

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK RETİNOPATİDE VİTREUS VE ÖN
KAMARA SIVISINDA VEGF VE IL-6
DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahadır TÖRE

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2010**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK RETİNOPATİDE VİTREUS VE ÖN
KAMARA SIVISINDA VEGF VE IL-6
DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahadır TÖRE

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Seyhan TOPBAŞ**

**ESKİŞEHİR
2010**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Bahadır TÖRE'ye ait 'Diabetik retinopatide vitreus ve ön kamara sıvısında VEGF ve IL-6 düzeylerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 05/10/2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Seyhan TOPBAŞ Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Nazmiye EROL Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulunun/...../..... Tarih ve...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren her zaman minnet ve saygıyla anacağım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Seyhan TOPBAŞ' a, Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM' a, Prof. Dr. Hikmet BAŞMAK' a, Doç. Dr. Ahmet ÖZER' e, Doç. Dr. Nazmiye EROL' a, Yrd. Doç. Dr. Afsun ŞAHİN 'e, Öğr. Gör. Dr. Hüseyin GÜRSOY' a, Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ömer ÇOLAK' a, tez istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Canan BAYDEMİR'e, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Töre, B. Diyabetik retinopatide ön kamara sıvısı ve vitreusda VEGF ve IL-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Diyabette hiperglisemi ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aktive olmaktadır. VEGF salınımı için önemli uyarılardan birisi de interlökin 6 (IL-6) dır. Retina hücrelerinde mevcut iskemiye yanıt olarak hem VEGF salgısı artar hem de IL-6 salgılanır. Çalışmamızda diyabetik retinopatili (DR) hastalarla, diyabetik olmayan epiretinal membran hastaları karşılaştırıldığında serum, ön kamara sıvısı ve vitreusta VEGF ve IL-6 düzeylerinin ne şekilde değiştiğini göstermeyi amaçladık. Bir diğer hedefimiz proliferatif DR (PDR) nedeni ile panretinal fotokoagülasyon uygulanan hastalardaki VEGF ve IL-6 düzeyleri ile erken DR bulguları olan hastalardaki düzeyleri karşılaştırmaktı. Ayrıca çalışmamızda vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri ile diyabetik makula ödeminin şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildi. 23'ü diyabetik 14'ü diyabetik olmayan 37 hastanın 37 gözü çalışma kapsamına alındı. Tüm olgularda cerrahi öncesinde VEGF ve IL-6 serum düzeylerinin saptanması için kan örneği ve pars plana vitrektomi (PPV) sırasında ön kamara sıvısı ve vitreus örneği alındı. Santral makula kalınlıkları optik koherens tomografi (OCT) ile değerlendirildi. Diyabetik hastalarda, diğer grup ile karşılaştırıldığında ön kamara sıvısında ve vitreusda VEGF ve IL-6 düzeylerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda erken DR'li hastalar ile proliferatif DRP bulguları nedeni ile panretinal fotokoagülasyon yapılmış hastalar arasında ön kamara sıvısı ve vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Diyabetik hastalarda makula kalınlıkları ile vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. DR patogenezinde VEGF ile beraber IL-6'nın rol aldığını düşünmekteyiz. DR teşhis edilen olgularda evre ve makula ödeminden bağımsız, IL-6 ve VEGF düzeyleri anlamlı olarak, diyabetik olmayan gözlere göre yüksek bulundu. Fakat tüm PDR hastalarımızın panretinal laser fotokoagülasyonlu olgular olması, bu grubun erken DR olguları ile kıyaslandığında IL-6 ve VEGF düzeyleri açısından aralarında fark bulunmamasına neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, VEGF, IL-6, ön kamara sıvısı, vitreus

ABSTRACT

Tore, B. Evaluation of VEGF and IL-6 levels in anterior chamber fluid and vitreous of diabetic patients. Eskisehir Osmangazi University Medicine Faculty Department of Eye Diseases, Medical Specialty Thesis, Eskisehir, 2010. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is activated in response to hyperglycemia in diabetes. Interleukin 6 (IL-6) is an important activator of VEGF release. Both VEGF and IL-6 are secreted in response to ischemia from retinal cells. In our study, we aimed to demonstrate the alterations of VEGF and IL-6 levels in serum, anterior chamber and vitreous by comparing patients with diabetic retinopathy (DR) and non-diabetic epiretinal membrane patients. Our another goal was to compare VEGF and IL-6 levels in patients with early DR features and patients who have been treated with panretinal photocoagulation for proliferative DR (PDR). Also we have evaluated the relationship between diabetic macula edema and vitreous VEGF and IL-6 levels. Total 37 eyes of 37 patients (23 diabetic and 14 non-diabetic patients) are included into the study. Blood samples and, during pars plana vitrectomy, anterior chamber fluid and vitreous samples were drawn to determine VEGF and IL-6 levels in all patients. Central macula thickness was evaluated by optic coherence tomography (OCT). In diabetic patients, VEGF and IL-6 levels in anterior chamber fluid and vitreous were statistically significant higher than that of other group. There were no significant difference in regard to anterior chamber fluid and vitreous VEGF and IL-6 levels between patients with early DR and patients who have been treated with panretinal photocoagulation for proliferative DRP features. We have found no correlation between macula thicknesses and vitreous VEGF and IL-6 levels in diabetic patients. We believe that IL-6 has a role in DR pathogenesis together with VEGF. In DR diagnosed patients, IL-6 and VEGF levels were higher than non-diabetic eyes, independently of stage and macula edema. However, all of our PDR patients were treated with panretinal laser photocoagulation and this would be responsible for finding no differences in regard to IL-6 and VEGF levels when comparing this group with early DR patients.

Key Words: Diabetic retinopathy, VEGF, IL-6, anterior chamber fluid, vitreous.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Retina Anatomisi	3
2.1.1. Retinanın Katmanları	3
2.1.2. Retinanın Topografik Anatomisi	5
2.1.3. Retinanın Kan Dolaşımı	6
2.2. Diyabetik Retinopati (DR)	8
2.2.1. Diyabetik Retinopati' nin Patogenezi	8
2.2.2. Diyabetik Retinopati Sınıflaması	9
2.2.3. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi	12
2.2.4. Diyabetik Makula Ödemi Sınıflaması	13
2.2.5. Diyabetik Makuler Ödemin Klinik Sınıflandırması	14
2.2.6. Diyabetik Makula Ödemi-Risk Faktörleri	14
2.2.7. Diyabetik Makula Ödemi-Yardımcı Tanı Yöntemleri	17
2.2.8. Diyabetik Makula Ödeminde Tedavi	18
2.3.Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	24
2.3.1. VEGF Üyeleri	24
2.3.3. VEGF Sentezi	26
2.4. İnterlökin-6 (IL-6)	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Angiotensin converting enzim
AGE	Advanced Glycosylation Endproducts
AMD	Age makuler dejeneration
AVD	Arka vitreus dekolmanı
DM	Diyabetes mellitus
DMÖ	Diyabetik makula ödemi
DR	Diyabetik retinopati
DRS	Diyabetic retinopathy study
DRUS	Diyabetic retinopathy vitrectomy study
ERM	Epiretinal membran
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study
FGF-7	Keratinosit büyüme faktörü
FFA	Fundus florasein angiografi
HbA1C	Glikozile hemoglobin
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IRMA	İntraretinal mikrovasküler anormallikler
IVTA	İntravitreal triamsinolon
KDA	Kilodalton
KS	Kortikosteroid
MA	Makroanevrizma
MH	Mikrohemoraji
μ	Mikron
μl	Mikrolitre
μm	Mikronmetre
MMP	Matriks metalloproteinaz
MÖ	Maküla ödemi
NPDR	Nonproliferatif diyabetik retinopati
NV	Neovaskülarizasyon
OKT	Optik kohorens tomografi
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PDR	Proliferatif diyabetik retinopati
PIGF	Plasenta büyüme faktörü
RPE	Retina pigment epiteli
RPM	Rapid Per Minute
SE	Sert eksuda
TA	Triamsinolon-asetonid
TGF- β	Transforming büyüme faktörü
TNF	Tümör nekroz faktör
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
UV	Ultraviole
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR-1	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
VMT	Vitreomaküler traksiyon
WESDR	Wisconsin Epidemiologic Study
YE	Yumuşak eksuda

TABLOLAR

	Sayfa
1. Diyabetik olan ve olmayan hastaların yaş dağılımları	32
2. Hastaların cinsiyetlerine göre DM hastası olup olmamaları açısından dağılımı	32
3. Serum,ön kamara sıvısı ve vitreusta VEGF konsantrasyonları	33
4. Serum,ön kamara sıvısı ve vitreusta IL-6 konsantrasyonları	34
5. Diyabetiklerde serum, ön kamara, vitreus da VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında korelasyon değerlendirilmesi	34
6. Hastaların cinsiyetlerine göre DM hastası olup olmamaları açısında dağılımı	35
7. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubundaki hastaların yaş dağılımları	35
8. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunda serum,ön kamara sıvısı ve vitreus da VEGF düzeyleri	37
9. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunda serum,ön kamara sıvısı ve vitreus da IL-6 düzeyleri	39
10. Grup 1'deki hastaların HBA1C düzeylerine göre serum, ön kamara sıvısı, vitreustaki VEGF ve IL-6 düzeyleri	40
11. Grup 2'deki hastaların HBA1C düzeylerine göre serum, ön kamara sıvısı, vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri	41
12. Grup 1'deki hastaların santral makula kalınlıklarına göre serum, ön kamara sıvısı, vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri	42
13. Grup 2'deki hastaların santral makula kalınlıklarına göre serum, ön kamara sıvısı,vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri	43
14. Kontrol grubundaki hastaların santral makula kalınlıklarına göre serum, ön kamara sıvısı,vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri	44
15. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunda santral makula kalınlıkları	45

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), dokuların insüline direnci veya insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır. DM, kronik hiperglisemi ile seyrederek ve başta göz, böbrek ve periferik sinirler olmak üzere tüm mikro ve makrovasküler sistemleri etkiler. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte mikrovasküler komplikasyonlar diyabetteki mortalite ve morbiditenin esas nedenini oluşturmaktadır. Uzun süredir devam eden hipergliseminin, damar endotelinde hasarla sonuçlanan bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (1,2). İnsülin ve diğer antidiyabetik ilaçların keşfi ile DM hastalarının yaşam sürelerinde belirgin artış olurken diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetik retinopati (DR) görülme sıklığı da artmıştır. Günümüzde batılı toplumlarda 40-65 yaş grubunda DR körlüğün en önemli nedenlerinden biridir (3). Göz, DM'da en sık etkilenen organlardan birisidir. DM'ye bağlı retinopatinin ortaya çıkmasında en önemli faktör hastalığın süresidir. Hastalık ortaya çıktıktan 20 yıl sonra tip 1 DM'li hastaların hemen hemen tamamında, tip 2 DM'li hastaların ise %60'ından fazlasında DR bulgularına rastlanmaktadır. Günümüzde DR'nin tam anlamıyla tedavisi olmamakla birlikte, mevcut tedavi yöntemleriyle hastalarda ortaya çıkabilecek görme kayıplarının mümkün olduğunca engellenmesi ve/veya en aza indirgenmesi amaçlanmaktadır (2). Diyabette hiperglisemi ile reaktif oksijen radikalleri ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin artmasıyla protein kinaz C ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aktive olmaktadır. VEGF salınımı için önemli uyarılardan birisi de vücuttaki en güçlü inflamatuvar sitokinlerden birisi olan interlökin 6 (IL-6) dir. Retina hücrelerinde mevcut iskemiye yanıt olarak hem VEGF salgısı artar hem de IL-6 salgılanır. IL-6, VEGF salgılanmasını artırarak indirekt etki etmekle beraber, direkt olarak damar duvarına etkiyerek de vasküler permeabilite artışı sağlayabilmektedir. Bu biyokimyasal olayların sonucunda glikozun aldoz redüktaz ile sorbitole dönüşümü artmaktadır. Farmakolojik tedavide amaç bu biyokimyasal ve moleküler basamakların durdurulmasıdır.

Çalışmamızda diyabetik hastalarda serum, ön kamara sıvısı ve vitreusta VEGF ve IL-6 düzeylerinin ne şekilde değiştiğinin gösterilmesi amaçlandı.

Daha önce yapılan bir çalışmada proliferatif diyabetik retinopatide (DRP) vitreus ve ön kamara sıvısı VEGF ve IL-6 düzeylerinin diyabetik retinopatinin şiddeti ile arttığı gösterilmiştir (4). Çalışmamızda proliferatif DRP nedeni ile panretinal fotokoagülasyon uygulanan hastalardaki VEGF ve IL-6 düzeyleri ile erken DRP bulguları olan hastalardaki VEGF ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı.

DRP' nin patogenezinde kan glukoz düzeyi yüksekliğinin neden olduğu retinal vasküler hasar ana rolü almaktadır. Çalışmamızda tüm hastaların HBA1c düzey ölçümleri yapılarak serum, ön kamara sıvısı, vitreustaki VEGF ve IL-6 düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Diyabetik makula ödemi (DMÖ) patogenezinde retinal vasküler yapılardan fokal ya da diffüz bir sızıntı söz konusudur. Fokal sızıntı mikroanevrizmalara bağlı olabilir. Bu mikroanevrizmalar, retinal damar duvarlarının zayıflaması ve hiperglisemiye sekonder perisit ölümü nedeniyle kan retina bariyerinin çalışmaması sonucu oluşurlar. Buna zıt olarak difüz sızıntı, kan retina bariyeri yıkılması olarak tanımlanan retina damarlarının mikroskopik hasarı ve IL6 ve VEGF gibi geçirgenliği arttıran faktörlerin artmasıyla ilişkilidir (5). Çalışmamızda amaçladığımız şeylerden birisi de vitreusdaki VEGF ve IL-6 düzeylerindeki yükseklik DMÖ şiddetinde artışa neden olup olmadığıydı. Bunu anlamak için diyabetik hastalarda santral makula kalınlık değerleri ile serum, ön kamara, vitreus VEGF ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Retina Anatomisi (6-13)

Retina, sklera ve koroidden sonra, göz küresinin en içteki üçüncü gömleğidir. Ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,5 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi ise retina pigment epitelinden (RPE) retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Retina, pigmentli pigment epiteliyle, saydam bir zar olan sensoriyel retinadan oluşmuştur. Periferde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve pars plana pigmentsiz siliyer epitel ile devam eder.

2.1.1. Retinanın Katmanları

A- Retina Pigment Epiteli

Retina pigment epiteli, tek sıralı, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Bu hücreler arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu bağlantılar suyun ve iyonların serbest geçişini engellediğinden sıvının subretinal alana pompalanması için metabolik enerji kullanılır. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte, pigment epitelinin ikinci kan-retina bariyerini oluşturmasına yol açar. Pigment epiteli fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur.

B. Fotoreseptör Tabakası

Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Koniler ışıқта renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir.

C. Dış Limitan Membran

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle müller destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve

basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir.

Ç. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

D. Dış Pleksiform Tabaka

Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek henle katını oluştururlar.

