR'si olan hastalarda ön kamara sıvısındaki VEGF ve IL-6 düzeylerini kontrol ve NDR'si olan gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulmuşlar. NDR'si olan grup ile kontrol grubu arasında VEGF ve IL-6 açısından anlamlı bir fark izlememişler. Serumdaki VEGF ve IL-6 düzeyleri ise her üç grupta benzer olarak ölçülmüş (Aline et al. 2013). Biz de yaptığımız çalışmada VEGF ve IL-6 düzeyleri açısından NPDR ve NDR'si olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark izlemedik.

Funatsu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalardan alınan ön kamara sıvısında VEGF ve IL-6 seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ön kamara sıvısındaki VEGF ve IL-6 düzeyleri diyabetin şiddeti ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (Funatsu et al. 2001). Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu idi, bizde VEGF ve IL-6 düzeyini DR'nin şiddeti ile korele bulduk. VEGF ve IL-6 düzeyini PDR'li grupta NDM'li gruba göre ve ayrıca IL-6 düzeyini PDR'li grupta NDR'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk.

Öztürk ve ark.'nın 154 kişi ile yaptığı başka bir çalışmada tüm hastalardan venöz kan örnekleri alınarak VEGF, IL-6, HbA1C düzeyleri değerlendirilmiş ve OKT ile santral maküla kalınlıkları ölçülmüştür. Diyabetik gruplarda serum VEGF düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda VEGF düzeyi yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. NPDR ve PDR grupları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Serum IL-6 düzeyi tüm gruplarda sıfır bulunmuştur. HbA1C

düzeyleri ve santral maküla kalınlıkları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Ozturk et al. 2009). Bizim çalışmamızda ise ön kamara sıvısındaki VEGF düzeyi ile DR'nin şiddeti arasında korelasyon mevcut idi fakat yalnızca 4. grup ile 1. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p<0,05$ ). IL-6 düzeyi için ise 4. grupta bulunan değer 1. ve 2. grupta bulunan değerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi. Santral maküla kalınlığında DR'nin şiddeti ile korele şekilde artış izlendi fakat yalnızca 4. grupta ölçülen değer 1. ve 2. grupta ölçülen değerden anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Operasyon öncesinde OKT ile ölçülen santral maküla kalınlıkları her ne kadar diyabetik retinopatinin şiddeti ile korele olsa da birinci, ikinci ve üçüncü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). Gruplara ait serum HbA1c değerleri karşılaştırıldığında 1. grupta ölçülen değer diğer gruplarda ölçülen değerden anlamlı derecede düşük saptandı. 3. ve 4. grup ile 2. ve 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ), fakat diğer gruplar arasında serum HbA1c açısından anlamlı fark mevcut idi ( $p<0,05$ ).

Zhou ve arkadaşlarının 86 kişi ile yaptığı bir çalışmada hastalardan alınan ön kamara sıvısında VEGF ve IL-6 düzeylerine bakılmış. VEGF ve IL-6 düzeyleri DR'nin evresi ile korele olduğu görülmüş, bu iki faktörün DR gelişmesinde önemli rol aldığını belirtmiştir (Zhou et al. 2010). Selim ve arkadaşlarının 78 hasta ile yaptığı bir çalışmada tüm hastalardan ön kamara sıvısı alınarak VEGF düzeyleri ölçülmüştür. DR olan gözlerde VEGF düzeyi, kontrol grubuna ve NDR'si olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. NDR ile kontrol grubunun VEGF düzeyleri ise benzer bulunmuştur (Selim et al. 2010).

Sonuç olarak TAK düzeyi DR'nin şiddeti ile azalırken, TOS, OSI, VEGF ve IL6 düzeyi DR'nin şiddeti ile artmakta idi. Özellikle PDR grubunda bulduğumuz TAK düzeyini ve NDM grubunda bulduğumuz TOS düzeyini diğer gruplara göre istatistiksel olarak düşük saptadık. PDR grubunda bulduğumuz VEGF ve IL-6 düzeyleri ise NDM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermekte idi. Bu bulgular gerek VEGF ve IL-6 düzeyinin gerekse serbest radikaller ve antioksidan kapasitesinin, DR progresinde rol alabileceğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇLAR

1. Diyabetik hastalarda ön kamara sıvısında bulunan VEGF ve IL-6 düzeylerinin DR'nin şiddeti ile korele bir şekilde artış göstermesi, bu mediyatörlerin DR patogenezinde rol alabileceğini düşündürmüştür.
2. TOS düzeyinin diyabetik hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen DR'nin şiddeti ile artması, oksidatif hasarın DR patogenezinde rol alabileceği fikrini ortaya koymuştur.
3. TAK düzeyinin DR şiddeti ile azalması ve özellikle PDR grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak düşük bulunması, diyabetik hastalarda antioksidan kapasitenin bozulduğunu düşündürmüştür.
4. OSI düzeyinin PDR grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak yüksek bulunması, diyabetik hastalarda oksidatif stresin arttığını göstermiştir.
5. Preoperatif ölçülen santral maküla kalınlığı her ne kadar diyabetik retinopatinin şiddeti ile korele şekilde artış gösterebilir NDR, NPDR ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.
6. Serum HbA1C düzeyinin kontrol grubunda diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak düşük saptanmış olması, serum glukoz düzeyinin DR patogenezinde ana belirleyici unsur olabileceğini düşündürmüştür.
7. Çalışmamız, DRP'nin progresinde VEGF ve IL-6 ile beraber iskemi ve oksidatif stresin rolü olabileceğini desteklemekle beraber daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## **KAYNAKLAR**

- Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 10(6):Ra141-7
- Abu el-Asrar AM, Van Damme J, Put W, Veckeneer M, Dralands L, Billiau A, Missotten L (1997). Monocyte chemotactic protein-1 in proliferative vitreoretinal disorders. *Am J Ophthalmol* 123(5):599-606
- Ahuja-Jensen P, Johnsen-Soriano S, Ahuja S, Bosch-Morell F, Sancho-Tello M, Romero FJ, Abrahamson M, van Veen T (2007). Low glutathione peroxidase in rd1 mouse retina increases oxidative stress and proteases. *Neuroreport* 18(8):797-801
- Aiello LM Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In: Albert DM, Jakobiec FA (eds) *Principles and Practice of Ophthalmology*, 1994. vol 2. WB. Saunders Company, p 747-760
- Akkuş İ (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimosza yayınları, Konya
- Aline A, Cunha F, Bosco AA, Veloso CA, Volpe CM, Chaves MM, Nogueira-Machado JA (2013). Suppressive effect of aqueous humor from person with type 2 diabetes with or without retinopathy on reactive oxygen species generation. *Diabetes research and clinical practice* 100(1):69-73
- Altan N, Dinçel A, Koca C (2006). Diabetes Mellitus ve Oksidatif stres *Türk Biyokimya Dergisi* 31(2):51-56
- Ambati J, Chalam KV, Chawla DK, D'Angio CT, Guillet EG, Rose SJ, Vanderlinde RE, Ambati BK (1997). Elevated gamma-aminobutyric acid, glutamate, and vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Archives of ophthalmology* 115(9):1161-6
- Amin RH, Frank RN, Kennedy A, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW (1997). Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve

- of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science* 38(1):36-47
- Arjamaa O, Nikinmaa M (2006). Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Experimental eye research* 83(3):473-83
- Ashton N (1963). Studies of the Retinal Capillaries In Relation to Diabetic and Other Retinopathies. *The British journal of ophthalmology* 47:521-38
- Barnett AH (1993). Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye* (London, England) 7 ( Pt 2):218-22
- Baykal Y, Kocabalkan F (2000). Serbest radikalleri ve hücre hasarı. *Sendrom* 9:31-36
- Bednarz J, Weich HA, Rodokanaki-von Schrenck A, Engelmann K (1996). [Effect of differentiation on expression of genes for growth factors and growth factor receptors in human corneal endothelial cells]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 93(3):268-74
- Benzer F, Kılıç A (2005). Klamidiozisli İnsanlarda Serbest Radikal Hasarı ile Geçiş Metallerinden Fe ve Cu Arasındaki İlişkiler. *FÜ Sağ Bil Derg* 20(1):9-13
- Beyazyildiz E, Cankaya AB, Beyazyildiz O, Ergan E, Celik HT, Yilmazbas P, Ozturk F (2014). Disturbed oxidant/antioxidant balance in aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Japanese journal of ophthalmology* 58(4):353-8
- Beyazyildiz E, Cankaya AB, Ergan E, Anayol MA, Ozdamar Y, Sezer S, Tirhis MH, Yilmazbas P, Ozturk F (2013). Changes of total antioxidant capacity and total oxidant status of aqueous humor in diabetes patients and correlations with diabetic retinopathy. *International journal of ophthalmology* 6(4):531-6
- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA (2009). Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology* 54(1):1-32
- Bhisitkul RB (2006). Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *The British journal of ophthalmology* 90(12):1542-7

