



**T.C.**  
**YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RETİNOPATİSİ OLAN VE OLMAYAN DİABETES  
MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM VE AKÖZ  
HÜMÖR BDNF DÜZEYLERİNİN RETİNA SİNİR LİFİ  
TABAKASI VE GANGLİYON HÜCRE  
KOMPLEKSİYLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Ayşe Güzin TAŞLIPINAR UZEL**

**ANKARA-2017**

**T.C.  
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RETİNOPATİSİ OLAN VE OLMAYAN DİABETES  
MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM VE AKÖZ  
HÜMÖR BDNF DÜZEYLERİNİN RETİNA SİNİR LİFİ  
TABAKASI VE GANGLİYON HÜCRE  
KOMPLEKSİYLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Ayşe Güzin TAŞLIPINAR UZEL**

**Bu araştırma; Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Birimi tarafından 3561 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**ANKARA-2017**

**T.C.**  
**YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Retinopatisi Olan ve Olmayan Diabetes Mellituslu Hastalarda Serum ve Aköz Hümör BDNF Düzeylerinin Retina Sinir Lifi Tabakası Ve Gangliyon Hücre Kompleksiyle İlişkisi

Ayşe Güzin TAŞLIPINAR UZEL

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi

07.04.2017

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nagihan Uğurlu

**Jüri üyeleri**

Doç. Dr. Nurullah Çağıl

Doç. Dr. Nagihan Uğurlu

Doç. Dr. Özge Saraç

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Uzmanlık derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. Tarih (7-4-2017).

İmza

Ayşe Güzin TAŞLIPINAR UZEL

## TEŞEKKÜR

Yapmaktan onur ve gurur duyduğum hekimlik mesleğinde önemli bir basamak olan uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını doğru bir şekilde öğrenmenin ve etik kurallar çerçevesinde, en son bilimsel ve teknolojik gelişmelerin ışığında uygulayabilmenin bana emanet edilecek hastalarımaya faydalı olabilmem için zaruri olduğunun farkındalığı içinde;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bizi her konuda destekleyen ve her zaman daha iyisini yapmak için cesaretlendiren, hasta-hekim ilişkisinde karşılıklı desteğin, saygının ve güvenin önemini hastalara yaklaşımıyla bizlere anlatan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Nurullah Çağır'a, bir bilimsel çalışmayı ve projeyi yapmak hususunda öğrenmem gereken bütün basamaklarda yanımda olan, beni her konuda destekleyip cesaretlendiren, bana güvenen ve eğitimim boyunca ilminden yararlandığım, beraber çalışmaktan zevk aldığım değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Nagihan Uğurlu'ya, cerrahi becerimin gelişmesinde katkısı olan, uzmanlık eğitimimle ilgili konularda her zaman bizim yanımda olan ve tez numunelerimin toplanmasında benden yardımını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yasin Toklu'ya, oküloplastik cerrahi tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Sayın Doç. Dr. Emine Akçay'a, akademik çalışma yöntemi ve etiği konusunda bize önemli katkılarda bulunan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Özge Saraç'a, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Tamer Takmaz'a, şaşılık hastalarına yaklaşım ve cerrahisi konusunda üzerimde emeği olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fatma Yülek' e ve Sayın Op. Dr. Nihal Onursever' e, beni her konuda destekleyen değerli hocam Yard. Doç. Dr. Pınar Nalçacıoğlu'na, cerrahi, teorik ve akademik olarak üzerimde emeği olan diğer değerli hocalarıma ve uzmanlarımıza, beraber güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma, tezimin numunelerini toplamamda yardımlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca beraber zevkle çalıştığım kliniğimiz hemşire ve personellerine,

Her konuda desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan, başarma isteğimin sebebi olan, her şeyin en güzeline layık olan anneme, babama, abime ve ablama, sevgisi ve desteğiyle hayattaki bütün zorlukları aşabileceğime inandığım, hayatı paylaşmaktan mutluluk duyduğum eşime teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Güzin TAŞLIPINAR UZEL



# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Retina Embriyolojisi.....	2
2.2. Retina Anatomisi ve Histolojisi.....	4
2.2.1. Nörosensoryal Retina.....	4
2.2.2. Retina Pigment Epiteli .....	6
2.3. Retina Fizyolojisi.....	7
2.3.1. Retina Hücre Fonksiyonları .....	7
2.3.1.1. Nörosensoryal Retina Hücre Fonksiyonları.....	7
2.3.1.2. Retina Pigment Epiteli Fonksiyonları.....	10
2.3.2. Retinanın Dolaşımı .....	11
2.3.2.1. Koroidal Dolaşım.....	11
2.3.2.2. Retinal Dolaşım.....	12
2.3.2.3. Otoregülasyon .....	13
2.4. Diabetik Retinopatinin Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	14
2.5. Diabetik Retinopati Fizyopatolojisi.....	15
2.5.1. Moleküler Değişiklikler .....	15
2.5.2. Nöroretinadaki Hücresel Değişiklikler .....	16
2.5.2.1. Müller Hücre Aktivasyonu.....	16
2.5.2.2. Astrosit Kaybı ve Aktivasyonu .....	17

2.5.2.3.	Mikroglia Aktivasyonu .....	17
2.5.2.4.	Retinal Gangliyon Hücre Hasarı .....	17
2.5.3.	Vasküler Değişiklikler .....	19
2.5.3.1.	Kapillerlerde Fonksiyonel ve Yapısal Değişiklikler .....	19
2.5.3.2.	Hipoksi ve Neovaskülarizasyon .....	19
2.5.3.3.	Retinal Fibrozis .....	19
2.5.4.	İnflamasyonun Rolü .....	20
2.5.5.	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün Rolü .....	21
2.6.	Diabetik Retinopati Klinik Bulguları .....	22
2.6.1.	Nonproliferatif Diabetik Retinopati .....	22
2.6.1.1.	Hafif-Orta Nonproliferatif Diabetik Retinopati .....	22
2.6.1.2.	Şiddetli-Çok Şiddetli Nonproliferatif Diabetik Retinopati .....	22
2.6.2.	Diabetik Makuler İskemi .....	23
2.6.3.	Diabetik Makuler Ödem .....	23
2.6.3.1.	Fokal Ödem, Diffüz Ödem ve Klinik Anlamlı Makula Ödemi .....	23
2.6.3.2.	Optik Koherans Tomografiye Dayalı Makula Ödemi Sınıflaması .....	23
2.6.4.	Proliferatif Diabetik Retinopati .....	24
2.7.	Diabetik Retinopatinin Tedavisi .....	25
2.7.1.	Farmakolojik Tedavi .....	25
2.7.1.1.	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Monoklonal Antikorları .....	25
2.7.1.2.	Kortikosteroidler .....	27
2.7.2.	Argon Lazer Fotokoagülasyon .....	28
2.7.2.1.	Diabetik Makula Ödemi Tedavisi .....	28
2.7.2.2.	Retinopati Tedavisi .....	29
2.7.3.	Pars Plana Vitrektomi .....	30
2.8.	Optik Koherans Tomografi .....	31
2.9.	Beyinden Türetilmiş Nörotrofik Büyüme Faktörü .....	32
2.10.	Diabetik Retinopati ve Beyinden Türetilmiş Nörotrofik Faktör İlişkisi .....	34
3.	MATERYAL VE YÖNTEM .....	36



3.1. Etik Kurul .....	36
3.2. Hasta Popülasyonu .....	36
3.3. Değerlendirilen Parametreler.....	36
3.4. Numunelerin Toplanması ve Saklanması .....	37
3.5. Numunelerdeki Beyinden Türetilmiş Nörotrofik Faktör Miktarının Tayini.....	37
3.6. İstatistiksel Yöntem .....	38
4. BULGULAR .....	39
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	49
7. KAYNAKLAR.....	50



## ÖZET

### **Retinopatisi Olan ve Olmayan Diabetes Mellituslu Hastalarda Serum ve Aköz Hümör BDNF Düzeylerinin Retina Sinir Lifi Tabakası ve Gangliyon Hücre Kompleksiyle İlişkisi**

**Amaç:** Retinopatisi olan ve olmayan diabetik hastalarda aköz hümör ve serum BDNF düzeylerini belirlemek ve bu faktör düzeyinin hastaların RNFL ve GHK kalınlıklarıyla ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamında retinopatisi olmayan DM'li, Non-PDR'li ve PDR'li hastaların kanları ve katarakt ekstraksiyonu sırasında aköz hümörleri toplandı ve BDNF düzeyleri ELİSA yöntemi ile değerlendirildi. Tüm gruplarda OCT ile RNFL ve GHK kalınlıkları ölçüldü.

**Bulgular:** Ortanca serum BDNF düzeyleri kontrol grubunda 485.90 ng/ml (129.25-919.01), retinopatisi olmayan DM'li grupta 367.13 ng/ml (91.72-459.16), Non-PDR'li grupta 276.55 ng/ml (200.47-641.91), PDR'li grupta 188.69 ng/ml (102.93-591.79) olarak değerlendirildi. Ortanca aköz hümör BDNF düzeyleri kontrol grubunda 0.81 ng/ml (0.39-1.04), retinopatisi olmayan DM'li grupta 0.62 ng/ml (0.17-0.77), Non-PDR'li grupta 0.61 ng/ml (0.07-0.71), PDR'li grupta 0.54 ng/ml (0.07-0.70) olarak ölçüldü (sırasıyla  $p=0.002$  ve  $p=0.0016$ , Kruskal Wallis). Bütün hasta gruplarında aköz hümör BDNF düzeyleri RNFL ve GHK düzeyiyle orta düzeyde pozitif korelasyon gösterirken, serum BDNF düzeyleri bu parametreler ile korele değildi.

**Sonuç:** Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör, retinopatisi olan ve olmayan diabetik hastaların serum ve aköz hümörlerinde azalmaktadır ve bu azalma RNFL ve GHK tabakalarındaki incelmeye ilişkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, Diabetik Retinopati, Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör, Retina sinir lifi tabakası, Gangliyon hücre kompleksi

## **ABSTRACT**

### **Relation of Serum and Aqueous Humor BDNF Levels with Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex in Patients with and without Retinopathy of Diabetes Mellitus**

**Purpose:** To determine aqueous humor and serum BDNF levels in diabetic patients with and without retinopathy, and to assess the relationship between these factors and RNFL and GCC in the patients.

**Materials and Methods:** BDNF levels in patients' blood and aqueous humor collected during cataract extraction were evaluated with ELISA in diabetic patients without retinopathy, with non-proliferative retinopathy and with proliferative retinopathy. In all groups, RNFL and GCC thicknesses were measured with OCT.

**Results:** Median serum BDNF levels were found to be 485.90 ng / ml (129.25-919.01) in the control group, 367.13 ng / ml (91.72-459.16) in the DM group without retinopathy, 276.55 ng / ml (200.47-641.91) in the non-PDR group and 188.69 ng / ml (102.93-591.79) in the PDR group. The median aqueous humor BDNF levels were 0.81 ng / ml (0.39-1.04) in the control group, 0.62 ng / ml (0.17-0.77) in the DM group without retinopathy, 0.61 ng / ml (0.07-0.71) in the non-PDR group, 0.54 ng / ml (0.07-0.70) in the PDR group ( $p = 0.002$  and  $p = 0.0016$ , Kruskal Wallis, respectively). While aqueous humor BDNF levels showed moderate positive correlation with RNFL and GCC levels in all patient groups, serum BDNF levels did not correlate with these parameters.

**Conclusion:** BDNF is reduced in serum and aqueous humor of diabetic patients with and without retinopathy, and this decrease is related to the thinning of the RNFL and GCC layers.

**Key Words:** Diabetes mellitus, Diabetic Retinopathy, Brain derived neurotrophic factor, Retina nerve fiber layer, Ganglion cell complex

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGE	: İleri glikasyon son ürünleri
BDNF	: Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör
CNTF	: Siliyer nörotrofik faktör
COX	: Siklooksijenaz
CTGF	: Bağ dokusu büyüme faktörü
DCCT	: Diabet kontrol ve komplikasyon çalışması
DM	: Diabetes mellitus
DMÖ	: Diabetik makula ödemi
DR	: Diabetik retinopati
ETDRS	: Erken tedavi diabetik retinopati çalışması
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GABA	: Gama aminobütirik asit
GHK	: Gangliyon hücre kompleksi
HIF-1 $\alpha$	: Hipoksiyle indüklenen faktör-1 $\alpha$
HMGB1	: Yüksek mobilite grup box-1
ICAM-1	: Hücre içi adezyon molekülü-1
IFN- $\gamma$	: İnterferon gama
IGF-1 $\alpha$	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 $\alpha$
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IRMA	: İntraretinal mikrovasküler anomali
ISOS	: Fotoreseptörlerin iç ve dış segment bağlantı yeri
MAPK	: Mitojenle aktive protein kinaz
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NF-KB	: Nükleer faktör kappa B
Non-PDR	: Nonproliferatif diabetik retinopati

NT-3	: Nörotrofin-3
NT-4	: Nörotrofin-4
OCT	: Optik koherans tomografi
PDGF	: Plateletten türetilmiş büyüme faktörü
PDR	: Proliferatif diabetik retinopati
PGF	: Plasental büyüme faktörü
PEDF	: Pigment epitelinden türetilmiş faktör
PPV	: Pars plana vitrektomi
RGH	: Retina gangliyon hücreleri
RNFL	: Retina sinir lifi tabakası
ROS	: Serbest oksijen radikalleri
PRP	: Panretinal fotokoagülasyon
RPE	: Retina pigment epiteli
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TNF- $\alpha$	: Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
Trk	: Tropomiyozinle ilişkili kinaz reseptör
UKPDS	: Birleşik krallıklar prospektif diabet çalışması
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon proteini-1
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VEGFR1	: Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 2.1. Optik vezikülün gelişimi .....	2
Şekil 2.2. Vaskülopati ile nöroinflamasyonun ilişkisi.....	18
Şekil 2.3. BDNF-TrkB sinyal yolağı.....	33
Şekil 2.4. Müller hücrelerinden BDNF'nin pozitif geribildirimle salınımı .....	34

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No:</b>
<b>Tablo 4.1.</b> Serum ve aköz hümör BDNF düzeyleri .....	40
<b>Tablo 4.2.</b> Makula RNFL kalınlıkları.....	41
<b>Tablo 4.3.</b> Serum ve Aköz BDNF düzeyleri ile makula RNFL kalınlıklarının korelasyonu .....	42
<b>Tablo 4.4.</b> Gangliyon hücre kompleksi kalınlıkları.....	43
<b>Tablo 4.5.</b> Serum ve Aköz BDNF düzeyleri ile ganglion hücre kompleksi kalınlıklarının korelasyonu .....	44

## 1. GİRİŞ

Diabetik retinopati (DR) gelişmekte olan ülkelerde çalışan birey popülasyonunda en önemli legal körlük sebeplerinden biridir (1). Geçmişte sadece vasküler bir hastalık olarak nitelendirilen DR'nin artık nörovasküler bir hastalık olduğu bilinmektedir (2). Retinal glia hücreleri ve nöronlar hastalığın erken aşamalarında etkilenmekte metabolik fonksiyonları bozulup nörotrofik destekleri kesilmektedir. Retinada, glia ve nöron hücreleri retinanın vasküler yapısıyla sıkı bir ilişki içindedir ve nörodejenerasyon, erken mikrovasküler değişiklikler ve kan retina bariyerinin yıkımıyla ilişkilidir (2). Diabetik retinadaki nörodejenerasyonun en önemli sebeplerinden birinin nörotrofik faktörlerdeki disregülasyon olduğu düşünülmektedir (3). Bu nörotrofik faktörlerden retina ganglion hücrelerini (RGH) koruyucu olduğu gösterilen beyinden türetilmiş nörotrofik faktörün (BDNF) serumda azalmasının DR gelişimi için yüksek risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4). Proliferatif DR (PDR)'li hastaların vitreuslarında BDNF düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (5). Fakat bu nörotrofik faktördeki azalma retinal nörodejeneratif değişikliklerle ilişkili olup olmadığı ve bu faktörün göz içindeki düzeyinin retinopatisi olmayan diabetik hastalarda etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir.

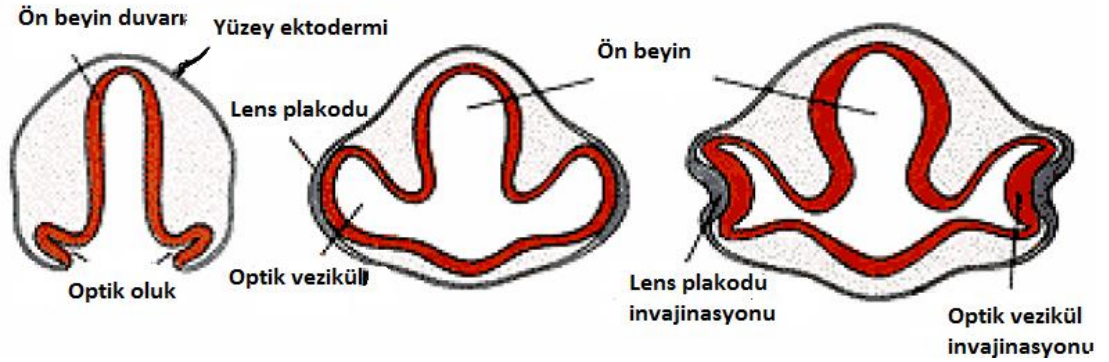
Bu çalışmanın amacı, retinopatisi olan ve olmayan diabetik hastalarda aköz hümör ve serum BDNF düzeylerini belirlemek ve bu faktör düzeyinin hastaların retina sinir lifi tabakası (RNFL) ve ganglion hücre kompleksiyle (GHK) ilişkisinin değerlendirmektir. Çalışmanın hipotezi, serum ve aköz hümör BDNF, diabetik hastalarda azalmaktadır ve bu azalma, RNFL ve GHK'deki incelmeye ilişkilidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Retina Embriyolojisi

İnsan gözünün gelişimi fetal hayatın 22. gününde nöroektodermin önbeyine invajinasyonu ile başlar. Optik sulkuslar her bir nöral katlantının en geniş kısmında, kabarıklığın tepe noktasının içinde ilk tanımlanabilen ince ve kıvrımlı çentiklerdir. Sulkusların devam eden içe boğumlanmasıyla optik çukurcuklar gelişir. Nöroektodermin tek bir tabakasından oluşan optik çukurun dış tabakaları, RPE'yi oluşturmak üzere tek katlı hücre tabakasına dönüşürken, invagine olan iç tabakalarından nörosensöriyel retina gelişir. Optik çukurun iki tabakası arasında optik ventrikül olarak adlandırılan küçük bir boşluk bulunur. Ventrikül kavitesi giderek daralır ve subretinal boşluğu oluşturur (6).