E. İç Nükleer Tabaka

İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile destek hücreleri müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir.

F. İç Pleksiform Tabaka

Foveolada bulunmayan iç pleksiform kat ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

G. Gangliyon Hücreleri Katı

Üçüncü nöron olan gangliyon hücreleri katıdır. İç pleksiform kat gibi, foveolada bulunmaz. Gangliyonlar, bipolarlar gibi iki çeşittirler. Merkezdekiler küçüktür ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yapar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar.

H. Sinir Lifleri Tabakası

Korpus genikulatum lateralde sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrositler de vardır.

H. İç Limitan Membran

Retinanın en iç katı olan iç limitan membran, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü müller

hücrelerinin uçlarından ötürü pürtüklüdür. Yazarların bir kısmına göre gerçek bir zardır. Diğerlerine göre de müller hücrelerinin uçları tarafından oluşturulmuştur.

2.1.2. Retinanın Topografik Anatomisi

A. Maküla

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

a) Fovea

Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük veya ekskavasyonudur. 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.

b) Foveola

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

c) Parafovea

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

d) 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.

B. Periferik Retina

Periferik retina, yakın perifer ve uzak perifer olarak iki bölge halinde incelenmektedir.

a) 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.

b) 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 limitans 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.

c) 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 genişlikindedir.

2.1.3. Retinanın Kan Dolaşımı

Gözün arteriyel beslenmesi internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterden çıkan retina santral arteri, retinanın iç 2/3'ündeki tabakaları besler. Retinanın dış 1/3'ü ise (retina pigment epiteli, fotoreseptörler) koroidden difüzyonla beslenir. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior

koriokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir. Retinanın venöz drenajı santral retina veniyle sağlanır. Optik sinirden çıkan venöz drenaj direkt olarak kavernoöz sinüse ulaşır. Koroidin venöz drenajı ise vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler aracılığıyla kavernoöz sinüste sonlanır.

A. Arterler

a) Retina Santral Arteri

Oftalmik arterin dalı olan retina santral arteri, papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitans zarı katında seyrederek. Retina santral arteri dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Perifere doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler.

b) Siliyoretiniyen Arter

Koroidden gelen, papilla çevresindeki zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Siliyoretiniyen arter, olguların ancak %6-20'sinde bulunur.

B. Venler

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederek ve papillada toplanarak retina santral venini oluştururlar. Retina santral veni, oftalmik vene, sonra da kavernoöz sinüse dökülür. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

C. Kapillerler

Retina arteriyolleri ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koriyokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dışı, retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır.

2.2. Diyabetik Retinopati (DR)

DR, hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir (14). İnsülini izleyen diğer antidiyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya neden oldu. Bu uzama sonucu, diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetin majör komplikasyonlarından olan DR'nin görülme sıklığında da büyük bir artış ortaya çıktı. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir (15,16).

2.2.1. Diyabetik Retinopati' nin Patogenezi

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Bununla birlikte daha büyük damarların tutulduğu da görülebilir. Retinopatide, hem mikrovasküler oklüzyona, hem de sızıntıya bağlı bulgular yer almaktadır. Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu başlıkları altında açıklanmaktadır.

A. 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 arttıırırlar (17).

B. Oksidatif Stres

DR etyopatogenezinde ileri sürülen ikinci teori oksidatif stres teorisidir. 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 ta mikrotromboz gelişimlerine yol açar (17,18).

C. Sorbitol Yolu

Vücutta glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve bir kısır döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucu aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyondur (19).

Vasküler patolojilerin başlamasında retinal bazal membran değişiklikleri esastır. Burada matriks metalloproteinleri (MMP) devreye girmektedir. Özellikle MMP-2 ve MMP-9 bazal membranda bulunan tip 4 kollagenin yıkılmasında rol oynamaktadır. Ayrıca MMP-9 nin IL-8 salınımında artışa neden olması da diğer inflamatuvar faktörlerin salınımının artışına neden olmaktadır (20).

2.2.2. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

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 (21). Diyabetik retinopati iki ana grup altında sınıflandırılır:

A-Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

B-Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

Diabetik maküla ödemi NPDR yada PDR ile beraber bulunabilir.

A- Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPRP)

a. 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 (21,22).

b. 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 (21,22).

c. 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 lazer fotokoagülasyon yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal lazer fotokoagülasyona hazırlık amacıyla fokal lazer fotokoagülasyon yapılabilir (21,22).

d. 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 (21,22).

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 (22).

a.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 yada optik disk neovaskülarizasyonu varlığında erken panretinal laser tedavisi düşünülebilir (21,22).

b.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 neovaskularizasyon > 1/2 disk alanı + İntravitreal hemoraji / Preretinal hemoraji

Yüksek riskli PDR'de panretinal lazer fotokoagülasyon yapılır (23).

2.2.3. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi

DMÖ gelişmesinde etki eden patofizyolojik olaylar sırasıyla;

- 1- Perisit kaybı
- 2- Mikroanevrizma oluşumu
- 3- Bazal membran kalınlaşması
- 4- Kapiller yatakta kapanma
- 5- Kan-retina bariyer yıkımı
- 6- Vasküler permeabilite artışıdır (24,25).

Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Perisitler kapillerlerin etrafını sararlar ve damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotelial hücreye bir adet perisit hücre karşılık gelmektedir. Bu perisit hücrelerindeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu diyabetik hastalarda damar duvarında zayıflıklar oluşur (24,25). Damar duvarındaki bu zayıflıklara bağlı mikroanevrizmalar gelişir (26,27). Kapiller duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır (24,25,28). Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz materyal damar dışına çıkar (24,25,29). Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur (30,31). Fakat endotel sitoplazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerde aktif transporttaki artış da kaçak gelişiminde etkili olabilir (32,33). Ödem başlangıçta dış pleksiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç pleksiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur.

2.2.4. Diyabetik Makula Ödemi Sınıflaması

Maküler ödem 2 başlık altında sınıflandırılabilir:

A. Fokal Maküler Ödem

Makula merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal DMÖ olarak adlandırılır. Retina kalınlaşmasının lokalize olması ile diffüz formdan ayrılır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve intraretinal mikrovasküler anomalilerden kaynaklanır; yani iç kan retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Makula altındaki subretinal eksüdaların stimülasyonu ile retina pigment epitelinin fibröz metaplazisi sonucu gelişen fibröz plaklar da bulunabilir (34,35).

B. Diffüz Makula Ödemi

Makula merkezini, yani foveal avasküler zonu da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklüğündeki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ olarak adlandırılır. Yaygın dilate kapillerlerden diffüz sızıntı sonucu gelişir. Klinikopatolojik çalışmalarda da kapiller yatağın bir kısmındaki oklüzyon varlığı ve damar duvarının asellüler olduğu , bir kısmında da dilatasyon ve damar duvarının hipersellüler olduğu görülmüştür (36). Kapiller oklüzyon sonucunda gelişen hipooksijenizasyonu kompanse etmek amacıyla patent kapillerlerin dilate olduğu ve bunlardan gelişen diffüz kaçakların ödem gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Diffüz makula ödemli gözlerde sert eksüdalar ya hiç yoktur, ya da çok azdır. Spontan olarak ödemin düzeldiği hastalarda da eksüdatif kalıntılar oluşmamaktadır. Bu bulgu iç kan-retina bariyerinin diffüz şekilde yıkıldığı hallerde su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmasına karşın, lipoproteinler gibi büyük moleküllerin retinaya sızmadıklarını gösterir. Diffüz makula ödemin diğer bir özelliği bilateral ve simetrik olmaya eğilim göstermesidir. Ayrıca tedavi etmeden izlenen iki gözde de aynı zamanda kaybolup yine aynı zamanda ve simetrik olarak yeniden ödem gelişebilir. Yapılan deneysel çalışmalarda dış kan-retina bariyerinin de yıkılabildiği ve diffüz DMÖ gelişmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Streptozosinle diyabetik yapılan hayvanlarda RPE’de nekroz ve hücre yapılarında değişim izlenmiş, vitreus florofotometri ile de retinal kapillerlerden geçiş olmadan vitreusta artmış floresein seviyeleri gözlenmiştir (37).

Makula İskemisi

Retinal kapillerlerin kapanması diabetik retinopatinin erken bulgularından biridir. Fundus floresein anjiyografi (FFA)'da foveal avasküler zonda genişleme ve düzensizlik şeklinde görülür (38). Foveal avasküler zonun 1000 µm çapından daha büyük olduğu hastalarda görme keskinliğinde azalma görülebilir (38). İskemi ile birlikte dilate olan damarlarda kan akımı artışı sonucu diffüz ödem gelişimi veya var olan ödemde artış görülebilir. Ödem ve iskeminin birlikte görüldüğü gözlerde prognoz daha kötüdür (39).

2.2.5. Diyabetik Maküler Ödemin Klinik Sınıflandırması

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)'de makula ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen, ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesi gereken, ödem olarak sınıflandırılmıştır (40). Klinik olarak anlamlı olan ödem (KAMÖ) kriterleri olarak da şu bulguların olması gerektiği belirtilmiştir:

- 1-Makula merkezine 500 µ mesafede retinal ödem,
- 2-Makula merkezinin 500 µ içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma,
- 3-Makula merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma.

Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemlerde tedavi etmek için beklenebileceği ve yakın takibin gerekli olduğu bildirilmiştir. KAMÖ'de hastaların erken tedaviden fayda gördüğü ve vakit kaybedilmeden bu hastalara grid/fokal lazer fotokoagülasyona başlanması gerektiği belirtilmiştir (40).

2.2.6. Diyabetik Makula Ödemi-Risk Faktörleri

Nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatinin progresyonundaki risk faktörlerini inceleyen bir çok epidemiyolojik çalışma olmasına rağmen DMÖ ile ilgili risk faktörleri hakkında yapılmış çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalara göre risk faktörleri şunlardır:

A. Kan Glukoz Seviyesi

Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi makula ödem görülme oranlarını anlamlı olarak yükseltmektedir. Kan glukoz seviyeleri glikolize hemoglobin

(HbA1c) düzeyinin yüksekliği ile değerlendirilir. Normal bir insanda %4-6 arası normal olarak kabul edilir. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip tip 2 diyabetli hastalarda düşük HbA1c seviyelerinde (%6.8-9.7 arası) %18.1 oranında, yüksek HbA1c seviyelerinde ise (%13.2-19.2 arası) % 36.4 oranında makula ödemi geliştiği görülmüştür (38). Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1'lik artış için maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bulunmuştur (41). Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında da kan glukoz seviyelerinin yoğun tedavi ile normale yakın sınırlarda tutulduğunda klinik olarak anlamlı makula ödemi görülme riskinde %23'lük azalma olduğu gösterilmiştir (42).

B. Hastalık Süresi

Diyabetin süresi de makula ödemi prevalansını arttırmaktadır (38,43,44). WESDR çalışmasında 5 yıldan daha az diyabetik olan hastalarda %3, 20 yıldan daha fazla diyabetik olanlarda ise %28 oranında makula ödemi görüldüğü bildirilmiştir (38).

C. Hipertansiyon

Hipertansiyon varlığı da makula ödemi gelişimi için risk faktörüdür. (38,44,45). Sistolik hipertansiyon tip 1 ve 2 diyabetlilerde makula ödemi riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (41).

Ç. Hiperlipidemi

DMÖ progresyonunda hiperlipidemisinin etkisi konusunda çelişkili yayınlar bulunmasına rağmen WESDR ve ETDRS çalışmalarında kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın çok sayıda ve geniş sert eksüda alanları ve bununla birlikte bulunan makula ödemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46,47).

D. Renal Hastalık

Renal hastalık da tip1 ve 2 diabetlilerde makula ödemi görülme riskini 3 ila 5 kat artırmaktadır (38,44).

F. Hamilelik

Hamilelik (özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığında), sadece diyabetik retinopati progresyonunu değil aynı zamanda makula ödemi görülme sıklığını ve şiddetini de arttırmaktadır. Bu hastalarda belirgin kapiller nonperfüzyon bulunmaktadır (48,49). Makula ödemi genellikle hamileliğin üçüncü trimesterinde gerilemesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olmaktadır (48, 50).

E. Oküler Patolojiler

Panretinal fotokoagulasyon ve katarakt ekstraksiyonu da maküler ödem gelişimini ve ilerlemesini arttırmaktadır (52-55). Panretinal fotokoagulasyon yapılan hastaların %43'ünde makula ödeminde geçici artış görülürken, bunların %25'inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir (51). Panretinal fotokoagulasyon yapılacak hastalarda makula ödemi de mevcut ise öncelikle ödem tedavi edilmeli ve panretinal fotokoagulasyon 4-6 hafta sonra uygulanmalıdır. Acilen tedavi başlanması gereken olgularda maküler ödem tedavisi ile birlikte nazal kadranlardan panretinal fotokoagulasyona başlanmalı ve 2-3 hafta sonra temporal kadranlar tedavi edilmelidir. Katarakt cerrahisine giden bazı diyabetik hastalarda operasyondan sonra haftalar içinde makula ödeminde dramatik artışlar görülebilir. Özellikle risk altında olan hastalar makulada sert eksüdalara bulunan lazer tedavisi görmemiş hastalardır. Jaffe ve Dowler yaptıkları çalışmalarda fakoemülsifikasyon + intraoküler lens implantasyonundan sonra diyabetli hastaların %32-40'ında yeni gelişen klinik olarak anlamlı makula ödemi bildirmiştir (52, 53). Bunların yaklaşık 2/3'ü 6 ay içerisinde spontan düzelme göstermektedir (53).

2.2.7. Diyabetik Makula Ödemi-Yardımcı Tanı Yöntemleri

A. Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Makula ödemi tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Normal retina damarları floresein moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. DMÖ'de FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizmalardır (54). Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür (54). FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. Kan-retina bariyerini değerlendirmek için vitreus florofotometri ve lazer flare hücre fotometri gibi genellikle araştırmalarda kullanılan tanı yöntemleri de mevcuttur.

B. Optik Kohorens Tomografi (OKT)

OKT, diyabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı yeni bir görüntüleme yöntemidir. Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayıp ışık mikroskopundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. Klinik çalışmalar ile retina kalınlığı ile görme keskinliği arasında orta derece bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. DMÖ'deki OKT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid makula ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksudalar) ve subretinal (seröz makula dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksudalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir. DMÖ ile vitreomaküler traksiyon veya epiretinal membranın birlikte oluşu, OKT'de gösterildiği takdirde tedavi yöntemi cerrahidir. Bir başka önemli nokta ise kistoid makula ödemi ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenebilmesidir. Kistoid makula ödemi uzun sürdüğünde boşluklar arasındaki septalar parçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid dejenerasyonu oluşturmaktadır. Böyle olgularda intravitreal steroid ile makulanın yatışması sağlansa bile görme artışı muhtemelen buna eşlik etmeyecektir.

Bazı olgularda görülen subretinal fibrozis ise kötü prognoza işaret etmektedir. Tedavi ile intraretinal sıvı ve kistoid maküla ödemi gerilese bile böyle olgularda genellikle görme artışı olmamaktadır (55).