- Borazan M, Karalezli A, Kucukerdonmez C, Bayraktar N, Kulaksizoglu S, Akman A, Akova YA (2010). Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Journal of glaucoma* 19(3):207-11
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, DL L (2001). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th edition edn
- Bristow MR (1998). Tumor necrosis factor-alpha and cardiomyopathy. *Circulation* 97(14):1340-1
- Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH (2005). Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Journal of cellular and molecular medicine* 9(4):777-94
- Caner C, Vural Özeç A, Aydın H, Topalkara A, Arıcı MK, Erdoğan H (2012). Comparison of Total Oxidative Stress, Total Antioxidant Capacity, Paraoxonase, Arylesterase, Lipid Peroxidase Levels in Humor Aquos and Serum at Diabetic and Non-Diabetic Patients with cataract. *TJO* 42(1):47-52
- Cengiz M, Cengiz S (2000). Tip 2 diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutatyon ve HbA1C düzeyleri üzerine etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 31: 211-215
- Ceriello A, Bortolotti N, Falletti E, Taboga C, Tonutti L, Crescentini A, Motz E, Lizzio S, Russo A, Bartoli E (1997). Total radical-trapping antioxidant parameter in NIDDM patients. *Diabetes care* 20(2):194-7
- Cheeseman KH, Slater TF (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin* 49(3):481-93
- Clermont AC, Aiello LP, Mori F, Aiello LM, Bursell SE (1997). Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics in vivo: a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 124(4):433-46



- Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T (1961). Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. Archives of ophthalmology 66:366-78
- Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ (1996). Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. The Journal of biological chemistry 271(2):736-41
- Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D (1987). Oxygen radicals and human disease. Annals of internal medicine 107(4):526-45
- Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE (1993). The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 100(6):862-7
- Çakatay U, Kayalı R (2006). Serbest radikal biyokimyasının tarihsel süreçteki gelişimi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 37:162-167
- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T (1997). Reaktif oksijen partikülleri ve Antioksidan savunma. Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi 3(4):92-95
- de Vos AF, Klaren VN, Kijlstra A (1994). Expression of multiple cytokines and IL-1RA in the uvea and retina during endotoxin-induced uveitis in the rat. Investigative ophthalmology & visual science 35(11):3873-83
- Dziegielewska-Gesiak S, Wysocka E, Michalak S, Nowakowska-Zajdel E, Kokot T, Muc-Wierzgon M (2014). Role of lipid peroxidation products, plasma total antioxidant status, and Cu-, Zn-superoxide dismutase activity as biomarkers of oxidative stress in elderly prediabetics. 2014:987303
- Elnor SG, Elnor VM, Jaffe GJ, Stuart A, Kunkel SL, Strieter RM (1995). Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. Current eye research 14(11):1045-53
- Elnor VM, Scales W, Elnor SG, Danforth J, Kunkel SL, Strieter RM (1992). Interleukin-6 (IL-6) gene expression and secretion by cytokine-stimulated human retinal pigment epithelial cells. Experimental eye research 54(3):361-8