**Şekil 2.1.** Optik vezikülün gelişimi (Moore ve Persaud, "The Developing Human".6. baskı 1998' den alınmıştır)

Nörosensöriyel retina tabakasının farklılaşması fertilizasyondan sonra 40. günde başlar. Hızlı mitotik aktivite ile hızlı çoğalan üç-dört sıra hücre üretilir. Nükleuslar primordiyal retinanın dış 2/3'ünde optik çukurun dış tabakalarına doğru ayrılır. Bu bölge primitif zon olarak adlandırılır. Hücrelerin silyalı apeksleri ventriküle doğru yönelir. Gelişen retinanın 1/3'lük iç kısmı nükleustan yoksundur ve

iç marjinal zon olarak adlandırılır. Buradan sinir lifi tabakası farklılaşır. Gestasyonun beşinci haftasında gangliyon ve Müller hücrelerini oluşturacak hücreler dış nöroepitelyal tabakalardan vitreus kavitesine doğru göç ederler. Nöroblastik hücrelerin çekirdekleri, iç ve dış nöroblastik tabaka olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki tabaka 9-12. haftada iç pleksiform tabakayı oluşturacak Chievitz'in geçici sinir lifi tabakası tarafından ayrılır (7).

Retinanın farklılaşan ilk hücreleri olan gangliyon hücrelerinin aksonal ve dendritik uzantıları gestasyonun altıncı haftası civarında gelişmeye başlar. Arka kutba en yakın olan gangliyon hücreleri optik sapa giderek optik siniri oluşturur. Gestasyonun 15-17. haftalarında gangliyon hücrelerinin sayısı hızla artar ve 18-30. haftalarda apoptozisle azalır.

Fotoreseptörler nöroblastik hücrelerin en dış tabakalarından köken alır. Mitotik aktivite, dış nöroblastik tabakalarda 4-12. haftalarda fazla iken, 15. gestasyon haftasından itibaren santral retinadan azalmaya başlar. Konilerin farklılaşması muhtemel foveada beşinci ayda başlar. Fovea santral perifer retinanın gelişiminde odak noktası olduğu için bu bölgedeki nöronların, fotoreseptörlerin ve glial hücrelerin farklılaşması erken dönemde gerçekleşir. Değişik hücre tipleri, sinapslar, hücrelerarası ilişkiler gestasyonun 15. haftasında oluşmaktadır. Ganglion hücrelerinde ve iç nükleer tabakalarda incelme 24-26. gestasyon haftalarında başlayarak makula bölgesinde tespit edilebilir ilk çöküntüyü oluşturur.

Retina pigment epitelinin (RPE) farklılaşması arka kutupta başlar. Gestasyonel sekizinci haftada arkada yerleşmiş tek katlı hegzagonal silindirik hücre tabakasını oluşturur. Gestasyonel üçüncü ve dördüncü aylarda hücreler uzar, küboidal olur ve uç bağlantıları lateral apikal sınırlar boyunca gelişir.

Retinal vaskülarizasyon merkezden çevreye doğru ilerler. Farklılaşmamış hücrelerden oluşan sınır bölgesi damarsız ve damarlı retinayı belirler. İlk olarak endotelial hücreler farklılaşır, komşu hücrelerle aralarında sıkı ve aralıklı bağlantılar gelişir. Gestasyonel beşinci ayda, ana damarlar retina temporalinde yukarı ve aşağıya doğru makulaya girmeden uzanırlar. Arteriollerin, venlerin, kapillerin yetişkin paternine dönüşmesi primitif kapiller ağın yeniden şekillenmesi ve retraksiyonu

sayesinde gerçekleşmektedir. Nazal retinal damarlanma 36. haftada tamamlanırken temporal damarlanma 42 - 46. haftaya kadar sürer (8).

## **2.2. Retina Anatomisi ve Histolojisi**

Retina, RPE ve göze gelen ışığın işlenip beyne iletilebilecek esas stimulusların oluşturulduğu yer olan nörosensoryal retinadan oluşur. Önde ora serratadan başlayıp arkada optik sinirde sonlanır. Ora serratanın ön kısmında bulunan iris ve siliyer cismin pigmente ve nonpigmente epitelyumu nöral retinanın eksternal limitan membranı ve RPE ile devamlıdır. Ora serratada pigmente epitel RPE olarak devam ederken, bu hücrelerin bazal membranı Bruch membranını oluşturur. Siliyer cismin nonpigmente epiteli ve pars plana, arkada nöral retina olarak devamlılık gösterir ve bu hücrelerin bazal membranı internal limitan membranı oluşturur. Bu iki epitel tabakasının birleştiği yer subretinal aralığın ön sınırını belirler (9).

### **2.2.1. Nörosensoryal Retina**

Nörosensoryal retinanın santral 5.5 mm çapındaki alanı makula olarak adlandırılır ve oksijenize keratonoidler, lutein ve zeaksantin ona sarı rengini verir. Makula santralindeki 1.5 mm çapındaki alan ise fovea santralis olarak adlandırılır ve yüksek uzaysal keskinlik ve renkli görme için özelleşmiştir. Foveanın çevresindeki 0.5 mm genişliğindeki halka parafovea, parafoveanın dış kısmında kalan 1.5 mm genişliğindeki halkaya da perifovea denir. Gangliyon hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakaların en kalın olduğu yer parafoveadır. Fovea santralisin merkezindeki 0.35 mm çapındaki alan foveola, foveolanın santralindeki 150-200 µm çapındaki deprese alan umbo olarak adlandırılır. Makulanın dışındaki 1.5 mm genişliğindeki yüzük şeklindeki alan yakın perifer, ekvatordaki retina ekvatoryal retina, daha önde ora serrataya kadar olan kısım ise periferal retina olarak adlandırılır. Nörosensoryal retina içten dışa doğru şu tabakalardan oluşmaktadır:

- İnternal limitan membran
- Retina sinir lifi tabakası
- Ganglion hücre tabakası
- İç pleksiform tabaka

- İ nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- Dış nükleer tabaka
- Eksternal limitan membran
- Rod ve konların i ve dış segmentleri

Foveada sadece yeşil-kırmızı duyarlı konlar ve Müller hücrelerinin uzantıları bulunmaktadır. Rod hücreleri bulunmaz. Foveanın santralinde  $140000/\text{mm}^2$  den fazla olan konlar, santralden uzaklaştıkça azalır. Rodlar, fiksasyon noktasından  $20^\circ$  ye kadar olan alanda en yoğun olarak bulunur. Bu alanda yaklaşık  $160000/\text{mm}^2$  rod bulunmaktadır ve periferde gittikçe bu hücrelerin de yoğunluğu azalır (10). Her fotoreseptör hücresi i ve dış segmentlerden oluşur. İ segmentte elipsoid ve miyoidler bulunur. Elipsoid, silyuma yakın olarak bulunur ve mitokondriden zengindir. Elipsoidin yapısı, konların şeklini belirler. Miyoid, fotoreseptör nükleusuna yakın olarak bulunur ve endoplazmik retikulumdan ve glikojenden zengindir. Rod fotoreseptr, çok tabakalı disk ve hareketli bir silyumdan oluşan bir dış segmente sahiptir. Kon dış segmentinde bulunan diskler rodlardakinin aksine plazma membranı ile bir bütün olup sitoplazmaya girinti yapacak şekildedir. Yapısındaki opsinslere göre üç tip koni hücresi vardır: S (mavi, 430 nm), M (yeşil, 530 nm), L (kırmızı, 561 nm). Bu hücrelerin her biri farklı dalga boyundaki ışığı emerek farklı renk kombinasyonlarının algılanmasını sağlar (11). Kon fotoreseptörlerinin çekirdekleri rodların çekirdeklerine nazaran eksternal limitan membrana daha yakındırlar. Mitokondri, silyum ve diskler, optik koherans tomografide (OCT) iç-dış segment bağlantısını (ISOS) oluşturur. Bu bandın sağlam olması retinal hastalıklar için prognoz göstergesidir (12). Fotoreseptörlerin nükleusları, dış nükleer tabakayı oluşturur.

Eksternal limitan membran, birbirine komşu fotoreseptör ve Müller hücrelerinin bağlantılarıyla oluşan bir tabakadır. Gerçek bir membran değildir ve içinden rod ve kon liflerinin geçtiği perforasyon bölgeleri vardır. Optik koherans tomografide bu çizginin kesikli olarak seçilmesi veya seçilememesi kötü prognoz göstergesi olduğu düşünülmektedir (12).

Dış pleksiform tabaka, fotoreseptör hücrelerin bipolar ve horizontal hücrelerle yaptığı bağlantılardan oluşur. Bu tabaka, fotoreseptör aksonlarının foveadan ayrılırken daha uzun ve oblik seyretmesi sebebiyle makulada daha kalındır. Bu bölgede dış pleksiform tabaka, “Henle lifi tabakası” olarak bilinir. Henle tabakası, kanama ve eksüda birikimi için en elverişli dokudur (11). Kon fotoreseptörleri bir bipolar hücreyle sinaps yaparken, birden fazla rod her bipolar hücreyle sinaps yapar.

İç nükleer tabakada, bipolar, Müller, horizontal ve amakrin hücrelerin çekirdekleri bulunur. İç pleksiform tabaka, bipolar ve amakrin hücrelerin aksonlarından, ganglion hücrelerin dendrit ve sinapslarından oluşur.

Ganglion hücre tabakasında ganglion hücrelerinin sadece gövdeleri bulunur. Fovea kenarında altı-yedi sıra olarak bulunur. Ganglion hücrelerinin aksonları sinir lifi tabakasını oluşturur. Fovea santralisten çıkan aksonlar, doğrudan mediale uzanarak optik sinire katılır ve papilomakuler demet olarak adlandırılır. Temporaldeki lifler ise bu liflerin alt ve üst kısmından geçerek radyal tarzda optik sinire katılır.

İç limitan membran, Müller hücrelerinin hyaloid membranına bağlantılarıyla oluşan dayanıklı bir membrandır.

Retinada tüm hücreler ve uzantıları dış tabakalarda RPE'nin düzlemine dik uzanırlarken iç tabakalarda retinal yüzeye paralel seyrederler. Bundan dolayı dış tabakalarda kan ve eksüda birikimleri yuvarlak lekeler oluştururken, sinir lifi tabakasında mum alevi şeklinde olurlar.

### **2.2.2. Retina Pigment Epiteli**

Retina pigment epiteli, tek tabaka halinde birbirine sıkı bağlantılarla bağlı hegzagonal hücrelerden oluşur. Makuladaki RPE hücreleri daha küçükken, perifer gittikçe genişlikleri ve yükseklikleri artar. RPE hücrelerinin çapları 10-60 µm arasında değişir. Bununla birlikte üzerindeki fotoreseptör sayısı yaklaşık olarak, her RPE hücresi için 45 fotoreseptör hücresidir ve sabittir.

Retina pigment epitel hücresi, fotoreseptörlere komşu apikal yüzünde fotoreseptörlerin dış segmentlerini saran mikrovilluslar bulunur. Bu hücreye adını veren melanin granülleri daha çok apikal yüzde yoğunlaşmıştır. Yaşla beraber melanin granülleri lizozomlarla yıkıma uğrar, yaşlı kişilerde fundusun daha az pigmente gözükmemesinin sebebi budur. Bir diğer pigment ise lipofuksindir. Bu pigmentin fagozomal aktiviteden doğan rezidüel cisimleri temsil ettiği düşünülmektedir. Retina pigment epitelinin bazal yüzünde absorpsiyon ve sekresyon yapılan yüzey alanını artırmak için bir çok katlantı bulunmaktadır (13).

## **2.3. Retina Fizyolojisi**

### **2.3.1. Retina Hücre Fonksiyonları**

#### **2.3.1.1. Nörosensoryal Retina Hücre Fonksiyonları**

##### Rod ve kon fonksiyonları:

Bu iki fotoreseptör, kendilerine bu isimlerin verilmesine neden olan şekilleri, içerdikleri fotopigment tipi, retinadaki dağılımları ve yaptıkları sinaptik bağlantılar açısından birbirlerinden farklılık gösterirler. Bu özellikler, görme fonksiyonuna farklı açılardan katkı yapmalarını sağlamaktadır. Rod sisteminin uzaysal çözünürlüğü düşükken, ışığa hassasiyeti çok yüksektir. Kon sistemiyle ise ters olarak yüksek uzaysal çözünürlük sağlanırken, bu fotoreseptörlerin ışığa duyarlılıkları düşüktür. Düşük ışık düzeylerinde sadece rodlar aktifleşir. Bu rod aracılı persepsiyona skotopik görme adı verilir ve görsel diskriminasyon güçtür. Düşük ışıktaki sadece rodlar aktifleştiği için renkli görme sağlanamaz. Sadece yıldızların aydınlattığı bir ortamda konlar devreye girmeye başlar, fakat hala uzaysal diskriminasyon zayıftır. Işığın miktarı arttıkça aktifleşen kon sayısı artar ve uzaysal diskriminasyon artar. Görme keskinliğinin en iyi olduğu ışık miktarında fotopik görme sağlanır. Rod ve konların ortak olarak görme fonksiyonuna katkı sağladıkları ışık miktarında mezopik görme sağlanır (14).

Rod fototransdüksiyonu, rodun dış segmentinde membranların arasında bulunan rodopsin molekülünün ışığı absorbe etmesiyle başlar. Aktif form

metarodopsin-2 oluşur ve bu da guanozin difosfatın guanozin trifosfata değişimini sağlar. Transdüsün aktifleşerek siklik guanozin monofosfatı 5'-nonsiklik guanozin monofosfata hidrolize eden rod fosfodiesterazı uyarır. Siklik guanozin monofosfatın azalması sonucu  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{++}$  girişini kontrol eden iyon kanalları kapanır ve rod hiperpolarize olur. Sinaptik terminalden glutamat salınımı durdurulur. Karanlık ortamda rodopsin, rodopsin kinaz ve arrestin ile inaktifleştirilir. Transdüsün, guanozintrifosfatazın guanozin trifosfatı guanozin difosfata dönüştürmesiyle inaktive olur. Siklik guanozin monofosfat düzeyi artınca iyon kanalları açılır ve depolarizasyon gerçekleşir (15). Kon fototransdüksiyonu, niteliksel olarak rodlardakine benzerdir ama döngüsü daha hızlıdır.

İnsanlarda renkli görmeyi sağlayan farklı dalga boylarına hassas 3 farklı kon mevcuttur: Kısa (S), Orta (M) ve Uzun (L) konlar. Belirli bir dalgaboyu aralığındaki ışık, bu reseptörleri farklı düzeylerde uyarır ve beyinde bu reseptörlerden gelen uyarılar işlenerek renk algılanır (16).

#### Bipolar, Amakrin ve Horizontal hücre fonksiyonları

Bipolar hücrelerin presinaptik bağlantılarını, rod, kon ve horizontal hücrelerle yaparken, postsinaptik bağlantıları RGH ve amakrin hücreler ile dir. Karanlıkta fotoreseptörler, glutamat salarak açık-bipolar hücreleri hiperpolarize ederek inhibe ederken, kapalı-bipolar hücreleri depolarize ederek aktifleştirir (17).

Kon amakrin hücreleri, açık-bipolar, kapalı-bipolar ve RGH arasında antagonistik ara reaksiyonları düzenler. Rodlar bilgi aktarımı yapan farklı amakrin hücrelere sahiptir ve bu hücreler ek sinaptik gecikmeler sağlar (18).

Horizontal hücreler, fotoreseptörlere negatif geri bildirimde bulunur. Karanlıkta fotoreseptörlerden salınan glutamat, horizontal hücreleri depolarize eder ve depolarize horizontal hücreler gama aminobütirik asit (GABA) salarak çevredeki fotoreseptörleri hiperpolarize eder. Işık bir fotoreseptörü hiperpolarize ettiğinde ise kon da komşu horizontal hücreleri hiperpolarize ederek inhibe eder, GABA salınımını durdurur (19). Horizontal hücrelerin geri bildirim ile kon ve rod cevabı daha hızlı geri döner ve yeni uyarıya daha hızlı cevap vermesi sağlanır.

### Müller hücreleri ve diğer glial hücre fonksiyonları

Müller hücreleri diğer glial hücrelerde olduğu gibi çok çeşitli voltaj bağımlı iyon kanallarına sahiptir (20). Bu kanallar yardımıyla ekstraselüler alandaki glutamat ve GABA gibi nörotransmitterlerin,  $K^+$  iyonunun konsantrasyonu veya pH değiştirilerek nöronal aktivite düzenlenir (21). Müller hücreleri, nöronal aktivitedeki değişikliklere bağlı olarak retinal kan akımını regüle etmektedir. Bu nedenle bu hücreler retinadaki diğer hücrelerin beslenmesinde önemli bir role sahiptirler. Ayrıca nörotransmitter sentezlenmesi için gerekli olan glutamin, en çok Müller hücrelerinde sentezlenmektedir (21). Gama amino bütirik asit, taurin ve dopamin sentezlenmesinde rol oynarlar. Sinir hücrelerinin aerobik metabolizmalarını destekler, ortaya çıkan toksik son ürünleri ortamdaki uzaklaştırırlar. Bu özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, Müller hücrelerinin retinaya önemli bir metabolik destek sağladığı söylenebilir.

Astrofitler, retinal nöroepitelin glial hücresi olmamakla beraber optik sinir gelişimi esnasında retinaya gelmişlerdir (22). Gangliyon hücre aksonlarını çevreleyen kan kapillerleri astrofitlerle çevrelenmiştir. Kan retina bariyerinin bir parçasıdır. Müller hücrelerine benzer şekilde nöronlara nutrisyonel destek sağlarlar. Ekstraselüler  $K^+$  düzeylerini düzenleyerek iyonik homeostasiye katkıda bulunur ve GABA gibi nörotransmitterlerin metabolizmasında rol oynarlar.