2.2.8. Diyabetik Makula Ödemi-Tedavi

Günümüzde makula ödemi tedavilerinin etkinliğini artırmak için bazı tedbirlerin alınmasının yararlı olduğu bilinmektedir. Tedavi öncesinde kan şekeri regüle edilmeli, HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir (56). Yoğun sert eksudalarla gelişen eksudatif makülopatilerde kan lipid seyesini düşürmek progresyonu yavaşlatacağı gibi, bu tedavinin koagülasyon ile kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermektedir (57-59). Diffüz makula ödemli olgularda gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak fotokoagülasyon tedavisi yeterli gelmeyebilir (60).

A. Fotokoagülasyon Tedavisi

KAMÖ tanısı konduğunda fotokoagülasyon tedavisine başlanmalıdır. Makula merkezinin tehdit edilmediği DMÖ'de fotokoagülasyonun kontrol grubuna üstünlüğü gösterilememiştir. Bu olgularda yakın takip gerekir (61). KAMÖ'de, makula merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz makula ödeminde fotokoagülasyon endikasyonu vardır.

ETDRS kurallarına göre aşağıda sıralanan lezyonların tedavi edilebilirlik kriterleri vardır:

1. Klinik olarak anlamlı olmayan makula ödemi tedavi edilmeksizin izlenir. Foveal avasküler zon merkezine 500 μ 'dan uzak lezyonlarda izleme esnasında makula ödemi artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa fotokoagülasyon yapılır.
2. KAMÖ'de santral tutulum varsa zaman kaybetmeden fotokoagülasyon uygulanır. Tedavi uygulanmayanlarda 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı % 35-45'tir.
3. Eğer santral tutulum söz konusu değilse fotokoagülasyon kararı aşağıdaki durumlara dikkat edilerek verilmelidir.
 - a) Lezyon foveal avasküler zon merkezine 500 μ 'dan uzaksa (foveal avasküler zon merkezinden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) fotokoagülasyon kararı verilir. Ancak acil değildir.

b) Kalınlaşma foveal avasküler zon merkezinden 300-500 μ mesafede olunca fotokoagulasyon perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle, görme keskinliği 0.5' in altındaysa fotokoagulasyon uygulanır. Tedavi kalan görmeyi tahrip etmeyecekse fotokoagulasyon uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip esnasında, eğer görme daha azalır ya da, ödemde artış görülürse fotokoagulasyon kararı verilir.

4. IRMA ve mikroanevrizmalardan diffüz sızıntı gelişirse,

5. Makülada foveal avasküler zon dışında kapiller kaybı gösteren alanlar gelişirse, fotokoagulasyon kararı verilir. Fotokoagulasyon kararı verilen olgulara fokal (direkt), grid veya kombine (fokal+grid) tedavi protokollerinden biri uygulanır (62,63).

Eğer gerekirse scatter fotokoagulasyon, grid fotokoagulasyon ile kombine edilebilir. Eğer yüksek risk karakteri göstermeyen DR, KAMÖ ile birlikte ise grid veya fokal tedavi ile başlamalı, 6 hafta sonra periferik fotokoagulasyon yapılmalıdır. Eğer yüksek risk karakterli DR varsa makulaya fotokoagulasyon uygulanmalı, aynı seansta nazal kadrandan başlayarak periferik tedaviye geçilmelidir. Çünkü periferik tedaviler makülopatiyi şiddetlendirir. İskemiden kaynaklanan makülopatilerin tedavisinde ciddi güçlükler görülür. FFA'da geniş kapiller kayıplarının bulunuşu iskemiye işaret eder. İskemiden kaynaklanan bir ödem varsa, görme kaybının ne oranda ödemden ne oranda iskemiden kaynaklandığı bilinemez. Foveal avasküler zon çapı 1000 μ 'u bulmadıkça bu bölgedeki iskemi görmeyi ileri derecede bozmaz. Bu gibi olgularda fotokoagulasyon uygulanıp uygulanmaması geniş tartışmalara yol açmıştır. Neticede fotokoagulasyonun yararlı olacağına karar verilmiştir. Ancak görme prognozunun iyi olmadığı konusunda hastalar uyarılmalıdır (60).

B. Cerrahi Tedavi

Eksudatif makulopati ile seyreden olgularda, en ideal tedavi protokollerinden sonra dahi sert eksudaların kaybolmadığı görülmüştür. Maküla fotokoagulasyon tedavisinden ortalama 6 hafta sonra makülada sıvı rezorbe olurken, sert eksuda miktarında artış görülebilmektedir (60). Refrakter olgularda eksudatif makülopati tedavisinde üç ayrı cerrahi müdahale modelinden bahsedilmiştir.

- 1- Maküladaki sert eksudaların cerrahi eksizyonu denenmiş fakat destekleyici yayınlar ortaya çıkmamıştır (63,64).
- 2- Kalınlaşmış posterior hyaloid membranın gerek sıvı akışını engellemedeki rolü, gerek makulaya uyguladığı traksiyon, gerek fotokoagulasyon başarısını engellediği düşüncesi ile vitrektomi ve posterior hyaloid soyulması ameliyatları uygulanmıştır. Bu operasyonlar sonucunda görmede artış olmasa bile sert eksudaların kaybolduğunu söyleyenlerin yanı sıra (65) görmenin arttığını bildiren araştırmacılar da vardır (65-68). Hyaloid membranda astrosit birikiminin engellenmesinin de ameliyatın başarısında bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (68). Bazı araştırmacılar, bu operasyonun kistoid makula ödeminde dahi etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca diyabetik makula ödemi tedavisinde sadece vitreoretinal ayrılmanın sağlanmasının diyabetik makula ödeminin spontan rezorpsiyonunu sağlayacağı bildirilmiştir (69).
- 3- Son cerrahi müdahale modeli hyaloid membran ile birlikte internal limitan membranın da soyulmasıdır. Bu araştırma 12 gözde gerçekleştirilmiştir. 16 aylık takiple makula ödeminde artış ve epiretinal membran izlenmemiştir. Traksiyon güçlerinin serbestleştirilmesi ve fibröz astrositlerin proliferasyonunun engellenmesinin bu başarıyı sağladığı ileri sürülmüştür (70).

C. Medikal Tedavi

Diyabetik makula ödemi tedavisi üzerindeki çalışmalar 1990'lardan sonra nonenzimatik glikozilasyon, büyüme faktörleri, protein kinaz C inhibitörleri üzerine yönelmiştir. Günümüzde ise intravitreal steroid uygulamaları ve steroid içeren implantların kullanılması büyük merak uyandırmıştır.

1- İntravitreal Steroidler

a) Triamsinolon Asetonid

Tarihçe:

Oftalmolojide kortikosteroidler (KS) yıllardır sızdıran vasküler yapılardan ektravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. KS'in antiproliferatif, antiödematöz, antiinflamatuvar ve anjiyostatik etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmış, ardından oküler inflamasyon ve neovaskülarizasyonda kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek doz KS'nin sistemik yan

etkilerinden korunmak için hayvan ve insanlarda intravitreal uygulamalar yapılmıştır (71,72). Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda, Machemer ve ark. (73) göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılmasını önermişlerdir. Ödematöz ve neovasküler hastalıklarda kullanılabilir seçeneğe olabileceğini öne süren klinik çalışmalarda kristalin triamcinolon-asetonid (TA); diyabetik makula ödeminde (74,75), kalıcı psödofakik kistoid makula ödeminde (76), üveitik kistoid makula ödeminde (77), santral retinal ven oklüzyonu sonrası gelişen kistoid makula ödeminde (78,79), eksudatif yaşa bağlı makula dejeneransında (60,67), kullanılmıştır. Yapılan birçok çalışmada intravitreal triamsinolon'un (IVTA) prezervan madde içermeyen preparatları tavşanlara uygulanmış ve belirgin bir toksisiteye rastlanmamıştır (73,80,81). Silikon yağı içeren tavşan gözlerinde biriken 1-4 mg IVTA'nın bile toksik olmadığı elektrofizyolojik ve histopatolojik bulgularla ispatlanmıştır (82). İnsanlardaki erken sonuçlar, iyatrojenik intraoküler enjeksiyonların uzun dönem takipleri sonucunda ortaya çıkmıştır (83). Modarres ve ark. (84), 40 mg TA içeren 1/3 lük ampülün iyatrojenik subretinal enjeksiyonu sonrasında gelişen belirgin retina pigment epitel atrofisini tariflemişlerse de, hastanın en son görme keskinliğini 20/40 olarak bildirmişlerdir.

IVTA ile ilgili en sık bildirilen komplikasyonlar göz içi basınç artışı, katarakt, psödohipopiyon, steril vitrit, endoftalmidir. (85-91)

b. İntravitreal Fluosinolon Asetonid

Fluosinolon asetonid implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. DMÖ olan 197 hastada multisentrik çalışma yapılmıştır. Olgular 2:1 oranında tedavi ve kontrol grupları olarak ayrılmıştır. Tedavi grubuna 0,5 mg'lık implant yerleştirilmiştir. 12. takip ayında, hasta grubunda % 68.7, kontrol grubunda ise %27.5 oranında maküler kalınlaşmada azalma saptanmıştır. Buna karşın ilaç grubunda % 43 katarakt, % 8.7 glokom saptanmıştır (92-94).

c)İntravitreal “Biodegradable” Deksametazon

“Biyodegradabl” deksametazon (Posurdex-Oculex, DOS) 700 µg olarak uygulanmaktadır. Lazer uygulanmasına rağmen makula ödemi sebat eden 165 hastaya 700 veya 350 µg'lık biodegradabl deksametazon intravitreal olarak tatbik edilmiştir. 700 µg'lık uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren floresan kaçığında azalma ve makula kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır (92,95,96).

2. Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF) İnhibitörleri:

a. Anti-VEGF Ajanlar:

VEGF, ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmıştır. 46kDa (kilodalton) homodimer bir glikoproteindir. VEGF, 121,165,189 ve 206 aminoasitten oluşan 4 peptidlik bir ailedir. VEGF, kapiller kaybindan ve/veya mikroanevrizma formasyonundan hipoksiye cevap olarak üretilir. VEGF anjiogenezisin anahtar mediyatörüdür ve iskemik retinada kan-retina bariyerini bozar. Böylelikle VEGF aktivitesinin inhibisyonu PDR'nin önlenmesinde çok önemli bir rol oynayabilir. Halen 3 preparat üzerinde çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.

I. Pegabtanib sodium (Macugen)

Macugen, ekstrasellüler VEGF 165'e yüksek spesifiklik ve afinite ile bağlanarak aktivitesini inhibe eden pegile edilmiş, değiştirilmiş oligonükleotiddir. Macugen, neovasküler (yaş) yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD) tedavisi için endikedir. Macugen, ayrıca diyabetik maküler ödemde de denenmektedir. Pegabtanibin faz II klinik çalışmasında 36 hafta takip edilen diyabetik makula ödemi olan hastalarda sonuçta sham injeksiyonu uygulanan hastalara göre daha iyi sonuç görme keskinliği, santral makula kalınlığında azalma ve ek fotokoagülasyon tedavisine ihtiyaçta azalma tespit edilmiştir (97).

II. Ranibizumab (Lucentis)

Lucentis, VEGF'in bütün izoformları için spesifik bir rekombinan insan monoklonal antikor fragmanıdır. diyabetik makula ödemli hastalarda yapılan bir pilot

çalışmada lucentis ile tedavi edilen hastalarda görme keskinliğinde artma ve retinal kalınlıkta azalma tespit edilmiştir (98).

III-Bevacizumab (Avastin)

Avastin, VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikordur. Diyabete sekonder iris ve/veya retinal neovaskülarizasyonu bulunan 32 hastanın 45 gözünde yapılan bir çalışmada intravitreal avastin enjeksiyonu yapılan hastalarda retinal ve iris neovaskülarizasyonunda hızlı gerileme tespit edilmiştir (99).

3. Sistemik Faktörlerin Kontrolü

a. Glisemik Kontrol

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1C'dir. Normal değer %4-6 arasındadır (96).

“United Kingdom Prospective Diabetes Study Group” (UKPDS) ise tip 2 diabette, sıkı glisemi kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir (92,100).

UKPDS'de her % 1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (101).

b. Kan Basıncı Kontrolü

DR'nin progresyonunda ve diyabetik makula ödemi insidansında yükselmenin, yüksek diastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir (102). Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır. Avrupa'da 354 hastada multisentrik olarak insüline bağlı diyabetik olgularda Lisinopril (ACE inhibitörü) kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır (EURODIAB). (103) Hastalar hipertansif olmayıp, %85'i normoalbuminemik, % 15'i ise mikroalbuminemiktir. 24 aylık takip sonrası, retinopati progresyonunda %73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçiste %82 oranında risk azalması saptanmıştır. ACE inhibitörlerinin (angiotensin converting inhibitor) sadece hipertansiyonu kontrol

altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt etkilerinin de olup olmadığı halen belirsizdir (92).

c. Dislipidemik Kontrol

Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür. ETDRS çalışmasında (55) , total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksuda görülme olasılığı 200 mg/dl 'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır. Simvastatin gibi lipid düşürücü ajanların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (92).

2.3.Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF), özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir (104). Endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna sebep olur (105). VEGF, hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde vaskülogenez ve anjiogenez için önemli ve gereklidir (106). Bu büyüme faktörünün, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynadığı ayrıca endotel hücrelerinin yaptığı bir çok fonksiyonda da gerekli olduğu görülmüştür. Bunlar embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, miyokardial iskemi, oküler neovasküler hastalıklar ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkları da kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardır. Bu yüzden de son yıllarda ilgi odağı haline gelmekte ve birçok araştırmaya konu olmaktadır (107).

2.3.1. VEGF Üyeleri

Son yıllarda VEGF üzerine yapılan çalışmalar, bu ailenin Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörleri (PDGF) süperailisinin önemli bir üyesi olduklarını ortaya koymuştur. Aynı zamanda VEGF ailesinin VEGF-A (Human-VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve Plasenta büyüme faktörü (Placenta growth factor; PlGF) adı verilen altı üyeden meydana geldiğini göstermiştir (103,106-111).

VEGF'ün cDNA dizileri salgı aktivitesini düzenleyen hidrofobik ve sekretuar bir baş olan N-terminal dizilerinde şifrelenmiştir (108).