- Erel O (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry* 37(2):112-9
- Ferrara N, Henzel WJ (1989). Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications* 161(2):851-8
- Floyd RA (1990). Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 4(9):2587-97
- Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E, Kojima R, Hori S (2001). Relationship between vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in diabetic retinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 21(5):469-77
- Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free radical biology & medicine* 29(11):1106-14
- Guillermo AU, Ariadna SL (2002). Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. In: S A, et al. (eds) *Textbook of Ophthalmology*. vol 4. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi, p 2560-2580
- Gutteridge JM, Halliwell B (1992). Comments on review of Free Radicals in Biology and Medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. *Free radical biology & medicine* 12(1):93-5
- Halliwell B, Gutteridge JM (1984). Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1(8391):1396-7
- Halliwell B, Gutteridge JM (1986). Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Archives of biochemistry and biophysics* 246(2):501-14
- Harma M, Harma M, Erel O (2005). Oxidative stress in women with preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 192(2):656-7; author reply 657

- Hernandez C, Segura RM, Fonollosa A, Carrasco E, Francisco G, Simo R (2005). Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 22(6):719-22
- Hirano T (1992). The biology of interleukin-6. *Chemical immunology* 51:153-80
- Ideta R, Yamashita H, Tanaka Y, Kato S, Kitano S, Hori S (1999). Roles of cytokines in diabetic retinopathy. *Archives of ophthalmology* 117(5):700-1
- Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, Ikebe H, Wyman M, Kinoshita JH (1990). Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Archives of ophthalmology* 108(9):1301-9
- Kador PF, Akagi Y, Terubayashi H, Wyman M, Kinoshita JH (1988). Prevention of pericyte ghost formation in retinal capillaries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Archives of ophthalmology* 106(8):1099-102
- Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D, Jr. (2001). Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *The Journal of nutrition* 131(2):354s-60s
- Kauffmann DJ, van Meurs JC, Mertens DA, Peperkamp E, Master C, Gerritsen ME (1994). Cytokines in vitreous humor: interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science* 35(3):900-6
- Kirboga K, Ozec AV, Kosker M, Dursun A, Toker MI, Aydin H, Erdogan H, Topalkara A, Arici MK (2014). The Association between Diabetic Retinopathy and Levels of Ischemia-Modified Albumin, Total Thiol, Total Antioxidant Capacity, and Total Oxidative Stress in Serum and Aqueous Humor. *Journal of ophthalmology* 2014:820853
- Kishimoto T (1989). The biology of interleukin-6. *Blood* 74(1):1-10
- Klein BE, Moss SE, Klein R (1990). Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes care* 13(1):34-40

- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ (1998). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105(10):1801-15
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL (1984a). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of ophthalmology* 102(4):520-6
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL (1984b). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Archives of ophthalmology* 102(4):527-32
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL (1984c). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 91(12):1464-74
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE (2009). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 116(3):497-503
- Kriska AM, LaPorte RE, Patrick SL, Kuller LH, Orchard TJ (1991). The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the Epidemiology of Diabetes Complications Study--VII. *Journal of clinical epidemiology* 44(11):1207-14
- Langenstroer P, Pieper GM (1992). Regulation of spontaneous EDRF release in diabetic rat aorta by oxygen free radicals. *The American journal of physiology* 263(1 Pt 2):H257-65
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N (1989). Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science (New York, NY)* 246(4935):1306-9

- Lin RC, Rosenfeld PJ (2007). Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *International ophthalmology clinics* 47(1):117-37
- Lotz M (1995). Interleukin-6: a comprehensive review. *Cancer treatment and research* 80:209-33
- Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA (2008). Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 9(4):315-27
- Maier R, Weger M, Haller-Schober EM, El-Shabrawi Y, Wedrich A, Theisl A, Aigner R, Barth A, Haas A (2008). Multiplex bead analysis of vitreous and serum concentrations of inflammatory and proangiogenic factors in diabetic patients. *Molecular vision* 14:637-43
- Mantovani A, Bussolino F, Dejana E (1992). Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 6(8):2591-9
- Mates JM (2000). Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 153(1-3):83-104
- Mathews MK, Merges C, McLeod DS, Luttj GA (1997). Vascular endothelial growth factor and vascular permeability changes in human diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science* 38(13):2729-41
- McCord JM (1985). Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England journal of medicine* 312(3):159-63
- Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I (2003). Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell biochemistry and function* 21(3):291-6
- Menteş G, Ersöz B (1993). Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası. Barış Kitabevi
- Mercan U (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi* 15:91-96

- Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY (2007). Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *Jama* 298(8):902-16
- Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F (1996). Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 45(7):954-9
- Moss SE, Klein R, Klein BE (1998). The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 105(6):998-1003
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C (1993). Cytokines. In: DP S, AL T (eds) *Basic and Clinical Immunology*. vol 11,
- Ozturk BT, Bozkurt B, Kerimoglu H, Okka M, Kamis U, Gunduz K (2009). Effect of serum cytokines and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. *Molecular vision* 15:1906-14
- Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D (2000). Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life sciences* 67(3):291-300
- Pieper GM, Gross GJ (1988). Oxygen free radicals abolish endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *The American journal of physiology* 255(4 Pt 2):H825-33
- Planck SR, Dang TT, Graves D, Tara D, Ansel JC, Rosenbaum JT (1992). Retinal pigment epithelial cells secrete interleukin-6 in response to interleukin-1. *Investigative ophthalmology & visual science* 33(1):78-82
- Sahel JA, Brini A, Albert DM (1994). Pathology of the Retina and Vitreous. In: TM A, FA J (eds) *Principles and Practice of Ophthalmology*. vol 4. W.B. Saunders Company, p 2239-2280
- Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dincceg N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care* 25(9):1551-6

- Selim KM, Sahan D, Muhittin T, Osman C, Mustafa O (2010). Increased levels of vascular endothelial growth factor in the aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *Indian journal of ophthalmology* 58(5):375-9
- Shams N, Ianchulev T (2006). Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmology clinics of North America* 19(3):335-44
- Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, Wakabayashi T, Uchita M, Matsuzaki T, Takayama M, Shinmura K, Yamada M (2000). Clinical factors related to the aqueous levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Current eye research* 21(2):655-61
- Solmaz A, Akyol S (2010). *Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muyane Yöntemleri, Retina Dejeneresansları*, 2. Baskı edn. Güneş Kitabevi, Ankara
- Sorg O (2004). Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *Comptes rendus biologies* 327(7):649-62
- Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Javadzadeh A, Rashtchizadeh N, Moharrery M (2011). Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients. *Molecular vision* 17:41-6
- Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR (2001). UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 44(2):156-63
- Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M (2005). Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey. *Gulhane Med J* 47(3):164-174
- Turk HM, Sevinc A, Camci C, Cigli A, Buyukberber S, Savli H, Bayraktar N (2002). Plasma lipid peroxidation products and antioxidant enzyme activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica* 39(3):117-22
- van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC (2002). Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes care* 25(8):1320-5

- Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G (1996). Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation* 93(8):1493-5
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice* 94(3):311-21
- Wolff SP, Dean RT (1987). Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *The Biochemical journal* 245(1):243-50
- Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP (1998). Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenia research* 32(1):1-8
- Zhang SX, Ma JX (2007). Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Progress in retinal and eye research* 26(1):1-37
- Zhou L, Sun H, Xu J, Kang J (2010). [Level of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in aqueous humor in diabetic retinopathy patients.]. *Yan ke xue bao = Eye science / "Yan ke xue bao" bian ji bu* 25(1):26-30



## **ÖZGEÇMİŞ**

### **I- Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı : Erdiñ Bozkurt  
Doğum yeri ve tarihi : Kars 10.06.1986  
Uyruđu : Türkiye Cumhuriyeti  
Medeni durumu : Evli  
Askerlik durumu : Yapıldı.  
İletişim adresi ve telefonu : Dilmen Mah. 6039. Sok. Örnekkent Sitesi  
Adapazarı/Sakarya - GSM: 0506 615 77 88  
Email adresi : drcarduro@hotmail.com  
Yabancı dili : İngilizce

### **II- Eğitimi**

2003-2010 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

1999-2003 Kars Anadolu Lisesi

### **III- Mesleki Deneyimi**

2010 Selim Abdülhadi Cihangir Devlet Hastanesi

2010 Kars Devlet Hastanesi

2011 Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi

### **IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

Türk Oftalmoloji Derneđi

### **V- Bilimsel İlgil Alanları**

#### **Uluslar Arası Hakemli Dergide Yayımlanan Makaleler**

Çakır B, Çelik E, Aksoy NÖ, Bursalı Ö, Uçak T, Bozkurt E, Alagöz G.

Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S74249> Toxic anterior segment syndrome after uncomplicated cataract surgery possibly associated with intracameral use of cefuroxime

### **Ulusal Hakemli Dergide Yayınlanan Makaleler**

Erkan ÇELİK, Erdiñç BOZKURT, Elif Betül TÜRKOĞLU, Burçin ÇAKIR, Emine DOĞAN, Gürsoy ALAGÖZ

Diyabetik Maküla Ödemi Nedeni ile İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Uygulamasının Komplikasyonları

2015, Cilt 23, Sayı 1 Sayfalar:047-050

Emine DOĞAN, Erdiñç BOZKURT, Erkan ÇELİK, Gürsoy ALAGÖZ

Axenfeld-Rieger Sendromu ve Optik Disk Druseni

Türkiye Klinikleri J

doi: 10.5336/ophthal.2014-43024

### **Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler**

Preeklemsiye İkincil Eksüdatif Retina Dekolmanında Optik Koherens Tomografi İle Görüntüleme ve Takip

Erdiñç Bozkurt, Erkan Çelik, Emine Doğan, Burçin Çakır, Nilgün Özkan Aksoy, Gürsoy Alagöz

Tod 48. Ulusal Kongresi PS0811

Axenfeld-Rieger Sendromlu Bir Olguda Eşlik Eden Mikro Kornea Ve Optik Disk Druseni

Erdiñç Bozkurt, Emine Doğan, Funda Ebru Önmez, Erkan Çelik, Gürsoy Alagöz

Tod 48. Ulusal Kongresi PS0079

Parkinson Hastalarında Retina Sinir Lifi Tabakası ve Ganglion Hücre Kompleksi Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Turgay Uçak, Burçin Çakır, Neslihan Alagöz, Erdinç Bozkurt, Gürsoy Alagöz

Tod 48. Ulusal Kongresi PS0489

Koroidal Metastazlara İkincil Görme Bulanıklığı ile Başvuran Akciğer Kanseri Olgusu

Erkan Çelik, Funda Ebru Önmez, Emine Doğan, Burçin Çakır, Erdinç Bozkurt, Gürsoy Alagöz

Tod 48. Ulusal Kongresi PS1111

Stargardt Maküla Distrofisinde Optik Koherens Tomografi Bulguları

Erkan Çelik, Burçin Çakır, Emine Doğan, Nilgün Özkan Aksoy, Erdinç Bozkurt, Gürsoy Alagöz

Tod 48. Ulusal Kongresi PS1023

İdiyopatik Peripapiller Koroidal Neovasküler Membranda İntravitreal Ranibizumab Uygulaması

Nilgün Özkan Aksoy, Burçin Çakır, Emine Doğan, Özlem Bursalı, Şule Bahadır Coşkun, Erdinç Bozkurt, Gürsoy Alagöz

Tod 48. Ulusal Kongresi PS0953

Lens Kolobomu Olan Olguda Kapsül Germe Halkası İmplantasyonu

Burçin Çakır, Erkan Çelik, Emine Doğan, Nilgün Özkan Aksoy, Erdinç Bozkurt, Gürsoy Alagöz

Tod 48. Ulusal Kongresi PS0213

Optik Pite Sekonder Seröz Maküla Dekolmanının Optik Koherens Tomografi ile 3-D Görüntülenmesi

Emine Doğan, Erkan Çelik, Burçin Çakır, Nilgün Özkan Aksoy, Erdinç Bozkurt, Gürsoy Alagöz

Tod 48. Ulusal Kongresi PS1031

## **VI- Diğer Bilgiler**

### **Katıldığı diğer bilimsel etkinlikler:**

Tod 47. Ulusal kongresi 06-10 Kasım 2013 ANTALYA

Tod 1. Retina günleri 07-08 Aralık 2013 İSTANBUL

Tod nisan kursu maküla hastalıkları 11-13 Nisan 2014 ANKARA

Şaşılık ve çocukluk çağında görülen göz problemleri sempozyumu 3-4 Mayıs 2014 KOCAELİ

Tod 48. Ulusal kongresi 05-09 Kasım 2014 ANTALYA

**ERDİNÇ BOZKURT**

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**2015**