Mikroglia hücreleri santral sinir sistemi ve retinanın makrofajlarıdır. Retinadaki mikrogliaların bir kısmı dendritik antijen sunan hücrelerken bir kısmı makrofajlara benzer bir rol oynar (23). Bu hücreler kan damarlarından salınan mediatörleri tanıyıp onların büyümesini etkileyebilecek mediatörler salarlar. Sinapslarla dinamik bir ilişki içindedirler, nöronal aktivite ve nörotransmitter salınımındaki değişikliklere cevap verirler. Bu nedenle mikroglial hücrelerin, sağlıklı bir retina doku sağkalımında ve hücreler arası iletişimin dinamik ve sürekli olarak sağlanmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (24).

### Retina gangliyon hücre fonksiyonları

Retina gangliyon hücreleri visual bilgiyi retinadan alıp talamus, hipotalamus ve mezensefalona götüren hücrelerdir. Aksonları optik sinir, kiyazma ve traktusu



oluşturur. Retinal ganglion hücrelerinin %80'ini midget hücreleri oluşturur. Bu hücreler genellikle tek bir konla sinaps yapan midget bipolar hücrelerle sinaps yaparlar ve bilgiyi lateral genikulat nükleustaki parvoselüler hücrelere iletirler. İletim hızı yavaştır, renk değişimleri algılanırken, kontrasttaki değişiklikler fazla olmadığı sürece bu hücrelerce değerlendirilemez. Parasol hücreler, RGH'lerin %10'unu oluştururlar. Midget hücrelere göre daha çok kon ve rodla sinaps yapar, iletileri lateral genikulat nükleustaki magnoselüler hücrelere iletirler. İletim hızları daha hızlıdır ve renk değişimlerini farkedemezken kontrasttaki değişimlere çok duyarlıdırlar. Bistratif hücreler, RGH'lerin %8-10'unu oluşturup lateral genikulat nükleustaki konioselüler hücrelerle sinaps yaparlar. Fotosensitif gangliyon hücreler, yapılarındaki melanopsin sayesinde ışığa cevap verebilirler. Sirkadiyan ritme ve pupil refleksine katkıda bulunurlar (25).

### **2.3.1.2. Retina Pigment Epiteli Fonksiyonları**

Retina pigment epiteli, vasküler destek, geçirgenlik, büyüme, immunolojik cevap ve onarım gibi bir çok kritik işlemin sağlanmasında hücresel iletişimde önemli rol oynar. RPE'den salınan faktörler ve kısaca görevleri şunlardır:

- Plateletten türetilmiş büyüme faktörü (PDGF); hücre büyümesi ve iyileşmesini sağlar.
- Pigment epitelinden türetilmiş faktör (PEDF); nöroprotektan ve vasküler inhibitördür.
- Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF); normal ve patolojik neovasküler büyümeyi sağlar.
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF); nörotrofik faktördür.
- Transformasyon edici büyüme faktörü (TGF); inflamasyonu dengeler, Toll benzeri reseptörleri ve kompleman faktörleri düzenler.

Retina pigment epiteli membranı selektif iyon kanalları, aktif veya kolaylaştırılmış iyon ve metabolit kanalları içerir. Taşıyıcılar ve kanallar apikal ve bazal membranda birbirinden farklıdır. Bu asimetrik yapı, apikalden bazale yönlendirilmiş bir su geçişine ve RPE membranları arasında bir voltaj yüküne sebep olur. Bu subretinal alanın kuru kalmasını sağlar. Koroidin osmotik basınçla su çekmesi de bu fonksiyona yardımcı olur (26).

Fotoreseptörlerin ışığı absorbe etmesiyle 11-cis vitamin A all-trans forma dönüşür ve transdüksiyon aşamaları başlar. Vitamin A, opsinden ayrılır ve bir transport molekülüyle RPE'ye taşınır. Vitamin A ester formunda burada saklanabildiği gibi 11-cis formuna çevrilip opsinle de kombine edilebilir. RPE, vitamin A'nın kandan yakalanıp, göz içindeki konsantrasyonunun sürdürülmesinde önemlidir.

Fotoreseptörlerin sürekli olarak ışığa maruz kalması, membranlara zarar verebilecek bir çok serbest oksijen radikalinin ortaya çıkmasına sebep olur. Bu nedenle her gün fotoreseptörlerin distal ucundaki 100'den fazla disk RPE tarafından fagosite edilir ve yeni diskler sentezlenir. Fagosite edilmiş diskler veziküllere hapsedilir ve fagozom olarak adlandırılır. Gerekli ürünler geri döndürülürken, atık ürünler lizozomlarla sindirilir.

Retina pigment epitelinin diğer fonksiyonarı; saçılan ışığın absorpsiyonu ve retinal adezyonun sürdürülmesine yardım etmesidir (27).

### **2.3.2. Retinanın Dolaşımı**

Retinadaki fototransdüksiyon ve nörotransmisyon gibi hassas fonksiyonların gerçekleştirilebilmesi için stabil bir mikroçevreye ihtiyaç duyulur. Bu mikroçevre, retinanın özelleşmiş kan dolaşımıyla sağlanır. Retinanın iç nükleer tabakasının iç kısmına kadar retinal damarlar dolaşımı sağlarken, dış katmanlar koroidal dolaşım ile beslenir. Bu iki sistemin anatomik ve fizyolojik ilişkileri tamamıyla farklıdır. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferine izin verir. Retina dolaşımı daha düşük akımlı ancak daha stabildir ve daha çok oksijen sağlar (28).

#### **2.3.2.1. Koroidal Dolaşım**

Yapısal ve fonksiyonel olarak normal bir koroidal damarlanma RPE ve fotoreseptör fonksiyonu için gereklidir.

Koroid, oftalmik arterin dallarından, anterior ve posterior siliyer arterden kanlanır. Haller, Sattler tabakaları ve koryokapilleristen oluşur. Koryokapillaris

Bruch membranının üzerinde bulunan ve sık anastomozlar yapmış kapiller ağdan oluşur. Foveada kalınlığı yaklaşık 10 µm iken perifere doğru giderek incelik. Buradaki endotel hücreleri 700-800 nm çapında fenestrasyonlara sahiptir. Koryokapilleris lobüllerini oluşturan arterler terminal arterlerdir ve birbirleriyle anastomoz yapmazlar (29). Sattler tabakasında küçük ve orta arterler ve arterioller bulunurken, Haller tabakasında daha büyük damarlar bulunur. Koryokapillerisi drene eden venler, vorteks venlerine dökülür.

Koroidal dolaşımında retinal dolaşımdan farklı olarak otopregülasyon bulunmaz. Otonom sinir sisteminin denetimi altındadır ve bu onu sistemik kan basıncındaki ani değişikliklerden korur.

Koroidal dolaşımın diğer fonksiyonları; ışık absorpsiyonu, termoregülasyon ve kan akımının vazomotor regülasyonu ile göz içi basıncının regülasyonudur.

### **2.3.2.2. Retinal Dolaşım**

Oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter, globun 8-15 mm gerisinden optik sinire penetre olur, lamina kribrozadan geçtikten sonra superior ve inferior papiller dallara ayrılır, bu dallar da sonra temporal ve nazal dallara ayrılır. Retina arterlerinin superior ve inferior dallara ayrılması genellikle retina boyunca devam eder. Retinal damarlar nadiren horizontal hattı geçerler. Lamina kribrozadan geçerken lümeni yaklaşık 170 µm çapındadır.

Siliyoretinal arter %6 ile %25 arasında bildirilmiştir (30). Genellikle posterior siliyer arterin direkt dalıdır ama bazen peripapiller koroidden de çıkabilir. Boyut, sayı ve dağılımında birçok varyasyon vardır. Makulanın küçük bir kısmını besleyebildiği gibi makula dışındaki retinanın geniş bir alanını da besleyebilir.

Arterler RNFL ve RGH tabakası içerisinde seyrederek. Arterler birinci ayırmadan sonra elastik fibril ve internal limitan membran içermedikleri için arterioller olarak adlandırılırlar. Retina arterleri ve arteriollerini iç tabakada kalır, sadece kapiller derinleşerek iç nükleer tabakaya geçer.

Santral retinal ven, globa giriş yerinde 200 µm çapındadır. Optik diskte retina ve koroid dolaşimleri arasında potansiyel anastomozlar mevcuttur. Santral ven tıkanıklığında bu anastomozlar genişleyerek optosiliyer şantları oluştururlar. Superior oftalmik vene veya doğrudan kavernöz sinüse drene olur. Retinal venlerin ve retinal arteriyollerin çapları arasında 3/2 oranı vardır (31).

Her terminal arteriyol yaklaşık 10-20 adet kapiller pleksus ile sonlanır. Kapiller duvarı tek katlı endotel hücre tabakası, perisit ve bazal mebrandan oluşur. Retina içindeki kapiller pleksuslar ana olarak iki katmanda yerleşir:

- Sinir lifi ve ganglion hücre tabakası
- İç nükleer tabaka

Kapiller pleksus katmanlarının sayısı retina içinde sabit değildir; optik disk etrafında üç-dört, makula etrafında üç, periferik retinada ise tek kat olarak bulunabilir (32). Retinada kapillerlerin olmadığı üç bölge mevcuttur:

- Ora serratadan 1.5 mm gerisine kadar olan bölge
- Fovea santralinde ortalama 0.5 mmlik bölge (foveal avasküler zon)
- Büyük arterlere ve venlere komşu bölgeler

Ora serratadaki avasküler alan koroidden difüzyonla beslenir. Foveal avasküler zon sayesinde, ışık retinal fotoreseptörlere engellenmeden ve dağılmadan ulaşır. Retinal arteriyollerin etrafında oluşan oksijen kaçağı nedeniyle bu bölgede yüksek oksijen basıncı vardır. Düşük lokal VEGF nedeniyle bu bölgenin avasküler olarak geliştiği düşünülmektedir.

### **2.3.2.3. Otoregülasyon**

Retinal dolaşımın kontrolü otonom sinir sistemi kontrolünden bağımsız olarak otoregülasyon mekanizmalarıyla düzenlenir. Otoregülasyon, perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen bir dokudaki kan basıncının nisbeten sabit kalabilmesidir. Retinal kan akımını temel olarak etkileyen faktörler arteryel kan basıncı ve göz içi basıncıdır. Bunlardaki değişiklikler belirli bir seviyeye kadar regüle edilebilirken, aşırı olan değişikliklerde otoregülasyonun etkisi kaybolur. Otoregülasyon miyojenik, metabolik ve hümoral mekanizmalarla gerçekleştirilir.

Sistemik kan basıncının arttığı durumlarda intraluminal basınç artarak bu durum düz kaslarda konstriksiyona yol açar ve myojenik mekanizma ile vazokonstriksiyon gerçekleşir. Hipoksi ve hiperkarbi durumlarında da vazodilatasyon gerçekleşir. Endotel hücrelerinden salgılanan endotelin-1, tromboksan A<sub>2</sub> ve prostoglandin H<sub>2</sub> gibi vazokonstriktif ajanlar perisitler üzerinden etki ederler (32).

#### **2.4. Diabetik Retinopatinin Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri**

Diabetik retinopati, 20-74 yaş arası bireylerde önemli bir görme kaybı sebebidir (33). Diabetik retinopati gelişiminde en önemli prediktif faktör diabetes mellitusun (DM) süresidir. Tanıdan 20 yıl sonra tip 1 DM'li hastalarda %99, tip 2 DM'li hastalarda %60 çeşitli derecelerde DR görülmektedir (34). Proliferatif DR (PDR), 20 yıllık bir hastalık süreci sonucunda tip 1 DM'li hastaların %50'sinde görülürken, tip 2 DM'li hastaların %25 inde 25 yılın sonucunda gelişir (34). Prepubertal yıllarda DM'ye maruz kalmak DR riskini daha fazla artırmaktadır (35).

Birleşik krallıklar prospektif diabet (UKPDS) ve diabet kontrol ve komplikasyon (DCCT) çalışmaları, gliseminin sıkı kontrolünün (HbA<sub>1c</sub><%7) hem tip 1 hem de tip 2 DM'de DR gelişme ve ilerleme riskini düşürdüğünü göstermiştir. Diabet kontrol ve komplikasyon çalışması, tip 1 DM'li hastalarda kan glukozunun sıkı kontrolünün herhangi bir retinopati gelişme riskini %76, mevcut DR'nin ilerleme riskini %54 azalttığını göstermiştir. Ancak; ileri DR'de gliseminin kontrolü retinopatideki kötüleşmeye engel olamamaktadır (36).

Birçok epidemiyolojik çalışma sistemik hipertansiyonun DR ve diabetik makula ödemi (DMÖ) için risk faktörü olduğunu göstermiştir (37, 38). Birleşik krallıklar prospektif diabet çalışması verilerine göre sıkı kan basıncı kontrolü (hedef kan basıncı 150/85 mmHg'nın altı olarak tanımlanmıştır), tip 2 DM'li hastalarda mikrovasküler hastalık riskini %37, DR progresyonunu %34, görme kaybı riskini %47 düşürmektedir (39). Bir Cochrane sistematik derleme verilerine göre kan basıncı kontrolü DR gelişme riskini azaltmakta ama DR'nin progresyonuna etkisi bulunmamaktadır (40). Kontrolsüz hipertansiyonun nefropati gibi diğer mikrovasküler komplikasyonları artırması sebebiyle bu hastalara yine de kan basıncı regülasyonu önerilmektedir.

Obezitenin tip 1 DM'li hastalarda DR insidansını artırdığı gösterilmiştir (41). Obeziteyle ilişkili bir hastalık olan obstrüktif uyku apne sendromunun PDR gelişme riskiyle ilişkisi de bilinmektedir (42). Gebelik, DM gelişme riskini artırdığı gibi DR nin gebelik süresince progresyonuna sebep olmaktadır (43).

Serum C-reaktif protein, interlökin-6, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), leptin ve adiponektin düzeylerinin yükselmesinin ve D vitamini eksikliğinin DR gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (44).

Önemli olan bir diğer husus ise hastaların, hastalıklarının farkında olmalarıdır. Bir çalışmada ilk vizitte DR'li hastaların %83'ünün, görmeyi tehdit edici düzeyde DR'si olan hastaların %78'inin hastalıklarının farkında olmadıkları gösterilmiştir (45).

## **2.5. Diabetik Retinopati Fizyopatolojisi**

Diabetes mellitusta kronik hiperglisemiye maruziyet ve metabolik bozukluklar sonucunda gelişen inflamasyon, artmış oksidatif stres ve büyüme faktörlerinin salınımındaki bozukluklar, vücutta şiddetli olmayan fakat kronik bir inflamasyon tablosuna neden olmaktadır. Diabetik retinopati, bu ılımlı inflamasyon tablosunun pozitif geribildirimlerle abartılması sonucu oluşan bir hastalıktır.

### **2.5.1. Moleküler Değişiklikler**

Hipergliseminin DR patogenezinde çeşitli metabolik yolları aktive eden ya da disregüle eden önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ortamda fazla glukoz bir şekilde harcanmaya, metabolize edilmeye çalışılır. Glikoz ile protein, lipid ve DNA'ların amino grupları arasında nonenzimatik olarak komplike çapraz bağlantılar oluşur ve bu reaksiyonların sonucunda ileri glikasyon son ürünleri (AGE) açığa çıkar. Bu dönüşümsüz reaksiyon proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı gibi ortaya çıkan AGE'ler hastalığının patogenezinde rol oynayan bir çok yolağı başlatır. Bunlardan biri olan nükleer faktör kappa B (NF-KB)'nin uyarılmasıyla bir çok proinflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu artırılır. Interlökin-1 (IL-1) ve TNF- $\alpha$  gibi önemli inflamatuvar aracılar diğer inflamatuvar aracılardan ekspresyonlarını uyarırlar ve aynı zamanda NADPH oksidazı aktifleştirerek oksidatif

strese katkıda bulunur. AGE'ler hücre içinde protein kinaz C'yi aktifleştirerek VEGF ekspresyonunu artırır (46).

Hipergliseminin etkisiyle glikolize, sitrik asit siklusuna ve polyol yolağına aktarılan glikoz miktarı artar. Bu yollardan sitrik asit siklusun fazla çalışmasıyla hücre içinde diaçilgliserol miktarı artar ve protein kinaz C aktive edilerek VEGF ekspresyonu artırılır. Bu yolların önemli bir diğer son ürünü serbest oksijen radikalleridir (ROS). Hipergliseminin diabetik retinadaki ROS'un ana sebebi olduğu düşünölmekle beraber değışmiş lipoprotein metabolizması, artmış ekzitatuar aminoasitler ve değışmiş büyüme faktörleri de ROS oluşumunda önemli faktörlerdir (47). Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif stres, vasküler disfonksiyona ve nörodejenerasyona sebep olan bir çok yolağı başlatır. Retinal damarlardaki ve nöroretinadaki değışiklikler birbirleriyle etkileşim içindedir ve hasara katkıda bulunurlar.

### **2.5.2. Nöroretinadaki Hücresel Değışiklikler**

Diabetik retinopatisi olmayan DM'li hastalarda da retinal nöronlarda yapısal ve fonksiyonel değışiklikler geliştiğı gösterilmiştir (48, 49). Retinadaki nöron hasarında glutamat metabolizmasının bozulmasının ve nörotrofik faktörlerin sentezindeki değışikliklerin etkili olduğu düşünölmektedir (2).

#### **2.5.2.1. Müller Hücre Aktivasyonu**

Müller hücreleri, inflamatuvar sitokinlerin ana kaynağı olup retinadaki patolojik değışiklikler sonucu sayıları artar ve aktifleşirler. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR1), IL-1 $\beta$ , hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), TNF- $\alpha$  ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi bir çok inflamatuvar genin ekspresyonu artar (50). Hiperglisemide bu hücrelerdeki VEGF ve PEDF ekspresyonu bozular (51). Toll like reseptör-4'ü kontrol eden yüksek mobilite grup box1 (HMGB1)'in Müller hücrelerinde hiperglisemi sonucunda aktifleştiğı gösterilmiştir (52). Bu reseptör angiogenezle ilişkilidir ve DR'li hastaların fibrovasküler membranlarında arttığı gösterilmiştir (53).

### **2.5.2.2. Astrosit Kaybı ve Aktivasyonu**

Astrositler, destekledikleri nöronlara enerji substratları sağlarlar ve retinal mikroçevrede trofik faktörlerin ve antioksidan moleküllerin sentezinden sorumludurlar. Müller hücrelerinin aksine bu hücrelerin sayıları diabetik retinada azalır (54). Astrositler bir çok inflamatuvar aracılardan sentezlenmesine aracılık edebilirler.