VEGF-A geni, kromozom 6p21.3'teki lokalizasyonda kodlanmıştır. Aynı zamanda Human-VEGF olarak bilinir. VEGF-A bazı makalelerde sadece VEGF olarak adlandırılmaktadır (109). VEGF-A'nın şu ana kadar bilinen altı adet izoformu vardır. Bunlar VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆ olarak isimlendirilmişlerdir ve isimlerindeki sayılar içerdikleri amino asit sayılarını göstermektedir (107,104,112). Bu izoformlardan VEGF₁₂₁ hariç, hepsi heparine bağlanmaktadır. VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅ ve VEGF₁₆₅ salgılandığında kolayca diffüze olur ve erimiş formları sıvılarda saptanabilir. VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆ ise salgılandığı halde hücre aracılı olarak kalır ve varlıkları testlerle kolayca saptanamaz (107). VEGF₂₀₆, VEGF'ün orijinal karakteristik formu olup, yaklaşık 34-46 kDa ağırlığında homodimerik bir glikoproteindir (107,108). VEGF₁₆₅, VEGF₁₂₁'in aksine hücre yüzeyindeki veya ekstrasellüler matriksteki proteoglikanlara ve heparine bağlanan formdur. VEGF₁₈₉ heparin ve heparan sülfat proteoglikanına bağlanmayı tetikler ve artırır (108).

VEGF-B, başlangıçta VEGF-A ile %23'ü homolog olan bir sinyal peptidinin bölünmesinden sonra, 186 amino asitli bir protein olarak oluşur. Sonra, ekson-6'da oluşan bir alternatif splicing ile tamamen farklı terminal COOH- grupları içeren 167 amino asitli bir proteine dönüşür (111, 112). VEGF-B, vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR-1)'e bağlanarak monositlerin aktivasyonu ve farklılaşmalarında rol alır (114).

VEGF-C, VEGF-benzeri protein olarak da bilinir. VEGF-A ile %16'sı benzeyen 388 amino asitten oluşmuştur (111). Lenfatik damarların oluşmasında (lenfanjiogenez) rol oynamaktadır. VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanarak vasküler ve lenfatik endotelial hücrelerde mitojenik etki yapar (110,114). Yapılan bir deneyde, transjenik farelerin derisinde VEGF-C'nin fazla salgılanmasının endotel hücre proliferasyonuna ve lenfatik damarlarda genişlemeye neden olduğu, bununla beraber vasküler doku oluşmadığı rapor edilmiştir (115). VEGF-C'nin Kaposi sarkomunda önemli oranda rol aldığı görülmüştür (116).

VEGF-D, 334 amino asitten oluşan ve VEGF-A'ya %31 oranında aynı amino asitler içeren bir proteindir (117). C-terminal uçlarında zengin sistein domainleri

içerir. Bu da VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanarak VEGF-C ile benzer işlevler yapar (111,114).

VEGF-E, VEGF-A ile amino asit dizilimi %25 oranında aynı olan bir polipeptittir. Güçlü bir mitojen ve permeabilite artırıcı faktördür. VEGFR-1'e bağlanmayı başaramaz ama VEGFR-2'ye seçici olarak bağlanarak etkisini gösterir (114).

PIGF, VEGF ailesinin tanımlanan ilk üyesidir. Sinyal peptitlerinin bölünmesi sırasında önce 131 amino asite sahiptir. Daha sonra yeni amino asitlerin eklenmesiyle VEGF-A ile %37 oranında benzeşen ve 152 amino asit içeren son şekli oluşur (111). VEGF-B gibi VEGFR-1'e bağlanarak etki gösterir (114).

2.3.3. VEGF Sentezi

Endotel hücreleri için önemli bir mitojen olan ve migrasyon etkisine sahip bu faktör, fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum folliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu artırırken, ovulasyondan sonra bu salgılama görevini korpus luteum üstlenir. Erken implantasyon döneminde embriyo trofoblastlarınca salgılanır (118). Embriyolojik gelişimin ilk dönemlerinin sonuna doğru VEGF biraz azalırken, organogenez döneminde oldukça yükselir. Yine VEGF yetişkinde akciğer alveolar hücrelerde, böbrek glomerüllerinde, proksimal tübüllerde ve düşük seviyede de olsa karaciğer hepatositleri ve beyinde gösterilmiştir (119).

VEGF mRNA'sının transkripsiyonu; trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB (PDGF-BB), keratinosit büyüme faktörü (FGF-7), epidermal büyüme faktörü (EGF), tümör nekrosis faktör- α (TNF- α), transforming büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) ve interlökin- β 1 gibi çeşitli faktörler tarafından başlatılır. Böylece bu maddelerin mitojenik olmadığı, VEGF salgılanmasına yol açarak mitojeniteyi arttırdıkları gösterilmiştir (108).

Ayrıca protein büyüme faktörlerinin haricinde, forbol esterleri ve prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi bazı küçük mediatörlerin de VEGF ekspresyonunu düzenledikleri görülmüştür (120).

Hipoksi, belki de, VEGF ve reseptörlerinin yapımını indükleyerek anjiogenezi başlatan en etkili stimuluslardan biridir. Yine tıkanmış kalp damarlarına

bağlı gelişen hipoksi sonrasında da VEGF ekspresyonu artmaktadır. Hipoksinin VEGF’i artırma mekanizmasının sadece bir kısmı çözülebilmiştir. VEGF yapımı hipoksi tarafından tetiklenirken, CO tarafından da inhibe edilmektedir. Hipoksinin yanında azalan pH ve sitokinler ile de VEGF ekspresyonu artmaktadır (105,121).

Kan retina bariyeri yıkılması olarak tanımlanan retina damarlarının mikroskopik hasarı ve IL6 ve VEGF gibi geçirgenliği arttıran faktörlerin artmasıyla ilişkilidir (122).

2.4. İnterlökin-6 (IL-6)

VEGF, b-FGF, İnsülin benzeri büyüme faktörü, ve IL-6 gibi bir çok sitokin ve büyüme faktörü DRP'nin patogenezinde rol almaktadır. VEGF Diabetik retinopatinin progresyonunda ana rolü oynar (123-125) ancak Diyabetik Retinopatinin patogenezi sadece VEGF'in etkileri ile açıklanamaz.

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 (126-129).

DRP' de meydana gelen vasküler sızıntı, retina damarlarındaki mikroskopik hasar VEGF ve IL-6 gibi permeabilite arttırıcı faktörlere bağlıdır (130).

Daha önce yapılan bir çalışmada Transforming Growth Faktör beta (TGFb) ve IL-6 nın Diabetik Retinopati patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (131).

IL-6 mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblast ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilebilen yaklaşık 26 kD ağırlığında bir proteindir (132-134). IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositler üzerinedir. IL-6 fibrinojen hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör, α 1 antikimotripsin, α 2 makroglobülin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan bir çok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur. (132,134). Yani B lenfositlerin ayrışma sıralamasının geç dönemlerinde, B lenfositleri için büyüme faktörü olarak rol oynar (134). IL-6 B lenfositlerin immunglobülin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. IL-6 nın monositler tarafından sentezi IL-10 tarafından

baskılanır (133). Diyabetin vasküler komplikasyonlarına bağlı doku hasarı, endotel, makrofaj gibi hasar bölgesindeki hücrelerden IL-6 ve diğer sitokinlerin salınımına yol açarak karaciğerden akut faz yanıtına sebep olması ve diyabetik sürecin tüm vücuttaki sitokinlerinin 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 (135).

IL-6 anterior üveitte (136-140) ve proliferatif vitreoretinopatide (141-143) multifonksiyonel bir sitokin ve major bir mediatördür.

IL-6 fibroblast,makrofaj,epidermal hücreler,sinoviyal hücreler,vasküler düz kas hücreleri ve vasküler endotelyal hücreler gibi çeşitli hücrelerden salınır. IL-6' nın gözdeki kaynakları retina pigment epitel hücreleri, kornea endotel hücreleri keratositler, iris ve siliyer cisimdir (144-148).

IL-6' nın hiperglisemi ve DRP ile ilişkili olduğu daha önce rapor edilmiştir. (149). Ayrıca IL-6' nın VEGF aktivitesi üzerinden anjiogenez üzerine indirekt etkileri vardır (150).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada Eylül 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde epiretinal membran (ERM), vitreomakuler traksiyon (VMT) tanıları ile pars plana vitrektomi uygulanan 37 hastanın 37 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların bir kısmına katarakt nedeni ile pars plana vitrektomi ile beraber fako emülsifikasyon cerrahisi yapılması planlandı.

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 19.11.2009 tarih ve PR-09-10-15-22 sayılı etik kurul kararı ile onaylandı.

Traksiyonel retina dekolmanı (TRD), preretinal-intravitreal ve ön kamara hemorajisi olan hastalar, optik disk neovaskülarizasyonu, retina neovaskülarizasyonu, iris neovaskülarizasyonu olan hastalar, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, üveit, glokom gibi hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Son 6 ay içerisinde çalışmaya alacağımız gözde intravitreal veya ön kamara içerisine vasküler endotelial growth faktör antagonistleri (bevacizumab (Avastin), pegaptanib sodyum (macugen), ranibizumab (Lucentis)) yapılmış olan hastalar veya herhangi bir nedenden dolayı intravitreal veya ön kamara içerisine steroid enjeksiyonu yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alacağımız gözde daha önce arka kapsül açılması gibi vitreus içi sitokin düzeylerinde değişikliğe neden olabileceğini düşündüğümüz komplike katarakt cerrahisi geçiren hastalar, herhangi bir nedenden dolayı klasik dekolman cerrahisi veya vitrektomi ameliyatı yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan 37 hastanın 12'si erkek, 25'i kadın olup ortalama yaşları $68,37 \pm 1,17$ (46-82) idi. Hastaların 23'ü tip 2 Diabetes mellitus (DM) hastasıydı. 14 hastada DM mevcut değildi. Bütün hastalara cerrahi yapılma nedeni anlatıldı, cerrahi öncesinde ve cerrahi sırasında alınan kan ve göz sıvısı örneklerinin bu çalışmada kullanılacağı anlatıldı, yazılı olarak onamları alındı.

Tüm katılımcı hastaların operasyondan önceki gün sistemik ve oftalmolojik anamnezleri kaydedildi. Detaylı oftalmolojik muayenelerinde düzeltilmiş görme keskinlikleri ETDRS ile ölçüldü. Göz içi basınçları proparakain hidroklorür %0,5 (Alcain göz damlası) ve florosein içeren göz damlası damlatıldıktan sonra Goldman aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Biyomikroskopik muayeneleri yapıldı. (Haag-

Streit 900, Bern) Hastaların gözlerine siklopentolat HCl %1 (Sikloplejin göz damlası), tropikamid %1 (Tropamid göz damlası), fenilefrin HCl %2,5 (Mydfrin göz damlası) damlatılarak midriyazis sağlandıktan sonra ve 78 D lens (Volk Double aspheric) kullanılarak fundus muayeneleri yapıldı. Diyabetik hastalarda mikrohemoraji (MH), mikroanevrizma (MA), intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA), sert eksuda (SE), yumuşak eksuda (YE), makula ödemi (MÖ), retinal neovaskülarizasyon (NV) gibi diyabetik retinopati (DRP) bulguları kaydedildi.

Her hastaya renkli fundus fotoğrafı çekildi. (TRC.50IX Retinal Camera, Topcon) Optik Koherens Tomografi (OCT/SLO OTI Toronto) kullanılarak ERM, VMT tanıları kesinleştirildi ve santral makula kalınlık ölçümü yapıldı.

Hastanın opere edileceği gün, operasyon öncesi en az 8 saatlik açlık sonrası alınan kan örnekleri steril tüplere konuldu. Alınan örnekler 30 dakika içinde 3000 devirde santirüj edilerek elde edilen serum örneği -80 santigrad dereceye dayanıklı tüplere konuldu ve hemen -80 santigrad derece de muhafaza edilecek olan soğutuculara gönderildi. Bu serum örnekleri biyokimyasal analiz yapılmaya kadar bu soğutucularda muhafaza edildi.

Hastanın opere edileceği gün 8 saatlik açlık sonrası alınan kan örnekleri steril tüplere konuldu. Açlık kan şekeri (AKŞ), HemoglobınA1C (HbA1c), düzeylerinin ölçülmesi için vakit kaybedilmeden en geç 30 dakika içinde biyokimyasal analize gönderildi.

Operasyon öncesi hastaların gözlerinde midriyazis sağlamak amacı ile siklopentolat HCl %1 (Sikloplejin göz damlası), tropikamid %1 (Tropamid göz damlası), fenilefrin HCl %2,5 (Mydfrin göz damlası) damlatıldı.

Lidokain HCl, epinefrin HCl (Jetokain amp), bupivacain hidroklorür (marcain flakon) kullanılarak yapılan retrobulber anestezi sonrasında hastaların gözlerine %50 distile su ile seyreltilmiş polividon iyot %10 (Batticon solüsyon) damlatıldı.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından biyokimyasal analiz için gerekli olan sıvı miktarının en az 100-150 mikron olduğu saptandı. Bunun için gerekli ortalama sıvı miktarı olan 0,10-0,15 ml operasyona başlanırken ön kamaraya herhangi bir lokal anestetik madde, kapsül boyası, dengeli tuz solüsyonu, sodyum hyalüronat yada başka bir madde verilmeden

önce steril bir PPD enjektörü yardımı ile ön kamaradan alındı ve hemen -80 santigrad dereceye dayanıklı tüplere konuldu. Pars plana vitrektomiye geçilirken, infüzyon açılmadan önce vitrektomi ucu yardımıyla yine en az 0,10-0,15 ml vitreus örneği alınarak -80 santigrad dereceye dayanıklı tüplere konuldu. Alınan ön kamara sıvısı ve vitreus örnekleri vakit kaybetmeden en geç 1 saat içinde -80 santigrad derece de muhafaza edilecek olan soğutuculara gönderildi. Biyokimyasal analiz yapılincaya kadar bu soğutucularda saklandı.

Tüm hastalarda operasyondan bir gün sonra görme keskinliği bakıldı, biyomikroskopik muayene yapılarak ön segment ve fundus muayenelerini kapsayan oftalmolojik muayene yapıldı. Topikal tedavi (ofloksasin (Exocin göz damlası), dexametazon sodyum fosfat (Onadron göz damlası), siklopentolat HCL (sikloplejin göz damlası)) verilerek taburcu edilen hastalar bir hafta sonra, bir ay sonra ve üç ay sonra kontrole çağırıldı. Kontrole gelen hastalarda ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. OKT ile makular kalınlık ölçümü yapıldı.

Biyokimyasal analizin planlandığı gün serum, ön kamara sıvısı, vitreus örnekleri +4 santigrad derecede çözülmeye bırakıldı. ELISA kit prospektusundaki çalışma prosedürüne göre basamak basamak örneklerde VEGF-A ve IL-6 çalışıldı. VEGF A konsantrasyonları, Human VEGF A (Bender Medsystems GmbH, vienna Biocenter 2, Austria, BMS277/2 CE and BMS 277/2 TENCE) ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay) test kitiyle kantitatif olarak belirlendi. IL-6 konsantrasyonları, Human IL-6 (Bender Medsystems GmbH, vienna Biocenter 2, Austria, BMS213/2 CE and BMS 213/2 TENCE) ELISA kitiyle kantitatif olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler SSPS (Statistical Package for Social Sciences) 13 paket programı ile yapıldı. Elde edilen verilerin önemliliğini belirlemede belirlemede tek yönlü varyans analizi, Kruskal Wallis varyans analizi, student t test, Pearson korelasyon analizi, spearman korelasyon analizi, mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilirken, $p > 0,05$ anlamsız kabul edildi.

4. BULGULAR

ERM, VMT gibi tanılarla pars plana vitrektomi planı ile cerrahiye aldığımız 37 hastanın 12'si erkek (E), 25'i kadın (K) olup tablo 1' de gösterildiği gibi ortalama yaşları $68,37 \pm 1,17$, diyabetik hastaların ortalama yaşları $66,21 \pm 1,49$, diyabetik olmayan hastaların ortalama yaşları ise $71,92 \pm 1,53$ idi. Tablo 2' de gösterildiği gibi 23 diyabetik hastanın 6'sı erkek, 17'si kadındı, diyabetik olmayan 14 hastanın ise 6'sı erkek, 8'i kadındı. Diyabet olma süreleri ortalama $16,39 \pm 1,43$ idi.

Tablo 1. Diyabetik olan ve olmayan hastaların yaş dağılımları

	Kişi sayısı	Yaş
Diyabetik hastalar	23	$66,21 \pm 1,49$
Kontrol	14	$71,92 \pm 1,53$
Toplam	37	$68,37 \pm 1,17$

Tablo 2. Hastaların cinsiyetlerine göre DM hastası olup olmamaları açısından dağılımı

	Erkek	Kadın	Toplam
DM'li hastalar	6 (%19)	17 (%74)	23
DM'si olmayan hastalar(Kontrol)	6 (%43)	8 (%57)	14
Toplam	12 (%32)	25 (%68)	37

İlk aşamada hastalar diyabetik grup ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup arasındaki serum, ön kamara sıvısı, vitreus örneklerinde VEGF konsantrasyonları karşılaştırıldı. Tablo 3' de görüldüğü üzere diyabetik grupta serum VEGF konsantrasyonu ortalaması $57,00 \pm 3,29$ pg/ml idi, kontrol grubunda ise serum VEGF konsantrasyonu ortalaması $34,71 \pm 1,99$ pg/ml idi ve diyabetik gruptaki serum VEGF düzeylerinin kontrol grubu serum VEGF düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Diyabetik grupta ön kamara sıvısı VEGF konsantrasyonu ortalaması $396,04 \pm 42,35$ pg/ml idi, kontrol grubunda ise ön kamara sıvısı VEGF konsantrasyonu ortalaması $150,14 \pm 24,80$ pg/ml idi ve diyabetik gruptaki ön kamara sıvısı VEGF düzeylerinin kontrol grubu ön kamara sıvısı VEGF düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) Diyabetik

grupta vitreus VEGF konsantrasyonu ortalaması $321,86 \pm 85,44$ pg/ml idi, kontrol grubunda ise vitreus VEGF konsantrasyonu ortalaması $37,14 \pm 7,97$ pg/ml idi ve diyabetik gruptaki vitreus VEGF düzeylerinin kontrol grubu vitreus VEGF düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$)

Tablo 3. Serum, ön kamara sıvısı ve vitreusta VEGF konsantrasyonları

	Serum (pg/ml)	Ön kamara sıvısı (pg/ml)	Vitreus (pg/ml)
Diyabetik hastalar	$57,00 \pm 3,29$	$396,04 \pm 42,35$	$321,86 \pm 85,44$
Kontrol	$34,71 \pm 1,99$	$150,14 \pm 24,80$	$37,14 \pm 7,97$
t	4,94	4,25	2,58
p	<0,001	<0,001	<0,05

Diyabetik grup ile kontrol grubunda serum, ön kamara sıvısı, vitreus örneklerinde IL-6 konsantrasyonları karşılaştırıldı. Tablo 4' de görüldüğü üzere diyabetik grupta serum IL-6 konsantrasyonu ortalaması $9,09 \pm 2,05$ pg/ml idi, kontrol grubunda ise serum IL-6 konsantrasyonu ortalaması $7,29 \pm 0,65$ pg/ml idi ve diyabetik gruptaki serum IL-6 düzeyleri kontrol grubu serum IL-6 düzeylerine göre daha yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Diyabetik grupta ön kamara sıvısı IL-6 konsantrasyonu ortalaması $330,86 \pm 38,11$ pg/ml idi, kontrol grubunda ise ön kamara sıvısı IL-6 konsantrasyonu ortalaması $111,71 \pm 42,91$ pg/ml idi ve diyabetik gruptaki ön kamara sıvısı IL-6 düzeylerinin kontrol grubu ön kamara sıvısı IL-6 düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Diyabetik grupta vitreus IL-6 konsantrasyonu ortalaması $165,56 \pm 28,41$ pg/ml idi, kontrol grubunda ise vitreus IL-6 konsantrasyonu ortalaması $38,64 \pm 10,40$ pg/ml idi ve diyabetik gruptaki vitreus IL-6 düzeylerinin kontrol grubu vitreus IL-6 düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Tablo 4. Serum, ön kamara sıvısı ve vitreusta IL-6 konsantrasyonları

	Serum (pg/ml)	Ön kamara sıvısı (pg/ml)	Vitreus (pg/ml)
Diyabetik hastalar	9,09±2,05	330,86±38,11	165,56±28,41
Kontrol	7,29±0,65	111,71±42,91	38,64±10,40
t	0,66	3,7	4,2
p	>0,05	<0,001	<0,001

Diyabetik hastalarda, serum, ön kamara sıvısı ve vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri açısından farklı kompartmanlar arasındaki korelasyon durumu tablo 5 de değerlendirildi. Serum ve ön kamara sıvısı arasında VEGF açısından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$), aynı şekilde IL-6 için de korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Serum ve vitreus arasında VEGF açısından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$), aynı şekilde IL-6 içinde korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Ön kamara sıvısı ve vitreus arasında VEGF açısından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu. ($p<0,05$), aynı şekilde IL-6 içinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu ($p<0,05$).

Tablo 5. Diyabetiklerde serum, ön kamara, vitreus da VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında korelasyon değerlendirilmesi

Diyabetik hastalar	VEGF	IL-6
Serum-Ön kamara sıvısı arasında korelasyon	r=0,02 p>0,05	r=0,14 p>0,05
Serum-Vitreus arasında korelasyon	r=0,08 p>0,05	r=0,26 p>0,05
Ön kamara sıvısı-Vitreus arasında korelasyon	r=0,42 p<0,05	r=0,42 p<0,05

Diyabetik hastalar fundus muayene bulgularına göre iki gruba ayrıldı. Tablo 6' da gösterildiği gibi grup 1; DRP bulguları olmayan ya da başlangıç DRP bulguları içeren 3 kadın 3 erkek toplam 6 hastadan oluştu ve ortalama diyabet olma süreleri 10,83±3,06 yıl idi. Grup 2; proliferatif retinopati bulguları nedeni ile daha önce

panretinal fotokoagülasyon yapılmış olan 14 kadın 3 erkek toplam 17 hastadan oluştu ve ortalama diyabet olma süreleri $18,35 \pm 1,36$ yıl idi. Tablo 7' de herbir grubun yaş ortalaması gösterilmiştir. Grup 1' de yaş ortalaması $68,00 \pm 2,58$, grup 2' de yaş ortalaması $65,58 \pm 1,81$, kontrol grubunda $71,92 \pm 1,53$ idi.

Tablo 6. Hastaların cinsiyetlerine göre DM hastası olup olmamaları açısından dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
Grup 1	3 (%50)	3 (%50)	6
Grup 2	14 (%82)	3 (%18)	17
Kontrol	8 (%57)	6 (%43)	14
Toplam	25 (%67)	12 (%33)	37

Tablo 7. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubundaki hastaların yaş dağılımları

	Kişi sayısı	Yaş
Grup 1	6 (%16)	$68,00 \pm 2,58$ (57-75)
Grup 2	17 (%46)	$65,58 \pm 1,81$ (46-76)
Kontrol	14 (%38)	$71,92 \pm 1,53$ (65-82)
Toplam	37	$68,37 \pm 1,17$ (46-82)

Tablo 8' de grup 1, grup 2 ve kontrol grubu serum, ön kamara sıvısı ve vitreus VEGF düzeyleri görülmektedir. Buna göre grup 1' de serum VEGF konsantrasyonu ortalaması $62,33 \pm 3,87$ pg/ml (47-75), kontrol grubunda ise serum VEGF konsantrasyonu ortalaması $34,71 \pm 1,99$ pg/ml (19-48) idi ve grup 1' de ki serum VEGF düzeylerinin kontrol grubu serum VEGF düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Grup 2' de serum VEGF konsantrasyonu ortalaması $55,12 \pm 4,20$ pg/ml (27-81) idi ve grup 2 serum VEGF düzeylerinin kontrol grubu serum VEGF düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Grup 1 ile grup 2 serum VEGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 8' de görüldüğü üzere grup 1'de ön kamara sıvısı VEGF konsantrasyonu ortalaması $353,66 \pm 138,15$ pg/ml (98-1006) , kontrol grubunda ise ön kamara sıvısı VEGF konsantrasyonu ortalaması $150,14 \pm 24,80$ pg/ml (25-345) idi ve grup 1' de ki ön

kamara sıvısı VEGF düzeylerinin kontrol grubu ön kamara sıvısı VEGF düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Grup 2'de ön kamara sıvısı VEGF konsantrasyonu ortalaması $411,00\pm 34,33$ pg/ml (202-712) idi ve grup 2 ön kamara sıvısı VEGF düzeylerinin kontrol grubu ön kamara sıvısı VEGF düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Grup 1 ile grup 2 ön kamara sıvısı VEGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 8' de görüldüğü üzere grup 1' de vitreus VEGF konsantrasyonu ortalaması $156,66\pm 82,97$ pg/ml (27-534) idi, kontrol grubunda ise vitreus VEGF konsantrasyonu ortalaması $37,14\pm 7,97$ pg/ml (26-140) idi ve grup 1' de vitreus VEGF düzeylerinin kontrol grubu vitreus VEGF düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$) Grup 2 de vitreus VEGF konsantrasyonu ortalaması $380,17\pm 109,35$ pg/ml (30-1901) idi ve grup 2 vitreus VEGF düzeylerinin kontrol grubu vitreus VEGF düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Grup 1 ile grup 2 vitreus VEGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 8. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunda serum, ön kamara sıvısı ve vitreus da VEGF düzeyleri

	Serum (pg/ml)	Ön kamara sıvısı (pg/ml)	Vitreus (pg/ml)
Grup 1	62,33±3,87 (47-75)	353,66±138,15 (98-1006)	156,66±82,97 (27-534)
Grup 2	55,12±4,20 (27-81)	411,00±34,33 (202-712)	380,17±109,35 (30-1901)
Kontrol	34,71±1,99 (19-48)	150,14±24,80 (25-345)	37,14±7,97 (26-140)
p (grup1- kontrol)	<0,001	<0,001	<0,001
p (grup2- kontrol)	<0,001	<0,001	<0,001
p (grup 1- grup 2)	>0,05	>0,05	>0,05

Tablo 9' da grup 1, grup 2 ve kontrol grubu serum, ön kamara sıvısı, vitreus IL-6 düzeyleri görülmektedir. Buna göre grup 1' de serum IL-6 konsatrasyonu ortalaması $6,17 \pm 0,30$ pg/ml, kontrol grubunda ise serum IL-6 konsatrasyonu ortalaması $7,29 \pm 0,65$ pg/ml (6-13) idi ve grup 1' de ki serum IL-6 düzeyleri ile kontrol grubu serum IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Grup 2' de serum IL-6 konsatrasyonu ortalaması $10,12 \pm 2,75$ pg/ml (5-53) idi ve grup 2 serum IL-6 düzeyleri ile kontrol grubu serum IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Grup 1 ile grup 2 serum IL-6 konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 9' da görüldüğü üzere grup 1' de ön kamara sıvısı IL-6 konsatrasyonu ortalaması $375,66 \pm 43,04$ pg/ml (215-521), kontrol grubunda ise ön kamara sıvısı IL-6 konsatrasyonu ortalaması $111,71 \pm 42,91$ pg/ml (6-507) idi ve grup 1' de ki ön

kamara sıvısı IL-6 düzeylerinin kontrol grubu ön kamara sıvısı IL-6 düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup 2' de ön kamara sıvısı IL-6 konsantrasyonu ortalaması $315,05\pm 49,37$ pg/ml (202-521) idi ve grup 2 ön kamara sıvısı IL-6 düzeylerinin kontrol grubu ön kamara sıvısı IL-6 düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup 1 ile grup 2 ön kamara sıvısı IL-6 konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9' da görüldüğü üzere grup 1' de vitreus IL-6 konsantrasyonu ortalaması $147\pm 83,97$ pg/ml (13-488) idi, kontrol grubunda ise vitreus IL-6 konsantrasyonu ortalaması $38,64\pm 10,40$ pg/ml (26-140) idi ve grup 1' de vitreus IL-6 düzeylerinin kontrol grubu vitreus IL-6 düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Grup 2' de vitreus IL-6 konsantrasyonu ortalaması $171,82\pm 30,52$ pg/ml (62-469) idi, kontrol grubunda ise vitreus IL-6 konsantrasyonu ortalaması $38,64\pm 10,40$ pg/ml (26-140) idi ve grup 2' vitreus IL-6 düzeylerinin kontrol grubu vitreus IL-6 düzeylerine göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Grup 1 ile grup 2 vitreus IL-6 konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunda serum, ön kamara sıvısı ve vitreus da IL-6 düzeyleri

	Serum (pg/ml)	Ön kamara sıvısı (pg/ml)	Vitreus (pg/ml)
Grup 1	6,17±0,30 (5-7)	375,66±43,04 (215-521)	147±83,97 (13-488)
Grup 2	10,12±2,75 (5-53)	315,05±49,37 (202-521)	171,82±30,52 (62-469)
Kontrol	7,29±0,65 (6-13)	111,71±42,91 (6-507)	38,64±10,40 (26-140)
p (grup 1- kontrol grubu)	p>0,05	P<0,05	<0,001
p (grup 2- kontrol grubu)	p>0,05	P<0,05	<0,001
p (grup 1-grup 2)	p>0,05	P>0,05	>0,05

Tablo 10'da grup 1' deki hastalar HbA1c düzeylerine göre küçükten büyüğe doğru sıralanarak vitreus ve ön kamaradaki VEGF ve IL-6 düzeyleri değerlendirildi. HbA1c ile serum, ön kamara ve vitreusda ki VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Grup 1' deki hastaların HBA1C düzeylerine göre serum, ön kamara sıvısı, vitreustaki VEGF ve IL-6 düzeyleri

Grup 1	HBA1C (%)	Serum VEGF (pg/ml)	Ön kamara VEGF (pg/ml)	Vitreus VEGF (pg/ml)	Serum IL-6 (pg/ml)	Ön kamara IL-6 (pg/ml)	Vitreus IL-6 (pg/ml)
1	6,07	47	399	27	6	349	79
2	7,05	66	288	247	5	337	83
3	7,33	75	98	30	7	215	52
4	8,86	58	1006	534	6	521	488
5	9,13	68	637	441	6	223	88
6	11,15	67	118	31	6	376	13
HBA1C ile korelasyon		r=0,34 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,13 p>0,05	r=-0,64 p>0,05	r=0,27 p>0,05	r=0,06 p>0,05