### **2.5.2.3. Mikroglia Aktivasyonu**

Diabetik retinada sayıları artan mikroglialar, AGE, ROS ve IL-1, interlökin-6 (IL-6), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle aktifleşirler. Diabetik retinada nöropati gelişiminde rol oynarlar. Proliferatif DR'de yeni gelişen damarların çevresinde aktif mikroglia hücrelerinin olduğu gösterilmiştir (24).

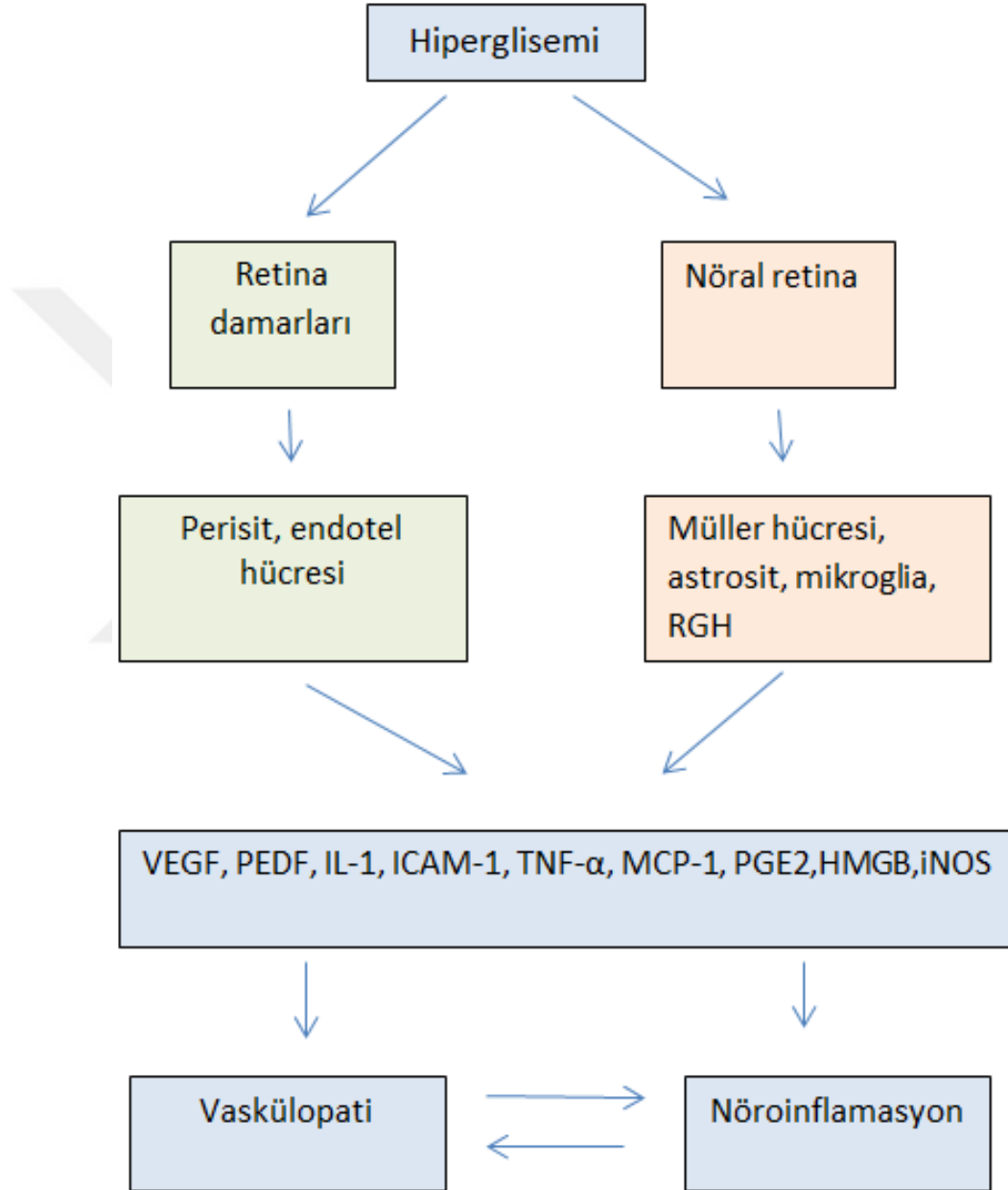
### **2.5.2.4. Retinal Gangliyon Hücre Hasarı**

Diabetik retinada RGH'lerin sayısı azalır ve bu hücrelerde morfolojik değişiklikler izlenir. IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar sitokinlerin uyarısı sonucu RGH'lerde mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) sinyalizasyonu artar, proangiogenetik özellikleri olan proteinazla aktive olan reseptör-2 sentezi artar (55). Retina gangliyon hücre hasarı sonucu Müller hücrelerinden VEGF, siliyer nörotrofik faktör (CNTF) ve PEDF gibi nörotrofik faktörler salgınır. Bu faktörler de RGH'lerde NF-KB'yi aktifleştirir (56). Bu durum nöroinflamasyonu artırır ve vasküler değişikliklere sebep olur.

Diabetik retinadaki artmış AGE'ler, ROS'lar ve inflamatuvar sitokinler retinal glial hücrelerde ve nöronlarda dejenerasyona ve bu hücrelerin aktivasyonlarına sebep olur. Glial hücre aktivasyonu bir çok inflamatuvar ve angiogenetik aracının salgınmasına ve bu hücrelerin vasküler tonus üzerindeki etkilerinin bozulmasına sebep olur. Diabetik retinadaki nörodejenerasyonun vasküler bozuklukların başlamasında önemli olduğu düşünülmektedir (57).



Diabetik retinadaki nörodejenerasyonun en önemli sebeplerinden birinin nörotrofik faktörlerdeki disregülasyon olduğu düşünülmektedir. Deneysel diabetik retinopati modelinde BDNF, sinir büyüme faktörü (NGF), PEDF, VEGF, insulin ve eritropoetin nörön koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (2).



**Şekil 2.2.** Vaskülopati ile nöroinflamasyonun ilişkisi (Yu ve ark. “Neuroinflammatory responses in diabetic retinopathy”. Journal of Neuroinflammation (2015) 12:141’den alınmıştır)

### **2.5.3. Vasküler Değişiklikler**

#### **2.5.3.1. Kapillerlerde Fonksiyonel ve Yapısal Değişiklikler**

Diabetik retinada, retinopati gelişmeden önce ilk görülen bozukluk lökostatizistir. Kronik inflamasyon sonucu Müller hücrelerinden salınan VEGF, oksidatif stres ve sistemik kan basıncı yüksekliği sonucu oluşan sürtünme stresi adezyon molekülleri ve integrinlerin sentezini uyarır. Endotel hücrelerindeki ICAM-1 ekspresyonunun artışı dolaşımdaki lökositlerin endotele CD18'ler yardımıyla tutunmasını uyarır. Endotele tutunan lökositler salgıladıkları inflamatuvar, prokoagülan sitokinler ve oksijen radikalleri ile kapiller hasara ve tromboza sebep olurlar. Trombüs gelişmesinde hiperglisemiye bağlı trombositlerdeki değişimler de etkilidir. Kapiller blokajın gerisinde kalan alanda lokal iskemi gelişir. Kronik hiperglisemi ve inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle perisit hasarı ve endotel bazal membranında kalınlaşma gözlenir. Bu durum kapiller kan akımının bozulmasına sebep olur. Kapillerlerde gelişen bu değişiklikler kan retina bariyerinde bozulmaya ve retinada hipoksiye sebep olur. Diabetik retinada perisit kaybı sonucu mikroanevrizmalar, kan retina bariyerinin bozulması sonucu ödem ve eksudalar gözlenir (58).

#### **2.5.3.2. Hipoksi ve Neovaskülarizasyon**

Hücrede oksijen düzeyi azalınca hipoksiyle indüklenen faktör-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) protein sentezi artar. Bu protein VEGF mRNA düzeyi ve stabilitesini artırır. Sitokinler, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin oksijen düzeyinden bağımsız olarak HIF-1  $\alpha$ 'yı artırabilir (58). Vasküler endotelial büyüme faktörü, yeni damar oluşumlarına ve vasküler permeabilite artışına sebep olarak hipoksiyi derinleştirir ve VEGF salınımını daha fazla artırır.

#### **2.5.3.3. Retinal Fibrozis**

Diabetik retinopatide fibrotik süreçler sonucunda fibrovasküler proliferatif doku veya daha nadir olarak avasküler proliferatif doku oluşabilir. Müller hücreleri, astrositler ve mikroglialar fibrotik süreçte önemli rol oynarlar. Hipoksi sonucu

Müller hücrelerinden VEGF ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) ekspresyonu artar. Retinal yüzeyde yeni damarların gelişmesi retinal gliozisi uyarır. Kronik veya şiddetli uyarılar subretinal veya epiretinal alanda gliotik skarlaraya sebep olabilir. Bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve VEGF neovaskülarizasyonda ve bunun sonucunda oluşan fibroziste rol oynarlar. Vasküler endotelyal büyüme faktörü, CTGF'nin salınımını artırırken, CTGF ise VEGF salınımını azaltır. Bu negatif geribildirim angiyotik fazdan fibrotik faza geçişi sağlar (59).

#### **2.5.4. İnflamasyonun Rolü**

Diabetes mellitusta hipergliseminin etkisiyle dolaşımda artan VEGF, dokuda iskemi oluşturarak makrofaj ve mikrogliya aktivasyonuna sebep olur. Bu hücrelerden salınan TNF- $\alpha$ , vasküler ve glial hücrelerden IL-1, interlökin-8 (IL-8), MCP-1 ve VEGF salınımını uyarır (60).

İnterlökin-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler hipergliseminin etkisiyle serumda artış gösterirler. Bu sitokinler kapiller hasara sebep olurlar ve angiogenezi tetiklerler. Dokudaki iskeminin artışıyla VEGF salınımı artar. Bu faktör hipoksiyi artırmanın yanısıra NF-KB aktivasyonu yapar ve TNF- $\alpha$ , ICAM-1, vasküler hücre adezyon proteini-1 (VCAM-1) salınımını artırır.

Ekspresyonu artan ICAM-1, VCAM-1 ve hiperglisemik ortamda bulunan AGE'ler lökostazisi artırır. Lökostazisin artışıyla;

- Endotele tutunan lökositler inflamatuvar sitokin salınımını artar.
- Sıkı bağlantılar hasarlanır.
- Fas-Fas ligand bağlanmasıyla endotel apoptozisi uyarılır.
- Perisit kaybı gerçekleşir.
- Vasküler permeabilite artışı görülür (46).

Neovaskülarizasyon ve inflamasyon, birçok ortak mediatör ve yolağa sahiptir. Bunlardan bir tanesi de siklooksijenaz (COX)-prostaglandin yolağıdır. Siklooksijenaz inhibisyonunun VEGF salınımını azalttığı bilinmektedir (61).

### 2.5.5. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Rolü

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, yara iyileşmesinde, doku tamirinde, organ rejenerasyonunda ve vaskülogenezde rol oynayan bir glikoproteindir. Bu ailenin VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve plasental büyüme faktörü (PGF) olmak üzere yedi üyesi vardır. Bu büyüme faktörünün üç tip tirozin kinaz reseptörü bulunmaktadır: VEGFR1(Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), VEGFR-3 (Flt-4). Fizyolojik ve patolojik vasküler olaylarda görevli en önemli reseptörler VEGFR-1 ve VEGFR-2 dir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1, VEGF-A ve VEGF-B'yi tanıırken, VEGFR-2 VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'yi ligand olarak tanıır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü -2'nin angiogeneze belirleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir (62).

Hiperglisemi sonucu oluşan AGE'ler, ROS'lar, inflamatuvar aracılar ve protein kinaz C aktivasyonu VEGF'in fazla ekspresyonuna sebep olur. İnsülin benzeri büyüme faktörü ve insülin doğrudan VEGF salınımını artırabilir. Fizyolojik koşullarda endotel hücrelerini apoptozisten koruyan VEGF, ROS'ların artıp NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturduğu bir ortamda, peroksinitritin endotelde apoptozisi tetiklemesine sebep olur (63). VEGF'in damar duvarındaki bir diğer etkisi de permeabilite artışıdır.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, NF-KB'yi uyararak ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 ve COX-2 salınımını uyarır. Adezyon moleküllerinin ekspresyonuyla lökositler, MCP-1 ile makrofajlar olay yerine çağrılır. Bu protein, inflamatuvar etkilerinin yanında direkt neovaskülarizasyonu uyarabilir ve VEGF salınımını artırabilir (62). Vasküler endotelyal büyüme faktörü, COX-2'yi NF-KB üzerinden indirekt veya direkt olarak uyarabilir. Siklooksijenaz-2, başlattığı inflamasyon cevabı dışında HIF-1 $\alpha$ 'yı uyararak VEGF salınımını artırabilir veya doğrudan angiogenezi uyarabilir. Dokudaki oksijen düzeyi belli bir seviyenin altına düşünce de HIF-1 $\alpha$  salınarak VEGF üretimi artırılır.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, dolaşımında bulunan endotelyal progenitor hücrelerin retina gelip endotel hücrelerine dönüşmelerini sağlarken, bir taraftan matrix metalloproteinazların aktivitesini düzenleyerek damarın oluşturulacağı yatağın hazırlanmasını sağlar. Bu şartlar altında oluşan damarlar,

dokunun beslenmesini sağlayamaz ve hipoksi derinleşir. Hipoksinin derinleşmesiyle VEGF salınımı daha çok artarak bir kısır döngünün oluşmasına sebep verir (58).

## **2.6. Diabetik Retinopati Klinik Bulguları**

### **2.6.1. Nonproliferatif Diabetik Retinopati**

#### **2.6.1.1. Hafif-Orta Nonproliferatif Diabetik Retinopati**

Mikroanevrizmalar, muayeneyle ilk tespit edilebilecek değişikliklerdir. Genellikle makulada ve orta retina katlarında izlenirler. Rüptüre olmalarıyla intraretinal hemorajiler gelişir. Hemoraji derin katlardaysa yuvarlak veya oval şekildeyken (dot or blot), sinir lifi tabakasında olurlarsa mum alevi şeklinde görülürler. İki kadrandan az venöz boncuklanma görülebilir (64).

#### **2.6.1.2. Şiddetli-Çok Şiddetli Nonproliferatif Diabetik Retinopati**

Nonproliferatif DR (Non-PDR)'nin PDR'ye ilerleme riskini değerlendirebilmek için yapılmış bir sınıflamadır. Aşağıdaki özelliklerden birinin bulunmasıyla tanımlanır (4.2.1 kuralı):

- Dört kadranda şiddetli intraretinal hemoraji veya mikroanevrizma varlığı
- İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma
- Bir veya daha fazla kadranda intraretinal mikrovasküler anomali (IRMA)

Bu özelliklerden iki veya daha fazlasının bulunması durumunda çok şiddetli Non-PDR olarak adlandırılır. Şiddetli Non-PDR'nin bir yıl içindeki PDR'ye ilerleme riski %15'tir. Bu kriterlerden ikisi mevcutsa bu risk %45'tir (65).

Retinal hemorajiler, atılmış pamuk manzarası, venöz boncuklanma ve IRMA retina hipoksisinin göstergesidir. Lokal iskemi aksoplazmik akımda yavaşlamaya sebep olur. Sinir liflerinin şişmesi sonucu yumuşak eksuda veya sinir lifi infarktı olarak adlandırılan atılmış pamuk manzarası oluşur. Venöz boncuklanma, venöz akımın yavaşladığının önemli bir göstergesidir. Venöz ilmikler genellikle geniş kapiller nonperfüzyon alanlarının yanında bulunurlar. İntraretinal mikrovasküler

anomali, kollateral kanallar olarak fonksiyon gören dilate kapillerdir. Retinal neovaskülarizasyondan klinik olarak ayrımı zor olabilir (66).

### **2.6.2. Diabetik Makuler İskemi**

Nonproliferatif DR'de görme keskinliğinde azalma sebeplerinden biri diabetik maküler iskemidir. Retinal kapiller nonperfüzyon orta veya şiddetli Non-PDR ile ilişkilidir. Foveal avasküler zonda genişleme gözlenir. Foveal avasküler zonun çapı 1000 µm'nin üzerine çıkması santral görme kaybıyla ilişkilidir (66).

### **2.6.3. Diabetik Makuler Ödem**

#### **2.6.3.1. Fokal Ödem, Diffüz Ödem ve Klinik Anlamlı Makula Ödemi**

Retina ödemi, retinal vasküler geçirgenlik artışıyla ilişkili bir tablodur. Foveayı tehdit eden veya tutan retina ödemi görme kaybıyla sonuçlanır. Fokal makuler ödem, mikroanevrizma gibi kapiller lezyonlardan fokal sızıntılarla karakterizedir. Plazma lipoproteinlerinin dış ve iç pleksiform tabakada birikmesiyle oluşan sert eksudalarla ilişkilidir. Diffüz makuler ödem yaygın retinal kapiller sızıntı sonucu oluşur. Genellikle sert eksuda izlenmez (64).

Retinal kalınlaşmanın makulanın 500 µm santralinde yer alması, retinal kalınlaşmayla ilişkili sert eksudaların makula santraline 500 µm'den yakın olması veya makula santraline bir disk çapı uzaklıkta bir disk alanı genişliğinde retinal kalınlaşmanın bulunması klinik anlamlı makula ödemi olarak adlandırılır.

Makula santralini içeren veya klinik anlamlı makula ödeminin tedavi edilmesi önerilmektedir (66). Tedavi planlanırken eksudaların foveaya yakınlığı, diğer gözün durumu, PDR için risk faktörleri gözönünde bulundurulmalıdır.

#### **2.6.3.2. Optik Koherans Tomografiye Dayalı Makula Ödemi Sınıflaması**

Optik koherans tomografi sonucuna göre DMÖ kistik ve diffüz ödem şeklinde incelenir. Bazı olgularda iki tip ödem beraber bulunabilir.

Kistik makula ödemi, daha sık görülen tiptir. Optik koherans tomografi kesitlerinde içlerinde yansıma özelliği olmayan veya daha az sıklıkla az yansıtıcılık özelliğinde sıvı bulunan kistler gözlenir. Kistler arasındaki septaları Müller hücreleri oluşturmaktadır (67).

Diffüz retinal kalınlaşma, kistik makula ödeme göre daha nadir görülür ve tedaviye daha dirençlidir. Retina içinde kistler olmadan retina dokusunun kalınlaştığı görülmektedir. Retina yüzeyindeki fibrotik değişikliklerle ilişkili olabilir. Bu hastalarda epiretinal membran varlığı araştırılmalıdır. Kalınlaşma genellikle dış pleksiform tabakanın üstündedir ve tabakaların seyrinde bozulmalara yol açabilir.

Kombine makula ödeminde diffüz kalınlaşma retinanın yüzey tabakalarında görülürken, kistik boşlukların kistik tip makula ödeminden farklı olarak retina yüzeyinde değil, dış pleksiform tabakanın hemen üstünde veya altında yer alır. Tedaviye yanıtı diffüz ödeme göre daha iyidir (67).

#### **2.6.4. Proliferatif Diabetik Retinopati**

Retinadaki iskemi ve hipoksinin artmasıyla VEGF salınımı artar ve fibrovasküler süreç başlar. Fibröz doku üzerinde yeni damarlar gelişir. Damarların gerilemesiyle fibröz dokuda kontraksiyon gelişir ve bulunduğu bölgeler traksiyon uygular.

Proliferatif DR, proliferasyonun yaygınlığına göre erken ve yüksek risk olarak derecelendirilir. Diabetik retinopati çalışmasında aşağıdaki bulgulardan birinin bulunması yüksek riskli PDR olarak tanımlanmıştır (66):

- Vitreus hemorajisiyle birlikte hafif disk neovaskülarizasyonu
- Vitreus hemorajisiyle birlikte veya değil orta ve ileri disk neovaskülarizasyonu (Optik diskin >1/4 tutulumu)
- Vitreus hemorajisiyle birlikte orta düzeyde herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (Optik disk genişliğinin >1/2 tutulum)

Aşağıdaki maddelerden üç veya dört tanesinin bulunması da yüksek riskli PDR olarak tanımlanır (66):

- Vitreus hemorajisi veya preretinal hemoraji
- Yeni damarlar
- Optik diskin üzerinde veya yakınında yeni damarlar
- Orta veya şiddetli yaygınlıkta yeni damarlar

Proliferatif DR'de görme kaybı vitreus hemorajisi, preretinal hemoraji, traksiyonel ve regmatojen dekolmanlarla ilişkilidir (65).

## **2.7. Diabetik Retinopatinin Tedavisi**

### **2.7.1. Farmakolojik Tedavi**

#### **2.7.1.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Monoklonal Antikorları**

Bevacizumab, molekül ağırlığı 149 kDa olan ve VEGF'in bütün izoformlarını inhibe eden rekombinant monoklonal antikordur (68). Bevacizumab kolon ve over kanseri için ruhsatlanmış olmasına rağmen DMÖ'de dünya genelinde kullanılmaktadır. DRRCR net Protokol H verilerine göre kısa dönemde intravitreal bevacizumab tedavisinin lazer tedavisine göre makula ödemi azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (69). BOLT çalışmasında, santral tutulumlu DMÖ hastalarında bevacizumab ve lazer tedavisinin 24 aylık takibi sonucunda, ilk grubun harf kazanımı 9 olurken lazer grubunda 2.5 harf görme artışı rapor edilmiştir. Bu çalışmayla bevacizumabın DMÖ tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (70).

Ranibizumab, molekül ağırlığı 48 kDa ağırlığında VEGF-A'nın bütün izoformlarını inhibe eden monoklonal antikor fragmanıdır. Bu molekülün Fc parçası olmaması sebebiyle dolaşımdan uzaklaştırılma zamanı bevacizumaba göre daha kısadır (71). READ-2 çalışması ranibizumabın biyoaktivitesiyle ilgili bilgiler vermiştir. READ-3 çalışmasıyla 0.5 mg ile 2 mg ranibizumab karşılaştırılmış ve yüksek doz tedavinin herhangi bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir (72). Ranibizumabın 0.3 mg ve 0.5 mg dozlarının karşılaştırıldığı RESOLVE çalışmasında 10 sıradan fazla harf kazanımının ranibizumab grubunda %60, sham grubunda %18



olduğu gösterilmiştir (73). DRCR net protokol I çalışmasında erken veya geç lazer tedavisiyle birlikte 0.5 mg ranibizumabın erken lazerle birlikte 4 mg triamsinolon tedavisi karşılaştırılmıştır. Ranibizumab alan hastalarda triamsinolon alanlara göre anlamlı harf kazanımı rapor edilmiştir. Bu çalışmanın 3 yıllık sonuçlarına göre görme keskinliği kazanımları değerlendirildiğinde ranibizumab ve geç lazer tedavisinin daha başarılı olduğu bulunmuştur (74). Faz-3 alışmalar olan RESTORE ve REVEAL ile ranibizumabın lazer tedavisine üstünlüğünü gösterilmiştir (75.76). RIDE ve RISE faz-3 çalışmalarından sonra ranibizumab, DMÖ endikasyonu için ruhsatlandırılmıştır. Bu çalışmalarda 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab sham grubuyla karşılaştırılmıştır. Yirmi dört aylık takip sonucunda 15 en fazla harf kazanımı RISE çalışmasında ranibizumab grubunda %44.8, kontrol grubunda %18.1 iken RIDE çalışmasında ranibizumab grubunda %33.6, kontrol grubunda %12.3 olarak rapor edilmiştir (77). Bu çalışmaların uzatılmasıyla ranibizumab tedavisine geç başlanılan hastaların verileri elde edilmiştir. Herhangi bir tedavi almayıp ranibizumab tedavisine geç başlanılan hastalarda harf kazanımı ranibizumab tedavisine erken başlayan gruba göre daha az olurken, başlangıç olarak lazer tedavisi alan grubun harf kazanımı erken ranibizumaba başlayan grupla benzer bulunmuştur (77).

Aflibercept, insan IgG1 imnogloblininin Fc bölümüne kaynaştırılmış VEGFR-1 ve VEGFR-2 hücre dışı alanlarından gelen VEGF bağlayıcı bölümlerini içeren rekombinant bir füzyon proteindir. VEGF-A'nın, VEGF-B'nin ve PGF'nin bütün izoformlarını inhibe eder (78). Faz-2 DA VINCI çalışmasında lazer tedavisiyle afliberceptin farklı dozları ve tedavi rejimleri karşılaştırılmıştır. On iki aylık takip sonucunda lazer grubunda 1.3 harf kaybı görülürken, aflibercept grubunda 9.7 ile 13.1 harf kazanımı rapor edilmiştir (79). Faz-3 VIVID ve VISTA çalışmalarıyla aflibercept DMÖ için ruhsatlandırılmıştır. Bu çalışmalarda 12 ayın sonunda lazer grubunda 0.2 harf kazanımı olurken, aflibercept grubunda kazanım 12.5 harf olarak rapor edilmiştir (80).

DRCR net protokol T de üç anti-VEGF molekül karşılaştırılmıştır. 89 merkez ve 660 hastanın dahil edildiği çalışmada hastalara randomize olarak 2 mg aflibercept, 1.25 mg bevacizumab veya 0.3 mg ranibizumab verilmiştir. On iki ayın sonunda aflibercept grubunda 13.3, bevacizumab grubunda 9.7, ranibizumab grubunda 11.2

harf kazanımı görülmüş ama aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (81).

Anti-VEGF ajanlar, sızıntıları azaltır ve neovaskülarizasyonların gerilemesini sağlar. Vitrektomilerden kısa süre önce uygulanan anti-VEGF ajanların peroperatif kanama riskini azalttığı ve traksiyon yapan membranların daha kolay ayrılmasını sağladığı bilinmektedir (82).

DRCR. Net çalışması protokol S'in iki yıllık sonuçlarına göre 0.5 mg Ranibizumab, erken lazere kıyasla daha fazla görme artışı sağlamakta, vitrektomi ihtiyacını ve klinik anlamlı makula ödemi gelişimini azaltmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre lazerden önce intravitreal ranibizumab ile tedaviye başlanması tavsiye edilmektedir (83).

#### **2.7.1.2. Kortikosteroidler**

Diabetik makula ödeminin patogenezinde inflamasyonun önemli bir rolü vardır. İntravitreal kortikosteroidler, proinflamatuvar hücreleri ve sitokinleri, lökostatizi, prostaglandin sentezini ve VEGF salınımını inhibe etmeleri sebebiyle DMÖ tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavinin en önemli kısıtlayıcıları katarakt gelişimi ve göz içi basıncının yükselmesidir.

DRCR net protokol B ve I, lazer tedavisinin triamsinolon asetat tedavisine üstün olduğunu ve triamsinolon tedavisinin göz içi basıncında aşırı yükselmelere ve cerrahi gerektiren katarakta sebep olduğunu göstermiştir (84). Bu nedenle DMÖ tedavisinde kullanımı artık tavsiye edilmemektedir.

Deksametazon implant, biyoçözünür polilaktik glikolik asit kopolimerine deksametazonun yerleştirilmesiyle elde edilmiştir. Altı ay boyunca kontrollü salınım sağlayan implant enjeksiyon sayısının azaltılmasında faydalıdır. PLACID çalışmasında deksametazon implant ve lazer kombinasyonu lazer ve sham grubuyla karşılaştırılmış, 12. ayın sonunda ilk grupta harf kazanımı 7.9, ikinci grupta 2.3 olarak bulunmuştur. Deksametazon implant enjekte edilen hastalarda fundus fluoresein angiografideki diffüz sızıntı alanların daraldığı da gösterilmiştir (85). MEAD çalışmasının verilerine göre 3. yılın sonunda 15 harften fazla görme artışı 0.7 mg deksametazon implant alanların %22.2 sinde sağlanırken, sham grubunda %12

dir. Dekametazon implant grubunda katarakt insidansı %67.9 olarak değerlendirilirken, fakik hastaların %59.2 sine katarakt cerrahisi uygulanmıştır. Göz içi basıncında 10 mmHg dan fazla artış gözlenenlerin yüzdesi %27.7 olarak rapor edilmiştir (86). BEVORDEX çalışmasında deksametazon implant ile bevacizumab karşılaştırılmış olup 16 haftalık gerektiğinde enjeksiyon yapılan rejim sonucunda ilk grupta 2.7, ikinci grupta 8.6 enjeksiyon uygulanmış ve benzer görsel sonuçlar elde edilmiştir (87). Dekametazon implantın vitrektomize gözlerdeki başarısını değerlendiren CHAMPLAIN çalışmasında 26 haftanın sonunda santral makula kalınlığında 65 µmlik bir azalma, görme keskinliğinde 3 harf kazanımı rapor edilmiştir (88).

Fluosinolon asetat implant biyoçözünür olmayan kontrollü salınım yapan bir implanttır. Faz 2 FAMOUS çalışmasıyla dirençli DMÖ'sü olan hastalardaki etkinliği gösterilmiştir (89). Faz 3 FAME A ve FAME B çalışmalarında 15 harften fazla kazanım yüksek doz alan grupta %28.7, düşük doz alan grupta %28.6 ve sham grubunda %16.2 olarak rapor edilmiştir. Glokom insidansı düşük doz fluosinolon asetat alan grupta %3.7 ve yüksek doz alanlarda %7.6 olarak değerlendirilmiştir (90). Subgrup analizinde kronik DMÖ (>3 yıl)'sü olan grupta kronik olmayan hastalara göre harf kazanımının daha fazla olduğu bulunmuştur. Post hoc analiz fluosinolon asetat implantın fakik hastalarda da psödo fakik hastalarda olduğu gibi kullanılabilceği düşüncesini desteklemiştir (90).

## **2.7.2. Argon Lazer Fotokoagülasyon**

### **2.7.2.1. Diabetik Makula Ödemi Tedavisi**

Erken tedavi diabetik retinopati çalışması (ETDRS), fokal veya grid makula argon lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan DMÖ hastalarında tedavi almayanlara göre daha iyi sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir. Klinik anlamlı DMÖ'sü olan hastalarda lazer fotokoagülasyonun orta düzey görme kaybını (20/50 den 20/100'e gerileme veya ETDRS görme eşelinde 15 harften fazla kayıp) azaltmaktadır. Aynı çalışmada lazer tedavisinin subretinal fibrozis gelişimini azalttığı belirtilmektedir (91).

Diabetik makula ödeminde argon lazer sonrasında kötü görme keskinliğiyle ilişkili durumlar şunlardır:

- Foveal tutulumlu diffüz makuler ödem
- Yaygın perifoveal kapiller nonperfüzyon
- Foveada sert eksudaların bulunması

Lazer spotlarının büyüklüğü 50-100 µm büyüklüğünde olmalı, spot süresi 0.1 saniye veya altında olmalıdır. Fundus fluorescein angiografide sızıntının kaynaklandığı mikroanevrizmalar saptanırsa ve lokalizasyonları santralinden 500 µm ve 3000 µm arasındaysa yeşil veya sarı dalga boyları kullanılarak mikroanevrizmalara atış yapılarak sızıntı önlenir. Sızıntı diffüz ise grid patternde lazer uygulanabilir. Lazer spotları makula santralinden 500 µm ve optik disk temporalinden 500 µm uzaklıkta olmalıdır (91).

### **2.7.2.2. Retinopati Tedavisi**

Panretinal fotokoagülasyon (PRP), PDR'nin tedavisinde yıllardır kullanılan bir tedavidir. Diabetik retinopati çalışmasına göre Argon veya Xenon lazer ile yapılan PRP, ciddi görme kaybı gelişme riskini azaltmaktadır (92).

Panretinal fotokoagülasyon ile iskemik retinaya hasar verilir. İskemik retinanın hasarlanması ile buradan kaynaklanan büyüme faktörlerinin salınımı azaltılır, retina dokusu ortadan kaldırıldığı için oksijen tüketimi azaltılır ve koroidden oksijen diffüzyonu artırılır.

Panretinal fotokoagülasyon tedavisinde genellikle yeşil veya mavi-yeşil argon lazer kullanılır. Tek veya birkaç seansta 500 µm spot büyüklüğünde yaklaşık 1200 atım yapılır. Spotlar arasında yarım spot genişliğinde boşluk bırakılır (91).

Panretinal fotokoagülasyon, DMÖ'yü tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. DMÖ'sü olan hastalarda PRP, anti-VEGF bir ajanla kombine edilmektedir.

Panretinal fotokoagülasyon, gece görüşünde, renkli görmeye ve kontrast duyarlılıkta azalmaya, periferik görme alanı kaybına ve pupil dilatasyonuna yol açabilir. Hastaların bir kısmında görmeye bir iki sıra azalma gözlenebilir. Diğer yan

etkiler; akomodasyon kaybı, korneal duyarlılıkta azalma ve fotopsidir. Bu yan etkileri azaltmak için işlem sırasında horizontal meridyendeki uzun siliyer damar ve sinirler korunmalıdır. Panretinal fotokoagülasyonun bu yan etkilerini azaltmak için pattern scan lazer (Pascal), subthreshold mikropulse diod lazer, retinal rejuvenasyon tedavisi ve selektif retinal terapi geliştirilmiştir (92).

### 2.7.3. Pars Plana Vitrektomi

Posterior hyaloid traksiyonu ve diffüz makula ödemi olan hastalar vitrektomiyle arka hyaloidin ayrılmasından fayda görürler. DRCR net protokol D, bu hastalarda vitrektomi sonucunda makula kalınlığının azaldığını fakat altı ay boyunca görme keskinliğinde bir artış olmadığını göstermiştir (91).

Diabetes mellituslu hastalarda aşağıdaki durumlar mevcutsa pars plana vitrektomi (PPV) endikasyonu bulunmaktadır:

- Vitreus hemorajisi 1-6 aydan uzun sürede açılmaması
- Makulayı tehdit eden traksiyonel retina dekolmanı mevcudiyeti
- Kombine traksiyonel ve regmatojen retina dekolmanının bulunması
- Posterior hyaloidal traksiyona bağlı diffüz DMÖ bulunması
- Maksimum PRP tedavisine rağmen tekrarlayan vitreus hemorajisinin bulunması
- Kan hücrelerine bağlı eritroklastik glokom varlığı
- Panretinal fotokoagülasyon yapılmasına engel olan ortam opasitesiyle beraber ön segment neovaskülarizasyonu
- Yoğun premaküler subhyaloid hemoraji varlığı

Diabetik retinopati vitrektomi çalışmasının sonuçlarına göre, tip 1 DM'li veya daha önce hiç PRP tedavisi almamış hastalarda erken PPV ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (91).

## 2.8. Optik Koherans Tomografi

Optik koherans tomografi, dokuların mikroyapısını kesitsel olarak incelemeyi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Bir çok tıp alanında kullanım alanı bulan OCT, oftalmoloji pratiğinde ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (93).

İlk olarak 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (94). Farklı seviyelerdeki dokulara gönderilen ışıktan meydana gelen yansımaların zamansal farklılıklarını ölçen cihazlar olan interferometre üzerinde yoğunlaşarak geliştirilmiş, cihazın hızı özel fiber optik sistemle artırılıp ilk OCT versiyonu üretilmiştir. İlk piyasaya çıkan OCT cihazları time-domain OCT cihazlarıydı. Görüntü kalitesinin ve çekim hızının artırıldığı spektral-domain OCT cihazları günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Optik koherans tomografi sistemlerinde ışığın farklı dokulardan yansırken meydana gelen gecikme süresi bilinen bir örnekle karşılaştırılarak değerlendirilir. Yansımalar arasındaki zamansal fark referans aynası verilerine bakılarak ölçülür. İlk üretilen cihazlarda ışık kaynağı olarak 820 nm dalga boyundaki yüksek aydınlatmalı diod lazer kullanılırken, şu an piyasaki OCT cihazlarını birbirinden farklı ama birbirine yakın dalga boylu yüksek aydınlatmalı diod lazer kullanmaktadır. Aksiyel çözünürlük dokuda üç mikrona kadar düşürülmüştür (95).

Optik koherans tomografi, glokom ve nörooftalmoloji hastalarında retina sinir lifi ve ganglion hücre analizi için kullanılmaktadır. Ayrıca retina hastalıklarında makula ödemi, seröz makula dekolmanı, koroid neovaskülarizasyonu gibi birçok bulgunun değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir.