Tablo 11' de grup 2' deki hastalar HBA1C düzeylerine göre küçükten büyüğe doğru sıralanarak serum, ön kamara sıvısı, vitreusta VEGF ve IL-6 düzeyleri değerlendirildi. HBA1C ile serum, ön kamara ve vitreusta ki VEGF ve IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Grup 2' deki hastaların HBA1C düzeylerine göre serum, ön kamara sıvısı, vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri

Grup 2	HBA1C (%)	Serum VEGF (pg/ml)	Ön kamara VEGF (pg/ml)	Vitreus VEGF (pg/ml)	Serum IL-6 (pg/ml)	Ön kamara IL-6 (pg/ml)	Vitreus IL-6 (pg/ml)
1	5,57	62	448	262	6	56	62
2	6,05	50	357	33	5	488	145
3	6,10	79	480	145	7	64	62
4	6,54	42	202	275	5	64	96
5	7,07	77	431	453	6	28	126
6	7,16	53	712	441	6	521	180
7	7,23	61	250	71	7	507	172
8	7,5	27	271	133	6	507	118
9	7,66	56	382	237	6	488	114
10	8,16	45	447	431	12	192	213
11	8,19	31	513	214	6	497	469
12	8,2	65	355	38	6	507	81
13	8,28	43	250	75	12	507	100
14	8,46	29	377	921	12	77	105
15	10,56	71	556	1901	12	201	184
16	11,06	81	357	433	53	497	339
17	15,45	58	212	30	6	439	439
HBA1C ile korelasyon		r=0,15 p>0,05	r=-0,20 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=0,31 p>0,05	r=0,33 p>0,05	r=0,66 p<0,05

Grup 1' de ortalama HBA1C düzeyi $7,94 \pm 0,73$ (6,07-11,15) idi, grup 2' de ortalama HBA1C düzeyi $8,30 \pm 0,57$ (5,57-15,45) idi ve grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 12' de grup 1' deki hastalar santral makular kalınlık ölçümlerine göre büyükten küçüğe doğru sıralanarak serum, ön kamara sıvısı, vitreustaki VEGF ve IL-6 düzeyleri değerlendirildi. Santral makula kalınlığı ile serum, ön kamara ve vitreusda ki VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($p > 0,05$).

Tablo 12. Grup 1' deki hastaların santral makula kalınlıklarına göre serum, ön kamara sıvısı, vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri

	Santral makular kalınlık (μm)	Serum VEGF (pg/ml)	Ön kamara VEGF (pg/ml)	Vitreus VEGF (pg/ml)	Serum IL-6 (pg/ml)	Ön kamara IL-6 (pg/ml)	Vitreus IL-6 (pg/ml)
1	243	47	399	27	6	349	79
2	434	58	1006	534	6	521	488
3	439	66	288	247	5	337	83
4	450	75	98	30	7	215	52
5	486	68	637	441	6	223	88
6	518	67	118	31	6	376	13
Santral makula kalınlığı ile korelasyon		$r=0,65$ $p > 0,05$	$r=-0,009$ $p > 0,05$	$r=0,25$ $p > 0,05$	$r=-0,33$ $p > 0,05$	$r=-0,23$ $p > 0,05$	$r=-0,05$ $p > 0,05$

Tablo 13' de grup 2' deki hastalar santral makula kalınlık ölçümlerine göre büyükten küçüğe doğru sıralanarak serum, ön kamara sıvısı, vitreustaki VEGF ve IL-6 düzeyleri değerlendirildi. Santral makula kalınlığı ile serum, ön kamara ve vitreusda ki VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($p > 0,05$).

Tablo 13. Grup 2' deki hastaların santral makula kalınlıklarına göre serum, ön kamara sıvısı,vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri

	Santral makula kalınlığı (µm)	Serum VEGF (pg/ml)	Ön kamara VEGF (pg/ml)	Vitreus VEGF (pg/ml)	Serum IL-6 (pg/ml)	Ön kamara IL-6 (pg/ml)	Vitreus IL-6 (pg/ml)
1	161	81	357	433	53	497	339
2	214	61	250	71	7	507	172
3	263	71	556	1901	12	201	184
4	306	79	480	145	7	64	62
5	316	31	513	214	6	497	469
6	512	56	382	237	6	488	114
7	515	43	250	75	12	507	100
8	527	50	357	33	5	488	145
9	536	65	355	38	6	507	81
10	550	29	377	921	12	77	105
11	573	77	431	453	6	28	126
12	602	53	712	441	6	521	180
13	630	62	448	262	6	56	62
14	699	27	271	133	6	507	118
15	813	42	202	275	5	64	96
16	852	58	212	30	6	439	439
17	925	45	447	431	12	192	213
Santral makula kalınlığı ile korelasyon		r=-0,43 p>0,05	r=-0,326 p>0,05	r=-0,32 p>0,05	r=-0,48 p>0,05	r=-0,14 p>0,05	r=-0,09 p>0,05

Tablo 14 de kontrol grubundaki hastalar santral makula kalınlık ölçümlerine göre büyükten küçüğe doğru sıralanarak serum, ön kamara sıvısı, vitreustaki VEGF ve IL-6 düzeyleri değerlendirildi. Santral makula kalınlığı ile serum, ön kamara ve

vitreusda ki VEGF ve IL-6 düzeyleri arsından istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı. ($p>0,05$)

Tablo 14. Kontrol grubundaki hastaların santral makula kalınlıklarına göre serum, ön kamara sıvısı,vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri

	Santral makula kalınlığı (μm)	Serum VEGF (pg/ml)	Ön kamara VEGF (pg/ml)	Vitreus VEGF (pg/ml)	Serum IL-6 (pg/ml)	Ön kamara IL-6 (pg/ml)	Vitreus IL-6 (pg/ml)
1	335	46	145	26	6	28	7
2	410	48	25	140	6	12	124
3	418	29	31	34	6	297	107
4	444	29	246	40	7	74	45
5	457	33	100	28	7	6	15
6	490	36	181	30	6	382	13
7	505	35	214	30	7	15	16
8	513	32	108	27	6	29	14
9	546	42	345	27	13	25	7
10	548	37	145	28	6	66	13
11	559	34	227	28	7	28	28
12	614	19	206	27	6	507	74
13	641	29	34	27	13	26	13
14	713	37	95	28	6	69	65
Santral makula kalınlığı ile korelasyon		$r=-0,40$ $p>0,05$	$r=0,80$ $p>0,05$	$r=-0,33$ $p>0,05$	$r=0,31$ $p>0,05$	$r=0,10$ $p>0,05$	$r=-0,96$ $p>0,05$

Tablo 15' de grup 1,grup 2 ve kontrol grubunda santral makula kalınlıkları gösterilmektedir. Buna göre grup 1'de santral makula kalınlığı $383,00\pm 50,53$ (214-518), kontrol grubunda santral makula kalınlığı $513,79\pm 26,81$ (335-713) idi ve grup 1 ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) Grup 2' de santral makula kalınlığı $545,06\pm 50,28$ (161-925) idi ve grup 2 ile kontrol grubu

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 15. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunda santral makula kalınlıkları

	Santral makula kalınlığı (μm)
Grup 1	383,00 \pm 50,53 (214-518)
Grup 2	545,06 \pm 50,28 (161-925)
Kontrol	513,79 \pm 26,81(335-713)
p (Grup1-kontrol)	$p>0,05$
p (Grup 2-kontrol)	$p>0,05$
p (Grup 1-grup 2)	$p>0,05$

5. TARTIŞMA

Gelişmiş toplumlarda bir yandan diyabetin görülme oranının giderek artması diğer yandan da diğer modern tedavi yöntemleriyle diyabetlilerde yaşam süresinin uzatılması DRP ve buna paralel olarak da diyabetik makulapati görülme sıklığını arttıran en önemli faktördür (151). Metabolik kontrol, kan glukoz düzeyi ve glukolize hemoglobin düzeyi DRP'nin başlaması ve progresyonunda önemlidir ancak DRP patogenezi hala açık değildir (152). Normal fundus görünümüne sahip hastalarda diyabetin erken safhalarından itibaren kan-retina bariyerinde kırılma görülür (153,154). VEGF vasküler geçirgenliği artırır ve DRP deki kan-retina bariyerindeki kırılma için ana faktördür (155-156). Diyabetik hastalarda meydana gelen retinal neovaskülarizasyon oluşumundaki asıl olay retinadan VEGF salınımıdır (157-159). VEGF konsantrasyonu aktif proliferatif DRP'li hastalarda hem vitreusda hem de ön kamara sıvısında yükselmiştir (160-164). Bu bize VEGF'in proliferatif ve non-proliferatif retinopatide de patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. IL-6 vitreus düzeylerinin aktif proliferatif DRP'de inaktif proliferatif DRP'ye göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (165,166). Vitreustaki IL-6 konsantrasyonu proliferatif vitreoretinopatide de yükselmiştir (167-168). IL-6'nın ayrıca VEGF salınımını arttırıcı etkisi vardır (169). Bu durum bize IL-6'nın VEGF'in kan-retina bariyeri ve/veya kan-aköz bariyerindeki kırılmanın oluşmasındaki etkilesini arttırdığını düşündürmektedir.

Anjiogenezis çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından direkt ve indirekt olarak uyarılan bir olaydır (170-171). VEGF vasküler endotel hücreler için spesifik bir mitojendir ve anjiogenezisin patogenezinde ana rol oynar (172-175). IL-6 aktif anjiogenezisin olduğu dokularda yükselmiştir ancak IL-6 endotel hücrelerinde anjiogenezisi uyarmamaktadır (176). Cohen ve ark. IL-6'nın VEGF salınımını arttırarak indirekt olarak anjiogenezisi uyurabileceğini bildirmişlerdir (169). Bu çalışma bize IL-6'nın indirekt olarak proliferatif DRP de anjiogenezisi uyurabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda serum, ön kamara sıvısı ve vitreus örneklerini analiz edildi. Bunun nedenlerinden birisi plazma, ön kamara ve vitreus gibi 3 ayrı kompartmanda sitokinler arasındaki ilişkileri anlayabilmektir. Ayrıca ön kamara

sitokin düzeylerinin ne kadar vitreus sitokin düzeylerini yansıttığı konusunda bilgi sahibi olmak amaçlandı.

Çalışmaya aldığımız diyabetik hastaların DRP evreleri diffüz bir dağılım göstermiyordu. Az sayıda hastada ya hiç DRP bulgusu yoktu ya da başlangıç bulgularına sahipti. Diğer hastalara proliferatif DRP nedeni ile fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştı. Takiplerde hastalar ERM, VMT gibi tanılarında dolayı pars plana vitrektomi endikasyonu konulduktan sonra cerrahiye alındılar.

Hastaları değerlendirirken öncelikli olarak diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Diyabetik grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik grupta serum, ön kamara sıvısı ve vitreus VEGF ve IL-6 düzeylerindeki yükseklik üç kompartmanda da istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Daha önce yapılan çalışmalarda serum VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında büyük farklılıklar saptanmıştır. Mysliwiec ve ark. nın (177) yaptığı çalışmada serum VEGF ve IL-6 değerleri bu konuda yapılan diğer çalışmalarda ve bizim çalışmamızda saptanan serum VEGF ve IL-6 düzeylerine göre oldukça yüksek saptanmıştır. Burdan da anlaşılacağı gibi serum VEGF ve IL-6 düzeyleri geniş bir yelpaze oluşturabilmektedir.

Bizim çalışmamızda serum VEGF ve IL-6 değerleri ön kamara sıvısı ve vitreus VEGF ve IL-6 düzeylerine göre daha düşük saptanmıştır. Bu sonuç bu konuda yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. (178-182)

Çalışmamızda diyabetik hastalarda ön kamara sıvısındaki VEGF düzeyi ile vitreus VEGF düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Yine aynı şekilde ön kamara sıvısındaki IL-6 düzeyi ile vitreus IL-6 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca hem VEGF, hemde IL-6 için ön kamara sıvısı düzeyleri vitreustan daha yüksekti. Ön kamara sıvısı ve vitreus sıvısı arasındaki bu korelasyon daha önceden yapılan bazı çalışmalarda da vardı (178-180). Çalışmamızda VEGF ve IL-6 düzeyleri için serum-ön kamara ve serum-vitreus arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Vücutta bir çok fonksiyonda rol alan VEGF ve IL-6 nın serumda bir çok değişkenden etkilenebilmesi serum VEGF ve IL-6 düzeylerinin ön kamara sıvısı ve vitreus düzeyleri ile korele olmamasını açıklayabilir.

Funatsu ve ark.'nın (178) yaptığı bir çalışmaya 34 hastanın 44 gözü katılmıştır ve hastalar diyabetik olan ve diyabetik olmayan şeklinde 2 gruba bölünmüştür. Tüm hastalardan ön kamara sıvısı ve plazma örneği alınarak VEGF ve IL-6 düzeylerine bakılmıştır. Diyabetik hastalarda ön kamara sıvısında VEGF düzeyi $215,0 \pm 246,8$ pg/ml, ön kamara sıvısında IL-6 düzeyi $69,3 \pm 85,1$ pg/ml olarak saptanmıştır ve diyabetik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. VEGF ve IL-6'nın ön kamara sıvısındaki değerleri diyabetin şiddeti ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. Ön kamara sıvısındaki VEGF düzeyleri ön kamara IL-6 düzeyleri ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. VEGF ve IL-6'nın ön kamara sıvısı değerleri plazma değerlerine göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla uyumludur.

Diyabetik hastalarımız daha öncede açıkladığımız nedenlerden dolayı diffüz bir dağılımda değildi. Diyabetik hasta grubunu DRP bulgusu olmayan ya da belli belirsiz DRP bulguları olanlar (grup 1) ve proliferatif DRP bulguları nedeni ile panretinal fotokoagülasyon yapılmış hastalar (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'deki serum, ön kamara sıvısı, vitreustaki VEGF ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı, ancak grup 1, grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Grup 2'deki serum ön kamara sıvısı ve vitreustaki VEGF ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı.

Funatsu ve ark.'nın (179) 36 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastalar aktif olmayan PDR ve aktif PDR olanlar şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Tüm hastalardan plazma, ön kamara sıvısı ve vitreus örneği alınmış ve VEGF ve IL-6 düzeyleri araştırılmıştır. Aktif PDR'li hastaların oluşturduğu grup ta ön kamara sıvısı VEGF düzeyi ile vitreus VEGF düzeyi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Aktif PDR'li hastaların oluşturduğu grup ta ön kamara sıvısı IL-6 düzeyi ile vitreus IL-6 düzeyi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ön kamara sıvısında ve vitreus ta VEGF düzeylerinin DRP'nin şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yine ön kamara sıvısında ve vitreus da IL-6 düzeylerinin DRP'nin şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Aktif proliferatif DRP'li hastalardaki ön kamara sıvısı ve vitreusdaki VEGF ve IL-6 düzeylerinin aktif olmayan proliferatif DRP ye göre

anlamli olarak daha yuiksek olduğu belirlenmiŒtir. HbA1c dizeyleri ile vitreus VEGF ve IL-6 dizeyleri arasinda korelasyon olmadığı grlmŒtr.