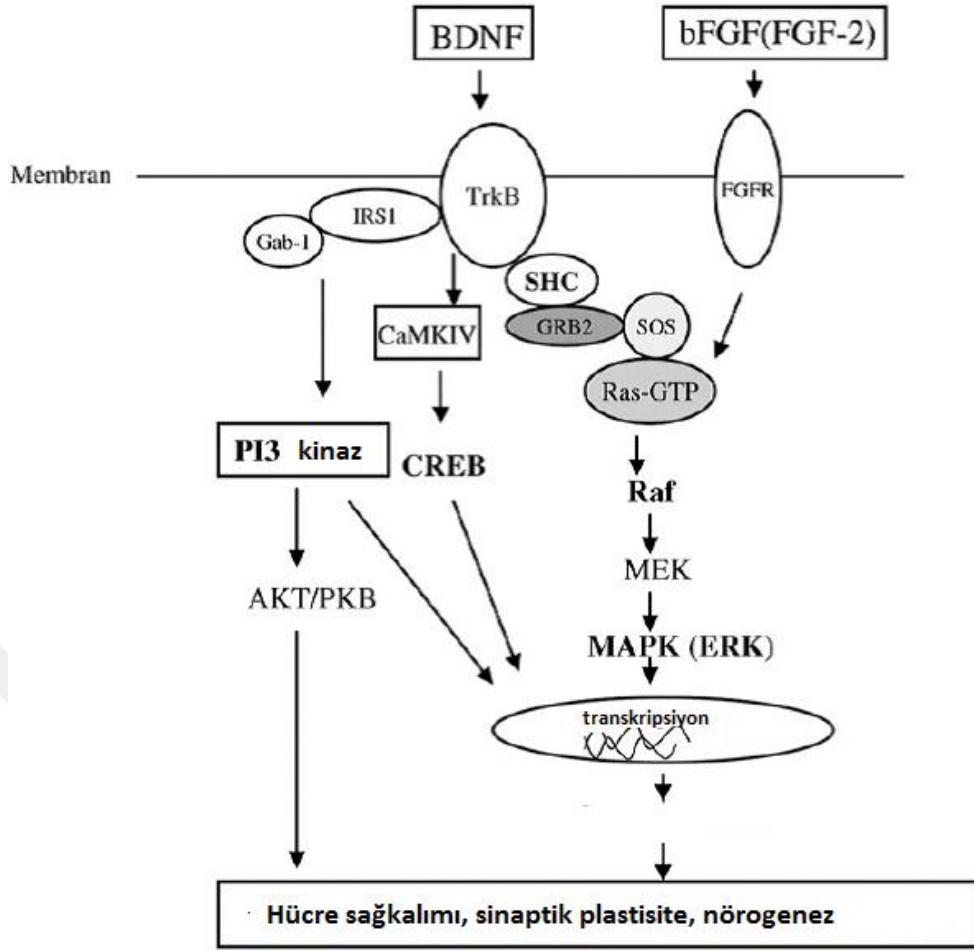
Diabetik retinopatili hastalarda kullanımı ise daha çok makula ödemi tanısı ve takibi için kullanılmaktadır. Hücresel boyutta alabildiğimiz kesitleri sayesinde görme keskinliği için prognostik olabilecek fotoreseptör ve eksternal limitan membran hasarı değerlendirilebilmektedir. Son zamanlarda üzerinde durulan hiperreflektif noktalar, parasantral akut orta makulopati gibi OCT bulguları diabetik retinanın durumu hakkında daha detaylı bilgiler vermektedir.

## 2.9. Beyinden Türetilmiş Nörotrofik Büyüme Faktörü

Beyinden türetilmiş nörotrofik büyüme faktörü, nörotrofin ailesine ait protein yapıda bir büyüme faktörüdür. Nörotrofinlerden diğer önemli büyüme faktörleri NGF, nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4 (NT-4)'dür. Nörotrofinler, nöronların gelişmesi, hayatta kalması ve fonksiyon göstermeleri için gereklidir. Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör, nörotrofinler içinde en çok bilgi sahibi olunan moleküldür.

Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör ve reseptörü tropomiyozinle ilişkili kinaz reseptör B (TrkB), beyinde yaygın olarak eksprese edilmekle beraber en yoğun olarak hipokampusta bulunmaktadır. Antegrad akımla sinir terminalinden prohormon olarak salınmaktadır (96).

Diğer nörotrofinler gibi BDNF de Trk üzerinden etki eder. Birçok fonksiyonunu TrkB ve p75<sup>NTR</sup> üzerinden gerçekleştirmektedir. Beyinden türetilmiş nörotrofik faktörün TrkB'ye bağlanması ile reseptörün dimerizasyonu ve otofosforilasyonu gerçekleşerek MAPK, fosfotidilinozitol 3-kinaz ve fosfolipaz C- $\gamma$ 1 yollarını aktive edilir. Bu yolların aktivasyonu, nöronal plastisite, nöronal gelişme ve nöral sağkalım için gerekli olan genlerin ekspresyonu uyarılır (97).

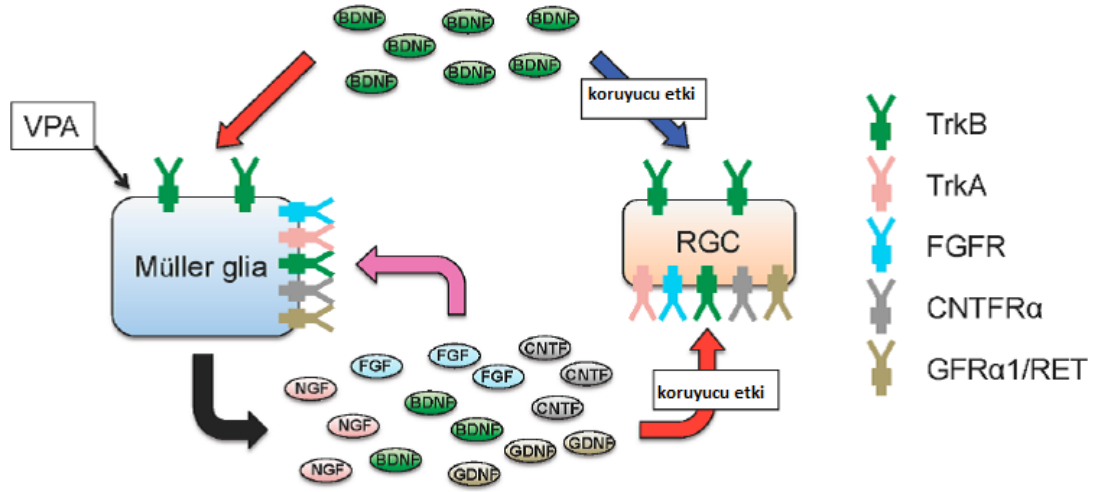


**Şekil 2.3.** BDNF-TrkB sinyal yolağı (Afarid ve ark. Neuroprotective and restorative effects of the BDNF in retinal diseases. Journal of Neurological Sciences. 2016;363:43-50.'dan alınmıştır)

Beyinden türetilmiş büyüme faktörünün fizyolojik regülasyonunun beyin gelişiminde ve visual kortekste oküler dominansın gelişiminde önemlidir. Sinaptik transmisyonunda, nörogenezde, ağrı iletiminde, öğrenme ve hafızada rol oynar (98).

Beyinden türetilmiş büyüme faktör reseptörü TrkB'nin retina gangliyon, horizontal, amakrin, RPE, Müller hücrelerinde de olduğu gösterilmiştir (99). Bu faktör doğrudan RGH'leri uyararak sağkalımı sağladıkları gibi Müller hücrelerinden diğer nörotrofik faktörlerin ve kendi salınımını artırarak da nöroproteksiyon sağlar. Bir nöroprotektif ajan olan valproik asit, N-metil D-aspartik asit toksisitesine bağlı nöron hasarını TrkB reseptörü üzerinden engellemektedir (100).





**Şekil 2.4.** Müller hücrelerinden BDNF'nin pozitif geribildirimle salınımı (Kimura ve ark. Neuroprotection, Growth Factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. Int. J. Mol. Sci. 2016;17;1584'den alınmıştır)

Bu büyüme faktörünün aksonal iletimle göze ulaştığı ve ayrıca RGH'den de salındığı düşünülmektedir. Glokomda, yüksek göz içi basıncına bağlı olarak bu faktörün aksonal transportu azalmakta ve bu durum RGH ölümüne katkıda bulunmaktadır (101). Farelerde yapılan bir çalışmada BDNF overekspresyonunun travmatik optik sinir yaralanmasında sinir koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (102). Ayrıca bu büyüme faktörünün fotoreseptörleri de koruyucu etkisi bulunmaktadır (103).

İskemik retinada BDNF Müller hücre sağkalımını artırmaktadır; ancak BDNF uyarımıyla Müller hücrelerinden salınan nörotrofik faktörlerin düzeyi azalmaktadır (104). Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör düzeyinin azalmasının retinal degeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

## 2.10. Diabetik Retinopati ve Beyinden Türetilmiş Nörotrofik Faktör İlişkisi

Diabetik retinadaki nörodejenerasyonun vasküler bozuklukların başlamasında önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir (57). Diabetik retinadaki nörodejenerasyonun en önemli sebeplerinden birinin nörotrofik faktörlerdeki disregülasyon olduğu düşünülmektedir (3). Bu nörotrofik faktörlerden RGH'leri koruyucu olduğu gösterilen BDNF'nin serumda azalmasının DR gelişimi için yüksek

risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4). Beyinden türetilmiş nörotrofik faktörün DR'li hastaların göz içi sıvılarında azaldığını gösteren kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (5,105). Retinopati gelişmesini başlatan nörodejenerasyonla ilişkili olan BDNF'nin retinopatisi olmayan DM'li hastalardaki göz içi düzeylerini gösteren ve DR'li hastalarda BDNF düzeylerini gangliyon hücre tabakaları ve RNFL ile ilişkilendiren bir çalışma bulunmamaktadır.



### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul**

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın etik kurulu, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan 13.07.2016 tarihinde 207 sayılı kurul kararı ile alınmıştır.

#### **3.2. Hasta Popülasyonu**

Çalışmaya katarakt cerrahisi endikasyonu konulmuş olan, retinopatisi olan ve olmayan DM'li hastalar dahil edildi. Parkinson, demans, multipl skleroz gibi nörodejeneratif ve demiyelizan hastalığı olanlar, inme öyküsü olanlar, epilepsili hastalar, retinopati ve katarakt dışında ek oküler patolojisi olanlar, strabismuslu hastalar, fundus görüntülemesini engelleyecek yoğunlukta kataraktı olanlar, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı olanlar, gebeler ve çocuk hastalar, OCT'de segmentasyonu engelleyecek düzeyde DMÖ'sü olanlar çalışma dışında bırakıldı. Kontrol grubu sistemik hastalığı olmayan katarakt cerrahisi endikasyonu konulmuş hastalardan oluşturuldu.

#### **3.3. Değerlendirilen Parametreler**

Çalışma dahilinde hastaların görme keskinlikleri, göz içi basınçları, yarıklı lamba biomikroskopuyla ön ve arka segment muayeneleri gerçekleştirildi. Diabetik retinopati tanısı ETDRS skalaları kullanılarak konuldu ve hastalık, Airlie House Sınıflama sistemiyle derecelendirildi (106, 107). Hastaların HbA1c düzeyleri hastane bilgi sisteminden elde edildi.

Katarakt ekstraksiyonu sonrasında göz içine konulacak merceği belirlemek için yapılan optik biyometri (Lenstar LS 900) ölçümlerinden hastaların aksiyel uzunlukları elde edildi.

Hastaların RNFL ve GHK ölçümleri operasyon öncesinde tek bir kişi tarafından Heidelberg Spectralis spektral domain OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile alındı. Veriler, santraldaki dairenin çapı 1 mm olan, dışında 3 mm ve 6 mm çapında daireler ile iç ve dış kadranların oluşturulduğu ETDRS makula kalınlık haritasından elde edildi. Tabaka segmentasyonu cihaz tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi. Segmentasyonun doğruluğu tek bir kişi tarafından kontrol edildi.

#### **3.4. Numunelerin Toplanması ve Saklanması**

Operasyon öncesinde hastaların serumları antekübital venden alınarak separatör jel içeren biyokimya tüpüne aktarılıp santrifüj edildi. Üste çıkan serum ependorf tüpüne alınarak -80 ° C’de saklandı.

Hastaların aköz hümörleri katarakt cerrahisi sırasında alındı. Cerrahi alan temizliği yapıldıktan sonra göz steril drep ile örtüldü. Göz yüzeyinde %5’lik povidon iyodin üç dakika bekletildikten sonra cerrahi alanı BSS ile yıkandı. Yan giriş bıçağıyla korneal yan giriş yapıldıktan sonra aköz hümör, insülin iğnesinin ucuna takılan tek kullanımlık kanül ile aspire edilerek ependorf tüpüne aktarıldı. Numuneler -80 ° C’de saklandı.

#### **3.5. Numunelerdeki Beyinden Türetilmiş Nörotrofik Faktör Miktarının Tayini**

Serum ve aköz hümördeki BDNF miktarını kantitatif olarak belirlemek için enzim işaretli immünosorbent yöntemine dayanan RayBio Human BDNF ELISA kiti (Norcross, GA) kullanıldı.

Değerlendirilecek tüm örneklerin ve kit malzemelerinin kullanım öncesi oda ısısına gelmesi sağlandı. Çalışmada negatif standart kontrol de dahil olmak üzere sekiz adet standart kontrol solüsyonu kullanıldı. Standart kontrol solüsyonları üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlandı. Kısaca; standart protein (C malzemesi) içeren şişe içine 720 µl A dilüenti eklenerek 400 ng/ml standart kontrol solüsyonu elde edildi. Bu solüsyondan 50 µl alındı ve 950 µl dilüent A ile karıştırıldı ve 20 ng/ml’lik ilk standart kontrol çözeltisi elde edildi. Diğer standart kontrol solüsyonları

bu solüsyonun 1/2 oranında sulandırılmasıyla 10 ng/ml, 5ng/ml, 2.5ng/ml, 1.25ng/ml, 0.62ng/ml, 0.31 ng/ml olacak şekilde hazırlandı.

İncelenmek üzere toplanmış, -80°C’de muhafaza edilen numuneler 1/51 oranında sulandırıldı. Sulandırılan numuneler ve standart solüsyonlar 96 kuyucuklu plaklardaki her bir kuyucuk içine 100 µl dağıtıldı ve iki buçuk saat oda sıcaklığında çalkalanarak inkübe edildi. Böylece bu solüsyonların içinde mevcut olan BDNF’nin immobilize antikora bağlanması sağlandı. Kuyucuklar kit içerisinde bulunan ve 100 kat dilüe edilen yıkama solüsyonu ile otomotize yıkama cihazında dört kez yıkandı ve ortamda bulunan özgül olarak bağlanmayan diğer maddeler uzaklaştırıldı. Bu işlem her basamaktan sonra toplam üç kez tekrarlandı. Yıkama işleminin ardından 100 µl biyotinle işaretlenmiş anti-human BDNF antikoru kuyucuklara eklendi ve plaklar oda sıcaklığında çalkalanarak bir saat inkübe edildi. Yıkama işlemi tekrarlandı ve kuyucuklara 100 µl streptavidin solüsyonu eklenip plaklar oda sıcaklığında bir saat 45 dakika inkübe edildi. Son yıkama işleminin ardından her kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonu eklenip plaklar oda sıcaklığında ve karanlık bir ortamda 30 dakika inkübe edildi. Süre sonunda kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon sona erdirildi ve plaklar 450 nm’de spektrofotometre ile incelendi.

Sonuçların elde edilmesi için standart değerlere karşılık gelen miktarlar ng/ml cinsinden belirlenip logaritmik bir grafik (standart eğri grafiği) oluşturuldu. Bu grafiğe göre hasta sonuçlarının optik dansite (OD) değerlerine karşılık gelen miktarlar ng/ml cinsinden belirlendi.

### **3.6. İstatistiksel Yöntem**

Bütün veriler SPSS programına aktarılıp analiz edildi (Versiyon 21; International Business Machines Co, Armonk, NY). Gruplardaki cinsiyet dağılımı ki-kare, yaş, hbA1c düzeyleri, DM süresi, gözün aksiyel uzunluğu tek yönlü varyans analizi testleriyle değerlendirildi. BDNF düzeyleri, RNFL ve GHK kalınlıkları gruplar arasında Kruskal wallis ve Mann-Whitney U testleriyle karşılaştırıldı. Korelasyon analizi Spearman testi kullanılarak yapıldı. p değerinin 0.05’den düşük olması anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada kontrol grubunda (grup 1) 17, DR'si olmayan grupta (grup 2)15, Non-PDR'li grupta (grup 3)15, PDR'li grupta (grup 4)19 hastanın serumunda BDNF düzeyleri değerlendirildi. Aköz hümrü çalışılabilen hasta grup 1 ve grup 2 de 7 şer kişi iken, grup 3 te 8 ve grup 4 te 14 idi. Hem serumu hem de aköz hümrü çalışılmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Grup 1'deki 17 hastanın %35.3'ü (n=6) kadın iken ortalama yaşı  $68.7 \pm 10.2$  idi. Grup 2'deki 15 hastanın %33.3'ü (n=5) kadındı, ortalama yaş  $67.09 \pm 9.74$  idi. Grup 3'teki 16 hastanın %56.3'ü (n=9) kadın olup ortalama yaş  $65 \pm 11.1$  idi. Grup 4'te ise 20 hastanın %50'si (n=10) kadındı, ortalama yaş  $64.55 \pm 4.68$  idi. Cinsiyet ve yaş açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0.224$  ve  $p=0.502$ ).

Ortalama HbA1c düzeyi ve DM süresi, retinopatisi olmayan DM'li hastalarda sırasıyla  $6.69 \pm 1.15$  ve  $10.67 \pm 8.21$  yıl, Non-PDR'li grupta  $6.88 \pm 1.07$  ve  $14 \pm 4.42$  yıl, PDR'li grupta  $6.95 \pm 1.31$  ve  $15.31 \pm 7.58$  yıl idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0.802$  ve  $p=0.435$ ).

Ortalama aksiyel uzunluk grup 1'de  $23.26 \pm 0.94$  mm, grup 2'de  $23.87 \pm 1.16$  mm, grup 3'te  $23.14 \pm 1.04$  mm, grup 4'te  $23.26 \pm 1.11$  mm idi. Gruplar bu parametre için benzer değerlere sahipti ( $p=0.466$ ).

Ortanca serum BDNF düzeyleri grup 1'de  $485.90$  ng/ml (129.25-919.01), grup 2'de  $367.13$  ng/ml (91.72-459.16), grup 3'de  $276.55$  ng/ml (200.47-641.91), grup 4'de  $188.69$  ng/ml (102.93-591.79) olarak değerlendirildi. Ortanca aköz hümr BDNF düzeyleri grup 1'de  $0.81$  ng/ml (0.39-1.04), grup 2'de  $0.62$  ng/ml (0.17-0.77), grup 3'de  $0.61$  ng/ml (0.07-0.71), grup 4'te  $0.54$  ng/ml (0.07-0.70) olarak ölçüldü. Bütün hasta grupları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Gruplardaki ortanca serum ve aköz hümör BDNF düzeyleri

	Serum BDNF (ng/ml)	Aköz BDNF (ng/ml)
Grup 1	485.90 (129.25-919.01)	0.81 (0.39-1.04)
Grup 2	367.13 (91.72-459.16)	0.62 (0.17-0.77)
p <sup>a</sup>	0.038*	0.047*
Grup3	276.55 (200.47-641.91)	0.61 (0.07-0.71)
p <sup>b</sup>	0.02*	0.021*
Grup4	188.69 (102.93-591.79)	0.54 (0.07-0.70)
p <sup>c</sup>	0.002*	0.007*
p	0.002*	0.016*

BDNF: Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör. Parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir. p<sup>a</sup> grup 1 ve grup 2 yi, p<sup>b</sup> grup 1 ve grup 3 ü, p<sup>c</sup> grup 1 ve grup 4 ü karşılaştıran Mann Whitney U testinin p değerleridir. p değeri grupları karşılaştıran Kruskal Wallis testi sonucunda elde edilmiştir. \*p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir

Serum ve aköz hümör BDNF düzeylerinin DM süresi (sırasıyla p=0.937 ve p=0.522) ve hbA1c ile korelasyonu (sırasıyla p=0.549 ve p=0.862) yoktu. Serum ve aköz hümör BDNF düzeyleri arasında da korelasyon saptanmadı (p=0.161). İnsülin kullanan ve kullanmayan hastalarda ortanca serum ve aköz hümör BDNF düzeyleri farklı değildi (sırasıyla p=1.0, p=0.454).

Tablo 4.2’de gösterildiği gibi makula RNFL kalınlıkları, retinopatisi olmayan DM’li grupta kontrol grubuna göre daha incedir ama aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte Non-PDR’li ve PDR’li grupta RNFL’nin anlamlı olarak incelenmektedir. Çalışma grubunda makula RNFL’nin aköz hümör BDNF ile orta düzeyde bir korelasyon gösterirken, serum BDNF ile korelasyon gözlenmemiştir (tablo 4.3).

Gangliyon hücre kompleksi, üç çalışma grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak ince bulunmuştur (tablo 4.4). Bu gruplarda GHK aköz hümör BDNF düzeyiyle orta düzeyde korelasyon bulunmuştur; ancak serum BDNF düzeyiyle korelasyon yoktur (tablo 4.5).

**Tablo 4.2.** Makula RNFL kalınlıklarının ortanca değerleri

RNFL ( $\mu\text{m}$ )	Grup 1	Grup 2	p <sup>a</sup>	Grup 3	p <sup>b</sup>	Grup 4	p <sup>c</sup>	p
Santral	20 (6)	17 (8)	0.086	12 (5)	<0.01*	11 (10)	0.002*	<0.01*
Superior i kadran	35 (10)	30.5 (13)	0.201	28 (14)	0.024*	26 (5)	0.005*	0.015*
Superior dış kadran	43 (18)	38.50 (14)	0.138	30 (16)	0.023*	28 (15)	0.016*	0.049*
İnferior i kadran	29 (9)	28 (7)	0.081	23.50 (6)	0.004*	22 (10)	0.003*	0.006*
İnferior dış kadran	43 (14)	38 (19)	0.206	33.50 (7)	0.008*	30 (14)	0.01*	0.034*
Nazal i kadran	27 (9)	25 (4)	0.109	21 (7)	0.001*	19 (7)	<0.01*	0.001*
Nazal dış kadran	58 (13)	55 (19)	0.173	44 (27)	0.007*	35 (24)	<0.01*	<0.001*
Temporal i kadran	25 (10)	24 (6)	0.412	18 (2)	0.01*	16 (3)	<0.01*	<0.001*
Temporal dış kadran	25 (3)	25 (2)	0.533	18.50 (13)	0.014*	16 (6)	<0.01*	<0.001*

RNFL: retina sinir lifi tabakası. Parantez içinde çeyrekler arası genişlik değerleri verilmiştir. p<sup>a</sup> grup 1 ve grup 2 yi, p<sup>b</sup> grup 1 ve grup 3 ü, p<sup>c</sup> grup 1 ve grup 4 ü karşılaştıran Mann Whitney U testinin p değerleridir. p değeri grupları karşılaştıran Kruskal Wallis testi sonucunda elde edilmiştir. \*p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.



**Tablo 4.3.** Serum ve Aköz BDNF düzeyleri ile makula RNFL kalınlıklarının Spearman testiyle korelasyonu

RNFL		Serum BDNF		Aköz BDNF
Santral	p=0.560	r=0.105	p=0.001*	r=0.616
Superior iç kadran	p=0.06	r=0.331	p=0.002*	r=0.589
Superior dış kadran	p=0.813	r=0.044	p=0.002*	r=0.580
İnferior iç kadran	p=0.4	r=0.152	p=0.003*	r=0.565
İnferior dış kadran	p=0.102	r=0.289	p=0.007*	r=0.519
Nazal iç kadran	p=0.153	r=0.255	p=0.014*	r=0.477
Nazal dış kadran	p=0.070	r=0.319	p=0.016*	r=0.468
Temporal iç kadran	p=0.220	r=0.219	p=0.005*	r=0.535
Temporal dış kadran	p=0.08	r=0.309	p=0.034*	r=0.417

RNFL: retina sinir lifi tabakası, BDNF: beyinden türetilmiş nörotrofik faktör. \*p<0.05

**Tablo 4.4.** Gangliyon hücre kompleksi kalınlıklarının ortanca değerleri.

GHK ( $\mu\text{m}$ )	Grup1	Grup2	p <sup>a</sup>	Grup3	p <sup>b</sup>	Grup4	p <sup>c</sup>	p
Santral	83 (38)	48.50 (28)	0.011*	44 (16)	0.001*	43 (6)	<0.001*	<0.001*
Superior iç kadran	115 (21)	96 (25.75)	0.003*	92 (36.25)	0.042*	91 (17)	0.001*	0.004*
Superior dış kadran	99 (18)	83.50 (15.75)	0.003*	82 (23.25)	0.026*	80 (18)	<0.001*	<0.001*
İnferior iç kadran	110 (73)	82.50 (14.25)	0.034*	81,50 (22.25)	0.027*	77 (13)	0.027*	0.045*
İnferior dış kadran	108 (47)	85 (22.25)	0.015*	82 (26.50)	0.021*	81 (11)	<0.001*	0.001*
Nazal iç kadran	112 (14)	101 (17)	0.025*	98 (22.50)	0.006*	90 (23)	0.002*	0.005*
Nazal dış kadran	118 (15)	95 (15.25)	0.006*	92.50 (46.50)	0.019*	87 (31)	0.001*	0.004*
Temporal iç kadran	113 (11)	100.50 (31.75)	0.049*	91.50 (45.25)	0.005*	84 (29)	0.001*	0.001*
Temporal dış kadran	103 (22.50)	81 (7.75)	0.006*	76.50 (8.75)	0.001*	73 (43)	0.016*	0.003*

GHK: gangliyon hücre kompleksi. Parantez içinde çeyrekler arası genişlik değerleri verilmiştir. p<sup>a</sup> grup 1 ve grup 2 yi, p<sup>b</sup> grup 1 ve grup 3 ü, p<sup>c</sup> grup 1 ve grup 4 ü karşılaştıran Mann Whitney U testinin p değerleridir. p değeri grupları karşılaştıran Kruskal Wallis testi sonucunda elde edilmiştir. \*p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo 4.5.** Serum ve Aköz BDNF düzeyleri ile ganglion hücre kompleksi kalınlıklarının Spearman testiyle korelasyonu

	Serum BDNF		Aköz BDNF	
Santral	p=0.330	r=0.175	p<0.01*	r=0.636
Superior iç kadran	p=0.301	r=0.183	p=0.004*	r=0.545
Superior dış kadran	p=0.818	r=0.042	p<0.01*	r=0.692
İnferior iç kadran	p=0.402	r=0.148	p<0.01*	r=0.686
İnferior dış kadran	p=0.507	r=0.120	p=0.001*	r=0.621
Nazal iç kadran	p=0.675	r=-0.076	p<0.01*	r=0.644
Nazal dış kadran	p=0.853	r=0.033	P<0.01*	r=0.658
Temporal iç kadran	p=0.197	r=0.230	p=0.015*	r=0.473
Temporal dış kadran	p=0.921	r=-0.018	p=0.018*	r=0.460

BDNF: beyinden türetilmiş nörotrofik faktör \*p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda aköz hümör ve serum BDNF düzeylerinin retinopatisi olmayan ve olan DM’li hastalarda anlamlı olarak azaldığını ve aköz hümördeki bu azalmanın hastalardaki RNFL ve GHK tabakalarındaki incelmeyeyle ilişkili olduğunu bulduk.

Ola ve arkadaşları, streptozosin enjeksiyonundan üç hafta sonra ratların serumunda BDNF düzeylerinin hafifçe azaldığını, istatistiksel anlamlı azalmanın 10 hafta sonra görüldüğünü belirtmişlerdir (105). Yeni tanı almış DM’li hastaların serum BDNF düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmekle birlikte, ilerleyen zamanda bu nörotrofinin serumda azaldığı gösterilmiştir (108-110). Çalışmamızdaki diabetik hastaların serum BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Bu durum çalışma hastalarının erken evredeki kompanzatuvar artışın olduğu dönemi geride bıraktıklarını ifade edebilir. Bulgularımız literatürdeki eski tanıli hastalarda yapılan çalışmaların sonucuyla uyumludur.

Liu ve arkadaşları, serum BDNF düzeylerinin retinopatisi olmayan ve olan DM’li hastalarda anlamlı olarak azaldığını ve bu azalmanın DR gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (4). Guo ve arkadaşları bu sonuçlara ek olarak serum BDNF düzeylerindeki azalmanın hastalık süresiyle ilişkili olduğunu ve hastalığın gelişmesinde BDNF’deki azalmanın DM süresine göre daha belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (111). Aynı çalışmada serum BDNF düzeyiyle hastalık süresi arasında negatif zayıf bir korelasyon bildirirken, tedavi rejimi ve hbA1c’yi ilişkili bulmamışlardır. Yeni tanı almış DM’li hastalarda da serum BDNF düzeyinin hbA1c ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (110). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak serum BDNF düzeyleri insülin kullanımı ve HbA1c düzeyleriyle ilişkili değildi. Ek olarak DM süresi ile serum BDNF düzeyleri de birbiriyle korelasyon göstermiyordu. Bunun sebebi hasta sayımızın daha kısıtlı olması olabilir. Çalışmamızda ayrıca aköz hümör BDNF düzeylerinin hastalık süresi, hbA1c ve insülin kullanımıyla ilişkili olmadığını gösterdik.

Kaviarasan ve arkadaşları, retinopatisi olmayan ve olan diabetik hastaların serumlarında BDNF'nin progresif olarak azaldığını ve serum BDNF düşüklüğünün DR gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (112). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak retinopatisi olmayan ve olan diabetik gruplarda serum BDNF düzeylerinde progresif bir azalma mevcuttu.

Ola ve arkadaşları, DR modeli oluşturdukları ratların retinalarında hem üçüncü hem de 10. haftada BDNF ve TrkB reseptör düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir (105). Abu El-Asar ve arkadaşları da diabetik ratların retinalarındaki TrkB ekspresyonunun azaldığını, PDR'li hastaların vitreus örneklerinde de TrkB düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu ve BDNF'nin ise ölçülemeyecek düzeyde düşük olduğunu bildirmişlerdir (5). Kaviarasan ve arkadaşları da PDR'li hastaların vitreus örneklerinde BDNF düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu ve VEGF düzeyiyle orta düzeyde negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (112). Bizim çalışmamızda da PDR'li hastaların aköz hümörlerinde BDNF anlamlı olarak düşüktü. Çalışmamızda ilave olarak Non-PDR'li ve retinopatisi olmayan DM'li hastaların aköz hümörlerinde de BDNF düzeylerinde anlamlı azalma saptadık. Çalışmamız retinopatisi olmayan DM'li ve Non-PDR'li hastalarda göz içindeki BDNF azalmasının gösterildiği literatürdeki ilk çalışmadır. BDNF'nin yapısal olarak büyük bir protein olması ve kan-aköz bariyerini geçememesi sebebiyle, aköz hümör BDNF düzeylerinin vitreus ve retinadaki BDNF düzeylerini yansıtabileceği söylenebilir (98, 113).

Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör vücutta bir çok yerde sentezlenmekle birlikte, ağırlıklı olarak santral sinir sisteminde bulunmaktadır. Retinada gangliyon hücrelerinde, Müller hücreleri ve amakrin hücreler gibi glial hücrelerde sentezlendiği gibi aksonal transportla yüksek beyin merkezlerden transportu da mevcuttur (98). Beyinden türetilmiş nörotrofik faktörün aköz hümörde azalması, diabetik retinadaki aksonal transportun bozulmasıyla ve ilerleyici nöron ve glial hücre kaybıyla ilişkili olabilir. Diabetes mellitusta, sistemik dolaşımını, lokal üretimini ve transportunu etkileyecek faktörlerin farklı olması sebebiyle serum ve aköz hümör BDNF düzeyleri aynı miktarda azalmayabilir. Çalışmamızda diabetik hastalarda aköz hümör ve serum BDNF düzeyleri birbirleriyle korelasyon göstermiyordu. Kaviarasan ve arkadaşları

da serum ve vitreus BDNF düzeylerinin PDR'li hastalarda korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir (112).

Yang ve arkadaşları, vaskülopati bulguları olmayan diabetik farelerde gangliyon hücre apoptozisinin görüldüğünü bildirmişlerdir (114). Diabetik hastalarda yapılan multifokal ERG sonuçları, bu hastalarda henüz vaskülopati gelişmeden retinal disfonksiyonun başladığını göstermiştir (115). Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan OCT ile DM'li hastalarda vaskülopati gelişmeden hastalık süresinden bağımsız olarak nörodejenerasyonun başladığı RNFL ve GHK'deki incelleme ile gösterilmiştir (116). Chhablani ve arkadaşları, vaskülopatisi olmayan ve olan DM'lilerde kontrol grubuna göre RNFL'de incelleme göstermiş; ancak gangliyon hücre-iç pleksiform tabakadaki incellenin vaskülopati geliştikten sonra başladığını rapor etmişlerdir (117). Gangliyon hücre-iç pleksiform tabakadaki incellenin vaskülopati gelişmeden başladığını bildiren yayınlar da mevcuttur (118,119). Biz retinopatili hastalarda hastalık süresinden bağımsız olarak RNFL ve GHK'da anlamlı incelleme saptadık. Retinopatisi olmayan DM'li grupta ise GHK anlamlı olarak incelenirken, RNFL'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum GHK'nın farklı tabakaları içermesinden dolayı değişiklikleri göstermede daha hassas olması veya hasarın öncelikle gangliyon hücre tabakası ve iç pleksiform tabakada başlamasıyla ilişkili olabilir. Uro ve arkadaşları, bizim çalışmamıza benzer şekilde nörodejenerasyonun RNFL'den önce GHK'da gerçekleştiğini bildirmişlerdir (120).

Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör, pankreastaki  $\beta$  hücreleri apoptozisten koruduğu gibi retinal nöronları hipergliseminin etkilerinden de korumaktadır (121). Diabetik retinada glutamat üretiminin artması ve Müller hücrelerinden glutamat geri alımının bozulması sonucu oluşan glutamat toksisitesi nöronlarda apoptozise sebep olan mekanizmalardan biridir (122). Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör, hipoksik ortamda Müller hücrelerinden glutamat geri alımını artırmakta ve glutamin sentazı aktive ederek glutamat eksitoksisitesini azaltmaktadır (123). Ayrıca bu nörotrofin, CREB yolunu aktive ederek anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2'nin ekspresyonunu uyarmakta ve gangliyon hücre apoptozisini önlemektedir (124). Beyinden türetilmiş nörotrofik faktörün bu nöroprotektif mekanizmaları ile diabetik retinada retina gangliyon hücresi ve glial hücrelerdeki apoptozis inhibe edilmektedir.

Çalışmamızda hastaların RNFL ve GHK kalınlıkları aköz hümördeki BDNF düzeyiyle orta düzeyde pozitif korelasyon gösteriyordu. Serum BDNF düzeyi bu tabakalardaki değişikliklerle ilişkili değildi. Serum BDNF düzeyindeki azalma hastalığın şiddetini yansıtmakla beraber, aköz hümör BDNF nörodejenerasyonun göstergesi olabilir. Aköz hümör BDNF düzeyinin, RNFL ve GHK tabakalarıyla korelasyon göstermesi, BDNF'nin diabetik retinal nörodejenerasyonda önemli bir rolünün olduğunu düşündürülebilir.

Bu çalışma, BDNF'nin retinopatisi olmayan ve olan diabetik hastalarda göz içinde azaldığının gösterildiği ilk çalışmadır. Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör düzeyinin retinal nöron dokusuyla ilişkili olması, bu nörotrofindeki azalmanın nörodejeneratif mekanizmalarla ilişkili olduğunu da göstermektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, retinopatisi olan ve olmayan DM'li hastalarda aköz hümör ve serum BDNF düzeyleri azalmaktadır. Hastaların RNFL ve GHK kalınlıkları aköz hümördeki BDNF düzeyiyle korelasyon gösteriyordu. Serum BDNF düzeyi bu tabakalardaki değişikliklerle ilişkili değildi. Serum BDNF düzeyindeki azalma hastalığın şiddetini yansıtmakla beraber, aköz hümör BDNF, RNFL ve GHK hasarının göstergesi olabilir. Daha geniş hasta gruplarıyla her bir grubun kendi içinde değerlendirilmesi BDNF'nin azalmasıyla ilişkili nörodejenerasyonun hastalığın hangi evresinde başladığına dair fikir verebilir.