Funatsu ve ark.'nın (180) yaptđđı baŒka bir alıŒmada 75 hasta diyabetik makula ödemi olanlar (grup 1), diyabeti olanlar ancak DRP' si olmayanlar (grup 2), diyabeti olmayanlar (kontrol) Œeklinde 3 gruba ayırmıŒtır. Grup 1' deki vitreus VEGF ve IL-6 dizeyleri kontrol grubu ve grup 2 ile karŒılaŒtırıldıđında daha yuiksek bulunmuŒtur. Ayrıca diyabetik makula ödemi olan hastalarda vitreusda VEGF ve IL-6 dizeyleri arasinda korelasyon olduğunu gstermiŒtir. alıŒmada vitreus VEGF ve IL-6 dizeyelerinin diyabetik retinopatinin Œiddeti ile arasinda korelasyon olduğunu gstermiŒtir. Diyabetik retinopati hastalarda vitreus VEGF ve IL-6 dizeyinin plazmaya göre belirgin olarak daha yuiksek olduğunu bildirmiŒtir.

Funatsu ve ark'. nın (180) yaptđđı bu alıŒmada bizim alıŒmamıza benzer Œekilde diyabetik hastalar DMÖ olanlar ve DRP' si olmayan diyabetik hastalar Œeklinde ikiye ayrılmıŒtı ve vitreus VEGF ve IL-6 arasinda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuŒtur. Bizim alıŒmamızda ise DRP' nin ileri bulguları nedeni ile PRPC yapılmıŒ olan hastaların oluŒturduđu grup ile DRP bulgularının olmadığı yada baŒlangı DRP bulguları olan hastaların oluŒturduđu grup arasinda farkın olmaması lazer tedavisinin etkinliği aısından önemli görünmektedir.

alıŒmamızda grup 1 ve grup 2 arasinda HBA1C arasinda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Amalarımızdan birisi de diyabetik hastalardaki kan glukoz konsantrasyonunun serum, ön kamara sıvısı,vitreus VEGF ve IL-6 dizeyelerine etkisini değerlendirmekti. Bunu anlamak iin grup 1 ve grup 2' deki hastalar HBA1C ile serum VEGF, n kamara VEGF, vitreus VEGF, serum IL-6, n kamara IL-6, vitreus IL-6 dizeyelerini karŒılaŒtırıldı ancak korelasyon saptanmadı.

Mysliwiec ve ark.'nın (177) yaptđđı bir alıŒmada tip 1 DM' si olan 202 ocuktan oluŒan bir grupla alıŒmaya dahil edilmiŒtir. Hastalar DRP' si olan ve olmayan Œeklinde iki gruba ayrılmıŒtır ve tüm hastalarda serumda VEGF, IL-6, hemoglobin A1C değerleri araŒtırılmıŒtır. Serumda VEGF, IL-6 ve HBA1C dizeyelerinin, DRP bulguları olan grupta olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yuiksek değerler bulunmuŒtur.

alıŒmamızda grup 1 ile grup 2 arasinda HBA1C aısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1' de HBA1C dizeyleri ile serum, ön kamara

sıvısı, vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında korelasyon olmamasının nedeni bu gruptaki hasta sayısının yeterli olmamasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz . Grup 2' de HBA1C ile vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında korelasyon olmamasının nedeni belki de grup 2' deki hastaların tamamına panretinal koagülasyon yapılmış olması ve bundan dolayı retinada HBA1C artışına cevap olarak VEGF ve IL-6 salgılayan hücre sayısının azalmış olmasıydı.

Çalışmamızda hastaları diyabetik hastalar ve diyabetik olmayanlar şeklinde gruplara ayırdığımızda diyabetik gruptaki santral makula kalınlık ortalaması $502,78 \pm 41,72 \mu\text{m}$, diyabetik olmayan grupta ise $513,79 \pm 100,31 \mu\text{m}$ idi ve diyabetik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Diyabetik hastaları grup 1 ve grup 2 şeklinde incelediğimizde ise grup 1' de santral makula kalınlık ortalaması $383,0 \pm 50,534 \mu\text{m}$, grup 2' de $545,06 \mu\text{m}$ idi ve grup 1-kontrol grubu arasında, grup 2-kontrol grubu arasında, grup 1-grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup 1 ve grup 2' deki hastaların santral makular kalınlıkları ile serum, ön kamara sıvısı, vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Hartnett ve ark. (181) 36 diyabetik hasta ile yaptığı bir çalışmada hastalar klinik anlamlı makula ödemi olmayan ve olan şeklinde iki gruba ayrılmış ve tüm hastalardan ön kamara sıvısı ve kan örneği alınmıştır. Klinik anlamlı makula ödemi olmayan grup ta kendi içinde DRP' nin şiddetine göre DRP olmayan grup, hafif nonPDR, orta nonPDR, ciddi nonPDR, PDR olan 4 ayrı gruba ayrılmıştır. Ön kamara sıvısındaki ortalama VEGF düzeylerine bakıldığında hafif nonPDR' den ileri nonPDR' ye doğru artış olduğu saptanmış ve bu artışın klinik anlamlı makula ödemi olan grupta en fazla olduğu görülmüştür. Klinik anlamlı diyabetik makula ödemine bakılmaksızın DRP' nin evrelerinin ciddiyeti artıkça ön kamara sıvısı VEGF düzeyindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ön kamara sıvısı VEGF konsantrasyonu ile klinik anlamlı makula ödemi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Serum VEGF düzeyi klinik anlamlı makula ödemi ile artmaya eğilimli gibi görülsede bu klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Funatsu ve ark.'nın (182) yaptığı çalışmada 54 diyabetik hastadan plazma ve ön kamara sıvısı örneklerinde VEGF ve IL-6 düzeylerine ölçülmüştür. VEGF' in ön kamara sıvısında ki düzeyi $137,8 \pm 89,6 \text{ pg/ml}$, serum düzeyi $46,0 \pm 38,6 \text{ pg/ml}$ olarak

saptanmış ve ön kamara düzeyinin serum düzeyine göre belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür. Ön kamara sıvısında VEGF düzeyi ile makular kalınlık arasında korelasyon olduğu görülmüştür. IL-6 ön kamara sıvısında ki düzeyi $54,6,8 \pm 38,4$ pg/ml, serum düzeyi $2,66 \pm 2,16$ pg/ml olarak saptanmış ve ön kamara düzeyinin serum düzeyine göre belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür. Ön kamara sıvısında IL-6 düzeyi ile makular kalınlık arasında korelasyon olduğu görülmüştür.

Öztürk ve ark.'nın (183) 154 kişi ile yaptığı çalışmada hastalar 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1 sağlıklı bireylerden, grup 2 diyabeti olan ancak DRP'si olan hastalardan, grup 3 nonproliferatif DRP'si olan hastalardan, grup 4 proliferatif DRP'si olan hastalardan oluşturulmuştur. Tüm hastalardan venöz kan örnekleri alınarak VEGF, IL-6, HBA1C düzeyleri ölçülmüş ve OCT ile santral makula kalınlıkları ölçülmüştür. Serum VEGF düzeyleri grup 1 de 98,2 pg/ml, grup 2 de 125,37 pg/ml, grup 3 de 153,07 pg/ml, grup 4 de 149,12 pg/ml olarak ölçülmüştür. Diyabetik gruplarda serum VEGF düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetiklerde ki VEGF düzeyi yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grup 1 ile grup 3 arasında ve grup 1 ile grup 4 arasında istatistiksel olarak anlam varken grup 3 ile grup 4 arasında istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır. Serum IL-6 düzeyi tüm gruplarda sıfır bulunmuştur. HBA1C düzeyleri grup 1' de $5,69 \pm 0,53$, grup 2' de $7,95 \pm 2,06\%$, grup 3' de $8,1 \pm 1,61$, grup 4' de $8,53 \pm 2,11$ olarak bulunmuştur. Gruplarda HBA1C' de ki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. HBA1C düzeyleri ile plazma VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Santral makular kalınlıklar grup 1' de 165,5 μ m, grup 2 202,5 μ , grup 3' de 318 μ m, grup 4' de 310 μ m olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlam saptanmıştır.

Hartnett ve ark. ile Funatsu ve ark.'nın yaptığı çalışmalar ön kamara sıvısı kullanılarak yapılmıştır ve çalışmaya dahil edilecek hastaları belirlemede daha fazla özgürlüğe sahip olunmuştur. Bizim çalışmamızda hasta grubumuz ERM, VMT gibi tanılar nedeni ile pars plana vitrektomi uygulanması planlanan hastalardan oluşmaktaydı. Bundan dolayı hastaların DRP şiddeti çok diffüz bir dağılıma sahip değildi. Ayrıca hastalarımızda ERM, VMT ye bağlı makula bölgesine uygulanan bir traksiyon mevcuttu. Bu traksiyonun da makula ödemi artırıcı etkisi vardı. Hartnett

ve ark. ile Funatsu ve ark.'nın yaptığı çalışmaların sonuçlarının aksine santral makula kalınlıkları ile ön kamara sıvısı, vitreus VEGF ve IL-6 düzeyleri arasında korelasyon olmamasını buna bağlıyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Diyabetik retinopatili hastalarda serumda, ön kamara sıvısında, vitreusda VEGF düzeyleri artmıştır. IL-6 düzeyleri ise serumda artış göstermezken ön kamara sıvısında ve vitreusta artmıştır.
2. Diyabetik hastalarda VEGF ve IL-6 düzeyleri ön kamara sıvısı ve vitreus arasında korelasyon göstermektedir. Ancak VEGF ve IL-6'nın serum-ön kamara ve serum-vitreus düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.
3. Ön kamara sıvısında VEGF ve IL-6 düzeyleri birbiri ile korelasyon gösteriyordu, aynı şekilde vitreusa VEGF ve IL-6 düzeyleri birbiri ile korelasyon gösteriyordu.
4. DRP bulguları bulunmayan ya da tek tük mikrohemoraji, tek tük mikroanevrizma gibi başlangıç DRP bulguları olan hastaların oluşturduğu grupta serum, ön kamara sıvısı, vitreustaki VEGF ve IL-6 düzeyleri diyabeti olmayanlara göre daha yüksekti. Aynı şekilde ileri DRP bulguları nedeni ile panretinal fotokoagülasyon yapılmış olan hastaların oluşturduğu grupta serum, ön kamara sıvısı, vitreusda VEGF ve IL-6 düzeyleri diyabeti olmayan hastalara göre daha yüksekti. Erken DRP bulguları olan grup ile ileri DRP bulguları olan gruplar karşılaştırıldığında ön kamara sıvısı ve vitreusda, VEGF ve IL-6 düzeyleri artmış olmakla beraber bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.
5. Diyabetik hastalarda hemoglobin A1C düzeylerindeki artış serum, ön kamara sıvısı ve vitreus da ki VEGF ve IL-6 düzeyleri ile korelasyon göstermiyordu.
6. Diyabetik hastalardaki santral makular kalınlık değerleri ile diyabetik olmayan hastalar arasında fark yoktu. Erken DRP bulguları olan hastalarda santral makula kalınlık değerleri ileri DRP bulguları olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Merime TJ. Diabetic retinopathy: A synthesis of perspectives. N Engl J Med 1990;322:978-83.
2. Flynn HW, Bressler SB, Brown GC, Meredith T, Regillo CD, Isernhagen RD. Diabetic Retinopathy. Basic and Clinical Science Course Section 12. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2000-2001. p.88-109.
3. Bayraktar Z. Diabetik retinopati epidemiyolojisi. 2. Baskı. İstanbul: Dilek Ofset; 2000. p.1-9.
4. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, Hori S. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol (2005) 243:3-8
5. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. Surv Ophthalmol. 2009;54:1–32.
6. Murphy CJ, Pollock RVS. The Eye. In: Anatomy of the dog. Third Edn. WB Sanders Co. Philadelphia 1993; 1009-57.
7. Tasman W, Jaeger EA, Rullo C, Montzka D, Zacierka MD. Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company, 1994.
8. Albert DM, Jakobiec FA. Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology. W.B. Saunders Company, 1994.
9. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, Second Edition. Mosby, St.Louis, USA, 2004.
10. Flynn HW, et. al. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004.
11. Williams PL, Warwick R. Gray's Anatomy. pp. 1163-1176, Churchill Livingstone, London, 1980.
12. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 34-35, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.

13. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 15-18, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
14. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based cohort. Neurology 1992;817-824.
15. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in general population of adults. Surv Ophthalmol 1980;24:335-610
16. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten years incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;12:1217-1228.
17. Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, et al. Baris/ Appleton,Lange. 1993:225-236.
18. Kador PF, Akagi Y, Terabayashi H et al. Prevention of pericyte ghost formation in retinal capillaries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. Arch Ophthalmol 1988;106:1099-1102.
19. Özkan S, Akar S. Diabetik Retinopati. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği, 2000:11-5.
20. [Naduk-Kik J](#), [Hrabec E](#). [The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of diabetes mellitus and progression of diabetes retinopathy]
21. Aiello LM: Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic Practice of Ophthalmology, WB. Saunders Company 1994:747-760 retinopathy and macular edema.N Albert and Jakobiec FA. ed. Principles
22. Guillermo A-U, Ariadna S-L. Diabetik Retinopati. Agarwal S, Agarwal Athiya, Apple D J, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar. Textbook of Ophthalmology. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. New Delhi 2002:2560-2580.

23. Sahel JA, Brini A, Albert D.M.; Pathology of the Retina and Vitreous. in Albert TM and Jakobiec FA ed. Principles and Practice of Ophthalmology, W.B. Saunders Company 1994; vol 4;2239-2280).
24. Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Br J Ophthalmol* 1963;47:521–38.
25. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. *Arch Ophthalmol* 1961;66:100–122
26. Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes* 1987;36:808–12.
27. Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1970;69:403–13.
28. De Venecia G, Davis M, Engerman R. Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy, I: histology and fluorescein angiography of microaneurysms. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1766–73.
29. Krupin T, Waltman SR, Szewczyk P, et al. Fluorometric studies on the blood retinal barrier in experimental animals. *Arch Ophthalmol* 1982;100:631–4.
30. Gillies MC, Su T, Stayt J, et al. Effect of high glucose on permeability of retinal capillary endothelium in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:635–41.
31. Gardner TW, Lieth E, Khin SA, et al. Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:24237.
32. Wallow IHL, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:447–60.
33. Viores SA, Niel EV, Swerdloff JL, et al. Electron microscopic immunocytochemical evidence for the mechanism of blood-retinal barrier breakdown in galactosemic rats. *Exp Eye Res* 1993;57:723–35.
34. Begg IS, Rootman J. Clinico-pathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. *Can J Ophthalmol* 1976;11:197-202.