Aköz hümör BDNF düzeyinin, RNFL ve GHK tabakalarıyla korelasyon göstermesi, BDNF'nin diabetik retinal nörodejenerasyonda önemli bir rolünün olduğunu düşündürmektedir. Diabetik retinopatili hastalardaki nörodejenerasyon mekanizmalarını daha iyi anlayabilmek için, hiperglisemik koşullarda BDNF'nin retinal nöron ve glialarla ilişkisini moleküler düzeyde araştırarak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss, *Eye Vis (Lond)*., 2015, 2:17.
2. Ola MS, Nawaz MI, Khan HA, Alhomida AS. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy, *Int J Mol Sci.*, 2013,14:2559-2572.
3. Ola MS, Alhomidia AS. Neurodegeneration in diabetic retina and its potential drug targets, *Current Neuropharmacology.*, 2014, 12:380-386.
4. Liu SY, Du XF, Ma X, Guo JL, Lu JM, Ma LS. Low plasma levels of brain derived neurotrophic factor are potential risk factors for diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients, *Molecular and Cellular Endocrinology.*, 2016, 420: 152-158.
5. El-Asrar A, Mohammad G, Hertogh GD, Nawaz MI, Eynde KVD, Siddiquei MM, Struyf S, Opdenakker G, Geboes K. Neurotrophins and neurotrophin receptors in proliferative diabetic retinopathy, *Plos One.*, 2013, 8:657-72.
6. Aydın P, Akova YA. *Temel Göz Hastalıkları*, Güncellenmiş 2.baskı. Ankara, Güneş Yayınevi, 2011:513-18.
7. Seba GJ, Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ. Vitreous anatomy and pathology, *Ophthalmology*, 2nd edition. St. Louis, Mosby, 2003:1048-1056.
8. *Oftalmolojinin esas ilkeleri*, Güneş Yayınevi, 2007-2008:136-156.
9. Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology*, Fourth edition, Elseiver, 2016; 419.
10. *American Academy of Ophthalmology, Retina and Vitreous*, San Francisco, 2015-2016: 8-12.

11. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. *Makula Hastalıklarında Optik Koherans Tomografi*, Güneş Tıp Kitabevi, 2015:8-9
12. Toprak I, Yildirim C, Yaylali V. Impaired photoreceptor inner segment ellipsoid layer reflectivity in mild diabetic retinopathy, *Can J Ophthalmol.*, 2015, 50(6):438-441.
13. Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology*, Fourth edition, Elsevier, 2013; 423.
14. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. *Neuroscience*, 2nd edition. Sunderland (MA), Sinauer Associates, 2001:500.
15. Heck M, Schädel SA, Maretzki D, Bartl FJ, Ritter E, Palczewski K, Hofmann KP. Signaling states of rhodopsin. Formation of the storage form, metarhodopsin III, from active metarhodopsin II. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(5): 3162–3169.
16. Neitz J, Jacobs GH. Polymorphism of the long-wavelength cone in normal human color vision. *Nature*. 1986, 323 (6089): 623-625.
17. Masland RH. The fundamental plan of the retina, *Nat. Neurosci.*, 2001, 4 (9): 877–86
18. American Academy of Ophthalmology, *Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri*. Güneş Tıp Kitabevleri. 2007-2008:351-354.
19. Verweij J, Kamermans M, Spekreijse H. Horizontal cells feed back to cones by shifting the cone calcium-current activation range. *Vision Res*. 1996, 36 (24): 3943–3953.
20. Chao TI, Skachkov SN, Eberhardt W, Reichenbach A. Na<sup>+</sup> channels of Müller (glial) cells isolated from retinae of various mammalian species including man. *Glia.*, 1994, 10(3):173-85.
21. Newman E, Reichenbach A. The Müller cell: a functional element of the retina, *Trends in Neuroscience*, 1996, 19:307-312.

22. Stone J, Dreher Z. Relationship between astrocytes, ganglion cells and vasculature of the retina, *J Comp Neurol.*, 1987, 255:35–49.
23. Provis JM, Diaz CM, Penfold PL. Microglia in human retina:a heterogeneous population with distinct ontogenies, *Perspect Dev Neurobiol.*,1996, 3:213-222.
24. Li L, Eter N, Heiduschka P. The microglia in healthy and diseased retina, *Experimental Eye Research*, 2015, 136:116-130.
25. Kofuji P, Mure LS, Massman LJ, Purrier N, Panda S, Engeland WC. Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells (ipRGCs) Are Necessary for Light Entrainment of Peripheral Clocks. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0168651.
26. Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology*, Fourth edition, Elseiver, 2013
27. *American Academy of Ophthalmology, Retina and Vitreous*, San Francisco, 2015-2016:
28. Shin ES, Sorenson CM, Sheibani N. Diabetes and retinal vascular dysfunction, *J Ophthalmic Vis Res.*, 2014, 9(3):362-73.
29. Kiel JW. The ocular circulation, *Morgan & Claypool Life Sciences*, 2010, Chapter 2
30. Hayreh SS. The cilioretinal arteries. *Br J Ophthalmol.*1963, 47:71-89.
31. Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology*, Fourth edition, Elseiver,2013
32. Bilgin AB. Retinanın vasküler anatomisi. *Retina Vitreus*, 2012, 20:1-5.
33. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy, *Lancet*, 2010, 376(9735):124–136.
34. American Academy of Ophthalmology. *Retina and Vitreous*. 2015-2016:86
35. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of

- retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*, 2004,18(3):160–4.
36. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review, *JAMA*, 2007, 298(8):902–16.
  37. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis, *Diabetologia*, 2001,44(2):156–63.
  38. Tudor SM, Hamman RF, Baron A, Johnson DW, Shetterly SM. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hispanics and non-Hispanic whites with type 2 diabetes. San Luis Valley Diabetes Study, Colorado. *Diabetes Care*. 1998;21(1):53–61.
  39. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group, *BMJ*, 1998, 317(7160):703–713.
  40. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy, *Cochrane Database Syst Rev.*,2015, 1:CD006127.7
  41. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes, *Diabetes Care*, 2001, 24(2):284–9.
  42. Nannapaneni S, Ramar K, Surani S. Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: A comprehensive literature review, *World J Diabetes*, 2013, 4(6):238-44.
  43. Morrison JL, Hodgson LA, Lim LL, Al-Qureshi S. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review, *Clin Exp Ophthalmol.*, 2016, 44(4):321-334.
  44. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss, *Eye and Vision*, 2015, 2:17

45. Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology*, Fourth edition, Elsevier, 2013; 541.
46. Semeraro F, Cancarini A, dell'Omo R, Rezzola S, Romano MR, Costogliola C. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease, *Journal of Diabetes Research*, 2015:582060.
47. Kowluru RA, Zhong Q, Kanwar M. Metabolic memory and diabetic retinopathy: role of inflammatory mediators in retinal pericytes, *Exp Eye Res.*, 2010, 90:617-23.
48. Juen S, Kieselbach GF. Electrophysiological changes in juvenile diabetics without retinopathy, *Arch Ophthalmol.*, 1990, 108:372-375.
49. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy, *Br J Ophthalmol.*, 2002, 86:725-8.
50. Wang LL, Chen H, Huang K, Zheng L. Elevated histone acetylations in Muller cells contribute to inflammation: a novel inhibitory effect of minocycline, *Glia*, 2012, 60:1896-905.
51. Mu H, Zhang XM, Liu JJ, Dong L, Feng ZL. Effect of high glucose concentration on VEGF and PEDF expression in cultured retinal Muller cells, *Mol Biol Rep.*, 2009, 36:2147-2151.
52. He C, Sun Y, Ren X, Lin Q, Hu X, Huang X et al. Angiogenesis mediated by toll-like receptor 4 in ischemic neural tissue, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2013, 33:330-8.
53. Lin Q, Yang XP, Fang D, Ren X, Zhou H, Fang J et al. High-mobility group box-1 mediates toll-like receptor 4-dependent angiogenesis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2011, 31:1024-1032.
54. Rungger-Brandl E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy, *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2000, 41:1971-80.
55. Sitaras N, Rivera JC, Noueihed B, Bien-Aime M, Zaniolo K, Omri S. et al. Retinal neurons curb inflammation and enhance revascularization in ischemic

- retinopathies via proteinase-activated receptor-2, *Am J Pathol*, 2015, 185(2):581-95.
56. Unterlauff JD, Claudepierre T, Schmidt M, Muller K, Yafai Y, Wiedemann P. et al. Enhanced survival of retinal ganglion cells is mediated by Muller glial cell-derived PEDF, *Exp Eye Res*, 2014, 127:206-14.
  57. Moran EP, Wang Z, Chen J, Sapieha P, Smith LEH, Ma J. Neurovascular cross talk in diabetic retinopathy: Pathophysiological roles and therapeutic implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016, 311:738-749.
  58. Retinanın Vasküler Hastalıkları Özel Sayı. *Retina-Vitreus*. 2012, 20:10-20.
  59. Roy S, Amin S, Roy S. Retinal fibrosis in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res.*, 2016, 142:71-75.
  60. Yoshida S, Yoshida A, Ishibashi T. Induction of IL-8, MCP-1 and bFGF by TNF- $\alpha$  in retinal glial cells: implications for retinal neovascularization during post-ischemic inflammation. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2004, 242:409-413.
  61. Cheng T, Cao W, Wen R, Steinberg RH, LaVail MM. Prostaglandin E2 induces vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA expression in cultured rat Muller cells, *IOVS*, 1998, 39:581-591.
  62. Behl T, Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy. *Pharmacological Res.*, 2015, 99:137-148.
  63. Yoshida S, Yoshida A, Ishibashi T, Elner SG, Elner VM. Role of MCP-1 and MIP-1 alpha in retinal neovascularization during postischemic inflammation in a mouse model of retinal neovascularization, *J Leukoc Biol*, 2003;73:137-144.
  64. Kanski JJ, Bowling B. *Clinic Ophthalmology*, Seventh edition, Elsevier, 2011.
  65. Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology*, Fourth edition, Elsevier, 2013, 542-544.

66. American Academy of Ophthalmology. Retina and Vitreous. 2015-2016:96-100.
67. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. *Makula Hastalıklarında Optik Koherans Tomografi*, baskı, şehir, Güneş Tıp Kitabevi, 2015:53.
68. Ranieri G, Patruno R, Ruggieri E, Montemurro S, Valerio P, Ribatti D. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: From the biology to the clinic, *Curr Med Chem*, 2006, 13:1845–57.
69. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2007, 114:1860–7.
70. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: Report 2, *Ophthalmology*, 2010, 117:1078–1086.
71. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration, *Retina*, 2006, 26:859–70.
72. Do DV, Sepah YJ, Boyer D, Callanan D, Gallemore R, Bennett M, et al. Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes-Protocol 3 with high dose) *Eye (Lond)*, 2015, 29:1538–44.
73. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study, *Diabetes Care*, 2010, 33:2399–2405.
74. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab

- plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2010, 117:1064–1077.
75. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2011, 118:615–625.
  76. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TY, Lee FL, Lee WK, et al. The REVEAL Study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in asian patients with diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2015, 122:1402–1415.
  77. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE, *Ophthalmology*, 2012, 119:789–801.
  78. Ciombor KK, Berlin J. Aflibercept – A decoy VEGF receptor, *Curr Oncol Rep.*, 2014, 16:368.
  79. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2012, 119:1658–1665.
  80. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies, *Ophthalmology*, 2015, 122:2044–2052.
  81. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema, *N Engl J Med.*, 2015, 372:1193–1203.



82. Uzel MM, Citirik M, Ilhan C, Inanc M. The Effect of Bevacizumab Pretreatment on the Choice of Endotamponade in Diabetic Tractional Retinal Detachment, *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016, 47(10):924-929.
83. <http://drcrnet.jaeb.org/ViewPage.aspx?PageName=Presentations>, tarih:22.1.17 saat:13.40.
84. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2008, 115:1447–1449.
85. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2013, 120:1843–1851.
86. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2014, 121:1904–1914.
87. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: The BEVORDEX study, *Ophthalmology*, 2014, 121:2473–2481.
88. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, et al. Ozurdex CHAMPLAIN Study Group, Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients, *Retina*, 2011, 31(5):915–923.
89. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Bloom S, Brown DM, Busquets M, et al. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert, *Ophthalmology*, 2010, 117:1393–1399.

90. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema, *Ophthalmology*, 2011, 118:626–635.
91. American Academy of Ophthalmology. Retina and Vitreous. 2015-2016:98-107.
92. Park YG, Roh YJ. New Diagnostic and Therapeutic Approaches for Preventing the Progression of Diabetic Retinopathy, *J Diabetes Res.*, 2016, 2016:1753584.
93. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: An emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy, *Neoplasia*, 2000, 2:9-25.
94. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG, Optical coherence tomography. *Science*, 1991, 254:1178-1181.
95. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. *Makula Hastalıklarında Optik Koherans Tomografi*, baskı, şehir, Güneş Tıp Kitabevi, 2015:1-10.
96. Corner JM. Et al. Distribution of BDNF protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport, *Jneurosci*,1997, 17:2295-2313.
97. Afarid M, Torabi-Nami M, Zare B. Neuroprotective and restorative effects of the BDNF in retinal diseases. *Journal of Neurological Sciences*, 2016, 363:43-50.
98. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor, *Growth Factors*,2004, 22:123-131.
99. Jelsma TN, Friedman HH, Berkelaar M, Bray GM, Aguayo AJ. Different forms of the neurotrophin receptor trkB mRNA predominate in rat retina and optic nerve, *J Neurobiol*, 1993, 24:1207-1214.

100. Kimura A, Namekata K, Guo X, Noro T, Harada C, Harada T. Valproic Acid prevents NMDA-induced retinal ganglion cell death via stimulation of neuronal TrkB receptor signaling, *The American Journal of Pathology*, 2014, 185:756-764.
101. Feng L, Chen H, Yi J, Troy JB, Zhang HF, Liu X. Long-term protection of retinal ganglion cells and visual function by BDNF in mice with ocular hypertension, *Glaucoma*, 2016, 57:3793-3802.
102. Feng L, Puyang Z, Chen H, Liang P, Troy JB, Liu X. Overexpression of BDNF protects large retinal ganglion cells after optic nerve crush in mice, *Disorders of Nervous System*, 2017, 4:1-8.
103. Cerri E, Origlia N, Falsini B, Barloscio D, Fabiani C, Sanso M, Ottino S, Giovanni L, Domenici L. Conjunctivally applied BDNF protects photoreceptors from light-induced damage, *Trans Vis Tech*, 2015, 4:1.
104. Vogler S, Hollborn M, Berk BA, Pannicke T, Seeger J, Wiedemann P, Reichenbach A, Bringmann A. Ischemic regulation of brain-derived neurotrophic factor-mediated cell volume and TrkB expression in glial (Müller) and bipolar cells of the rat retina, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254:497-503.
105. Ola MS, Nawaz MI, El-Asar AA, Abouammoh M, Alhomida AS. Reduced levels of brain derived neurotrophic factor in the serum of diabetic retinopathy patients and in the retina of diabetic rats, *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33:359-367.
106. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10: early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, *Ophthalmology*, 1991, 98:786–806.
107. Feman SS, Leonard-Martin TC, Andrews JS, et al. A quantitative system to evaluate diabetic retinopathy from fundus photographs, *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 1995, 36:174–181.

108. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes, *Diabetologia*, 2007, 50(2):431-438.
109. Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Kozai H, Imai S, Ohta M. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance, *Clin Biochem.*, 2008, 41(10-11):812-817.
110. Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, Kumagai S. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006, 55(7):852-857.
111. Guo M, Liu H, Li SS, Jiang F, Xu J, Tang YY. Low serum brain-derived neurotrophic factor but not brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphism is associated with diabetic retinopathy in chinese type 2 diabetic patients, *Retina*, 2017, 37:350-358.
112. Kaviarasan K et al. Low blood and vitreal BDNF, LXA4 and altered Th1/Th2 cytokine balance are potential risk factors for diabetic retinopathy, *Metabolism clinical and experimental*, 2015, 64, 958-966.
113. Iuvone PM, Boatright JH, Tosini G, Ye K. N-acetylserotonin: circadian activation of the BDNF receptor and neuroprotection in the retina and brain. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801:765-771.
114. Yang Q, Xu Y, Xie P, Cheng H, Song Q, Su T, Yuan S, Liu O. Retinal Neurodegeneration in db/db Mice at the Early Period of Diabetes. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 757412.
115. Fortune B, Schneck ME, Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(11):2638-2651.

116. El-Fayoumi D, Badr Eldine NM, Esmael AF, Ghalwash D, Soliman HM. Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thicknesses Are Reduced in Children With Type 1 Diabetes With No Evidence of Vascular Retinopathy, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57:5355–5360.
117. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HM, Rao HL, Begum VU, Barteselli G. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56:6333–6338.
118. Ng DS, Chiang PP, Tan G, Cheung CG, Cheng CY, Cheung CY, Wong TY, Lamoureux EL, Ikram MK. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy, *Clin Exp Ophthalmol.*, 2016, 44(4):243-250.
119. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E, Di Nicola M, Di Antonio L, Mastropasqua R. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus, *Eye (Lond).*, 2016, 30(5):673-679.
120. Uro M., Beauchet O., Cherif M., et al. Age-related vitamin d deficiency is associated with reduced macular ganglion cell complex: a cross-sectional high definition optical coherence tomography study, *Plos one*, 2015, 10(6):0130879
121. Liu Y, Tao L, Fu X, Zhao Y, Xu X. BDNF protects retinal neurons from hyperglycemia through the TrkB/ERK/MAPK pathway, *Mol Med Rep*, 2013, 7(6):1773-1778.
122. Li Q., Puro D. G. Diabetes-induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Müller cells, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2002, 43(9):3109–3116.
123. Dai M., Xia X.-B., Xiong S.-Q. BDNF regulates GLAST and glutamine synthetase in mouse retinal Müller cells, *J. Cell. Physiol.*, 2012, 227:596–603.
124. Behl T, Kotwani A. Downregulated Brain-Derived Neurotrophic Factor-Induced Oxidative Stress in the Pathophysiology of Diabetic Retinopathy, *Can J Diabetes*, 2016, 16:1499-2671.