35. Sigurdsson R, Begg IS. Organised macular plaques in exudative diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1980;64:392-97.
36. Bresnick G. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301– 17.
37. Tso, MOM, Cunha-Vaz, JGF, Shih CY, Jones CW. A clinico-pathological study of blood-retinal barrier in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:169.
38. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
39. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Patla M et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;103:1317-24
40. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *ArchOphthalmology*1985;103:1796-806
41. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1487–95.
42. DCCT Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102:647–
43. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes: incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995;102:1170–6.
44. Roy MS, Klein R. Macular edema and retinal hard exudates in African Americans with type I diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 251–9.
45. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, et al. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:170– 5.

46. Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:1261–5.
47. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079–84.
48. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, et al. Macular edema and pregnancy in insulin-independent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984;97:154–67.
49. Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:249–51.
50. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988;32:219–38.
51. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5–10.
52. Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1992;114: 448–56.
53. Dowler JGF, Sehmi KS, Hykin PG, et al. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:663–8.
54. Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, et al. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1967;16:1–10.
55. Karaçorlu SA, Diyabetik Makülopatide Klinik ve Tanı, *Ret-Vit*:2004;12:263-266
56. Vitale, S., Maguire, M.G., Murphy, R.P., et al: Clinically significant macular edema in type I diabetes incidence and risk factors *Ophthalmology*. 1995. Aug. 102 (8): 1170-6.
57. Chew E.Y., Klein M.L., Ferris, F.L., et al: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. ETDRS. Report no: 22. *Arch. Ophthalmol*. 1996. sep. 114 (9): 1079-84.

58. Davis D., Fisher MR., Gangnon RE., et al.: Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report 18. Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 1998. Feb. 39 (2): 233-52
59. Browning, DJ., Zhang Z., Benfield, J.M. and Scott, AO.: The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. Ophthalmology. 1997. Mar. 104 (3): 466-72.
60. Bayraktar MZ: Diyabetik Makula Ödemi ve Tedavisi, Eldem B, Aslan BS, Aydın P, Kasım R, Or M, Akata F, Fırat E, Barlas B.: Makula Hastalıkları, Ankara, Sahin Matbaa, 2001, 119-128
61. The ETDRS Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristics at baseline. Report no: 19 Arch. Ophthalmol. 1995 Sep. 13 (9): 1144-1455
62. Bresnick G.H.: Background diabetic retinopathy. Retina. 1994: 1277-1318. The Mosby Co. Toronto
63. Aiello LM, Covallareno J.D., Aiello L.P., et al.: Diabetic Retinopathy. Retina. Vitreous. Macula. 316-344. WB Saunders Co. 1999. Toronto.
64. Takagi H., Otani A, Kiryu J. et al.: New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. Ophthalmology, 1999. Feb. 106 (2): 249-56.
65. Chung May Y ong: Surgical Treatment for severe Diabetic Macular Edema with Massive Hard Exudates Retina: 2000, Vol. 20, Number 2: 121-5.
66. Pandergast, S.D., Hassan, T.S., Williams, et al.: Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. AMJ. Ophth. 2000. Aug. 130 (12): 175-86
67. Zewis, H., Abrams, G.W., Blumenkranz, M.S. et al.: Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. Ophthalmol. 1992, 99: 753-59.

68. Pendergast. S.D.: Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Curr. Opin.* 1998, 9: 71-75.
69. Hikichi, T., Fujio, N., Akiba, J., Azuma, Y., Takahashi, M. and Yoshida, A: Association between the short term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmol.* 1997. Mar. 104(3): 473-8.
70. Gandorfer, A, Messmer, E.M., Ulbig, at el.: Resolution of Diabetic Macular Edema After Surgical Removal of the Posterior Hyaloid and the Inner Limiting Membrane. *Retina.* 2000, vol. 20, Number 2: 126-133.
71. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:171-180.
72. Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer R. Inhibition of intraocular proliferation with intravitreal corticosteroid. *Am J Ophthalmol.* 1980;89:131-136
73. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R, at el.: The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 1982;93:415-417.
74. Jonas JB, Kreissig I, Soefker A, at el.: Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 1003;121:57-61.
75. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, at el.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
76. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, at el.: Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:27-33.
77. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, at el.: Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-772.
78. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, at el. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:247- 248.

79. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:782-783.
80. Perry HD, Nauheim JS, Cameron CD. Intravitreal injections by a Dermojet syringe. *Ann Ophthalmol.* 1977;9:737-740.
81. Hida T, Chandler D, Arena IE, Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:190-195.
82. Kivilcim M, Peyman GA, El-Dessouky ES, et al.: Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000;31:474-478.
83. Perry HT, Cohn BT, Nauheim IS. Accidental intraocular injection with Dermojet syringe. *Arch Dermatol.* 1977;113:1131.
84. Modarres M, Parvaresh MM, Peyman GA. Accidental subretinal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1998;29:935-938.
85. Moshfeghi DM: Complications of Intravitreal Steroids, *The Retina Debates* 2003, AAO Subspecialty day, 2003, 65-68
86. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-250.
87. Young S, Larkin G, Branley M, et al.: Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular edema in uveitis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2001;29:2-6.
88. Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1999;27:431-432.
89. Benhamou N, Massin P, Haouchine B, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:246-249.
90. Klein R, Klein BEK: Vision disorders in diabetes. In: *Diabetes in America*. 2nd ed. NIH Publication 95-1468. Bethesda MD: National Institute of Health; 1995:311-338.

91. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al.: Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. Forthcoming
92. Saatçi AO: Diabetik Makulopatiye Medikal Tedavi, *Ret-Vit*:2004:12: özel sayı,267- 270
93. Pearson PA: The steroid device: The CDS study. AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003; 14-15.
94. Ip MS. Fluocinolone implant for DME. 5th International Symposium on ocular therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004; 11 -14.
95. Julio HA The steroid device: The Oculex study. AAO Subspecialty,Day Anaheim, California, 2003; 14- 15.
96. Kupperman BD, Holler JA, Williams GA, et al.: A phase 2 randomized, multicenter, dose-ranging, controlled, parallel-group trial to assess the safety and efficacy of dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEXPS DDS, Posurdex) in the treatment of persistent macular edema. 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004; 11-14
97. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-57
98. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113:1706-12
99. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.e1-15
100. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). *Lancet* 1998; 21: 23-31.

101. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 :23-31.
102. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-713
103. Ferrara N. Role of VEGF in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C1358-66.
104. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407:242-8.
105. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004; 68:1017-21.
106. Shalaby R, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu X, Breitman ML, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature* 1995;376:62.
107. Zachary I. Molecules in focus VEGF. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30:1169-74.
108. Thomas KA. VEGF, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chemistry* 1996; 271:603-6.
109. Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 87:95-104.
110. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669-76.
111. Ortega N, L'faqihi F-E, Plouet J. Control of VEGF angiogenic activity by the extracellular matrix. *Biol Cell* 1998; 90:381-390.
112. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of VEGF. *Endocrine Reviews* 1997; 18:4-25.

113. Rosenstein JM, Krum JM. New roles for VEGF in nervous tissue-beyond blood vessels. *Exp Neurol* 2004; 187:246-53.
114. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:561-9.
115. Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, Meng X, Lakso M, Rauvala H, et al. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 1997; 276:1423-25.
116. Detmar M. Tumor angiogenesis. *J. Investig. Dermatol Symp Proc* 2000; 5:20-3.
117. Achen MG, Stacker SA. The VEGF family; proteins which guide the development of the vasculature. *Int Exp Path* 1998; 79:255-265.
118. Tamanini C, De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim* 2004; 39:206-16.
119. Monacci WT, Merrill MJ, Oldfield EF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. *Am J Physiol* 1993; 264:C995-C1002.
120. Harada S, Nagy JA, Sullivan KA, Thomas KA, Endo N, Rodan GA, et al. Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E2 and E1 in osteoblasts. *J Clin Invest* 1994; 93:2490-6.
121. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359:843-5.
122. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:1–32.
123. Elnér SG, Elnér VM, Jaffe GJ, et al. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 1995;14:1045–1053.
124. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843– 845

125. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538 – 1544.
126. Hernández C, Sequera RM, Fonollosa A, Carrasco E, Francisco G, Simo R. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2005;22:719–22.
127. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, Kishi S. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications.* 2001;15:257–9.
128. Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Sevinc A, Mehmet N, Savlı H. Comparison of serum NO, TNF- α , IL-1 β , sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye.* 2002;16:163–70.
129. Maier R, Weger M, Haller-Schober EM, El-Shabrawi Y, Wedrich A, Theisl A, Aigner R, Barth A, Haas A. Multiplex bead analysis of vitreous and serum concentrations of inflammatory and proangiogenic factors in diabetic patients. *Mol Vis.* 2008;14:637–43.
130. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:1–32
131. Ideta R, Yamashita H, Tanaka Y, et al. Roles of cytokines in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:700 –701.
132. Guner Đ, Ozmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin Tıp Bilimleri* 1997; 17:65 74.
133. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AL, eds. *Basic and Clinical Immunology* 1993; 11:571-611.
134. Kishimoto T. The biology interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1.
135. Mantovani A, Bussolino F, Dejana E: Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB J.* 1992; 6: 2591-2599

136. Murray PI, Hoekzema R, van Haren MAC, et al. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:917–920.
137. Hoekzema R, Murray PI, van Haren MAC, et al. Analysis of interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:88–95.
138. Hoekzema R, Verhagen C, van Haren M, Kijlstra A. Endotoxin-induced uveitis in the rat. The significance of intraocular interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:532–539.
139. Planck SR, Huang XN, Robertson JE, Rosenbaum JT. Cytokine mRNA levels in rat ocular tissues after systemic endotoxin treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:924–930.
140. DeVos AF, Klaren VNA, Kijlstra A. Expression of multiple cytokines and IL-1RA in the uvea and retina during endotoxin-induced uveitis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3873–3883.
141. Limb GA, Little BC, Meager A, et al. Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. *Eye* 1991;5:686–693.
142. Kauffmann DJH, vanMeurs JC, Mertens DAE, et al. Cytokines in vitreous humor: interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35: 900–906.
143. El-Asrar AMA, Van Damme J, Put W, et al. Monocyte chemotactic protein-1 in proliferative vitreoretinal disorders. *Am J Ophthalmol* 1997;123:599–606.
144. Elnor VM, Scales W, Elnor SG, et al. Interleukin-6 (IL-6) gene expression and secretion by cytokine-stimulated human retinal pigment epithelium cells. *Exp Eye Res* 1992;54:361–368.
145. Planck SR, Dang TT, Graves D, et al. Retinal pigment epithelium cells secrete interleukin-6 in response to interleukin-6 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:78–82.
146. Benson MT, Shepherd L, Rees RC, Rennie IG. Production of interleukin-6 by human retinal pigment epithelium in vitro and its regulation by other cytokines. *Curr Eye Res* 1992;11: 173–179.

147. Cubitt CL, Lausch RN, Oakes JE. Differences in interleukin- 6 gene expression between cultured human corneal epithelial cells and keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:330 –336.
148. Knisely TL, Grabbe S, Nazareno R, Granstein RD. Production of interleukin-6 and granulocyte-macrophage colonystimulating factor by murine iris and ciliary body explants.
149. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F. Glucosedependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocyte in vitro. *Diabetes* 1996; 45:954 –959.
150. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:736 –741.
151. Bayraktar MZ, Ergin MM, Or M, Subaşı M, Menteş J, Ozkan SS, Muftuoğlu G, Akar S. Diyabetik Makulopati ve Tedavisi. Diyabetik retinopati. Ozkan Ş, Akar S. İstanbul. Dilek Ofset. 2000:23-36.
152. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent DM. *N Engl J Med.* 1993;329:977–86.
153. Bresnick GH. Nonproliferative diabetic retinopathy. In:Ryan SJ, ed. *Retina St. Louis: Mosby, 1994;1277-1318.*
154. Kohner EM.Retinal ischemia .In Ryan SJ,ed. *Retina St. Louis: Mosby, 1994;1009-1018.*
155. Cunha- Vaz J. de Abreu JRF, Campos AJ Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br. J Ophthalmol* 1975;59;649-656
156. Cunha Vaz JG, Fonseca JR, Abreu JF, Ruas MA. A follow-up study by vitreous fluorophotometry of early retinal involment in diabetes. *Am J Ophthalmol* 1978;86:467-473

157. Murata T, Ishibashi T, Khalil A, et al. Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res* 1995;27:48-52
158. Murata T, Nakagawa K, Khalil A, et al. The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab Invest* 1996;74:819-825
159. Amin EH, Frank RN, Kennedy A, et al. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:36-47
160. Adamis AP, Miller JV, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with diabetic proliferative retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;118:445-450
161. Aiello LP, Avery RL, Arring PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl J Med* 1994;331:1480-1487
162. Maleceaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, et al. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1476-1482
163. Mathewvs MK, Merges C, McLeod DS, Litty GA. Vascular endothelial growth factor and vascular permeability changes in human diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2729-274
164. Clermont AC, Aiello LP, Mori F, et al. 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* 1997;124:433-446

165. El-Asrar AMA, Maimone D, Morse PH, et al. Cytokines in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1992;114:731-736
166. Elner SG, Elner VM, Jaffe GJ, et al. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 1995;14:1045-1053
167. Limb GA, Little BC, Meager A, et al. Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. *Eye* 1991;5:686-693
168. Kauffmann DJH, vanMeurs JC, Mertens DAE, et al. Cytokines in vitreous humor: interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:900-906
169. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, et al. Interleukin-6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:786-806
170. Ambati J, Chalam KV, Chawla DK, et al. Elevated gamma-aminobutyric acid, glutamate and vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1161-1166
171. Katsura Y, Okano T, Noritake M, et al. Hepatocyte growth factor in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy and other retinal disorders. *Diabetes care* 1998;21:1759-1763
172. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-985
173. Ferrara N, Henzel WJ, Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:451-458
174. Leung DW, Cachianes C, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-1309

175. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309-1312
176. Lotz M. Interleukin-6. A comprehensive review. *Cancer Treat Res* 1995;80:209-233
177. Myśliwiec M, Balcerska A, Zorena K, Myśliwska J, Lipowski P, Raczyńska K. The role of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*; Volume 79, issue 1, pages 141-146 (January 2008)
178. Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E, Kojima R, Hori S. Relationship between vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in diabetic retinopathy. *Retina*: volume 21, issue 5, pages 469-477 (October 2001)
179. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, Hori S. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (2005) 243:3-8
180. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*: volume 116, issue 1, pages 73-79 (January 2009)
181. Hartnett ME, Tinkham N, Paynter L, Geisen P, Rosenberg P, Koch G, Cohen KL. Aqueous vascular endothelial growth factor as a predictor of macular thickening following cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *American Journal of ophthalmology*: volume 148, issue 6, pages 895-901 (December 2009)
182. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *American Journal of ophthalmology*: volume 133, issue 1, pages 70-77 (January 2002)
183. Ozturk BT, Bozkurt B, Kerimoglu H, Okka M, Kamis U, Gunduz K. Effect of serum cytokines and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. *Molecular Vision* 2009; 15:1906-1914. (September 2009)

