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

DİYABETİK OLGULARDA SFİNGOLİPİD METABOLİZMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN KATARAKT OPERASYONU SONRASI MAKULA KALINLIĞINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi Naz ENSARİ DELİOĞLU

Ankara - 2018

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

DİYABETİK OLGULARDA SFİNGOLİPİD METABOLİZMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN KATARAKT OPERASYONU SONRASI MAKULA KALINLIĞINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi Naz ENSARİ DELİOĞLU

Ankara - 2018

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Diyabetik Olgularda Sfingolipid Metabolizmasındaki Değişikliklerin Katarakt Operasyonu Sonrası Makula Kalınlığına Etkisi

Ezgi Naz ENSARİ DELİOĞLU

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi

03.07.2018

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nagihan Uğurlu

Jüri Üyelerinin Unvanı Adı Soyadı- İmzası

Prof. Dr. Nurullah Çağıl

Doç. Dr. Nagihan Uğurlu

Doç. Dr. Nilay Yüksel

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Tıpta 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.
03.07.2018

Ezgi Naz ENSARİ DELİOĞLU

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve asistanlığım süresince bana her konuda yardımcı olan, samimiyetini ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım, Sayın Doç. Dr. Nagihan Uğurlu'ya,

Klinik ve cerrahi tecrübelerini büyük bir özveri ile bizlerle paylaşarak eğitimimde çok büyük katkıları olan Klinik Şefimiz Sayın Prof. Dr. Nurullah Çağıl'a, bilimsel ve cerrahi eğitimimde emeği geçen, Prof. Dr. Fatma Yülek, Doç. Dr. Özge Saraç, Doç. Dr. Tamer Takmaz, Doç. Dr. Yasin Toklu, Doç. Dr. Emine Kalkan Akçay, Uzm. Dr. Nihal Onursever, Doç. Dr. Pınar Nalçacıoğlu, Doç. Dr. Nilay Yüksel, Uzm. Dr. Mücella Arıkan Yorgun, Uzm. Dr. Hale Elif Akmeşe, Uzm. Dr. Sema Yüzbaşıoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Betül Seher Uysal, Uzm. Dr. Yelda Yıldız Taşçı ve Uzm. Dr. İnci Elif Timur'a,

Tezimin biyokimyasal çalışmalarında büyük emeği olan Ebru Erdal ve Dr. Soheil Malekghasemi'ye,

Mesleki hayatımda birlikte yol aldığım, asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, göz kliniği hemşireleri, seketerleri ve personellerine,

Bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, ufkumu açan, sevgi ve desteklerini benden bir an bile esirgemeyen canım aileme,

Her türlü sıkıntımda yanımda olan ve bana mutlu olmayı öğreten hayat arkadaşım Kemal Caner Delioğlu'na,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ezgi Naz Ensari Delioğlu, 2018, Ankara

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iii**
ABSTRACT ..... **iv**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Diyabetes Mellitus 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Sınıflama 3
2.1.4. Tanı 4
2.1.5. Komplikasyonlar 4
2.2. Diyabetik Retinopati 5
2.2.1. Epidemiyoloji 5
2.2.2. Biyokimyasal Mekanizmalar 6
2.2.3. Histopatogenez 8
2.2.4. Klinik Bulgular 8
2.2.5. Sınıflama 9
2.3. Diyabetik Makülopati 10
2.3.1. Patogenez 10
2.3.2. Sınıflama 12
2.4. Görüntüleme 14
2.4.1. Fundus Floresein Anjiografi 14
2.4.2. Optik Koherens Tomografi 15
2.4.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi 19
2.5. Tedavi 20
2.6. Katarakt Cerrahisi Sonrası Makula Ödemi 20
2.6.1. Etiyoloji 20
2.6.2. Makula Ödemi Histopatogenezi 21

2.6.3. Katarakt Cerrahisi Sonrası KMÖ Patogenezi 22
2.6.4. Risk Faktörleri 23
2.6.5. Klinik 24
2.6.6. Tanı 24
2.6.7.Profilaksi ve Tedavi 25
2.7. Sfingolipidler: 26
2.7.1. Sfingozin 1 fosfat: 28
2.7.2. Sfingozin kinaz 1- 2 29
2.7.3. Seramid Kinaz 30
2.7.4. Asit Sfingomyelinaz 31
3. MATERYAL VE YÖNTEM 32
3.1. Etik Kurul 32
3.2. Hasta Seçimi 32
3.2.1. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri 32
3.3. Değerlendirilen Parametreler 32
3.3.1. Oftalmolojik Muayene ve OKT 32
3.3.2. Serum Örneklerinin Toplanması 33
3.3.3. Aköz Humör Örneklerinin Toplanması 33
3.4. Cerrahi Teknik 33
3.5. Biyokimyasal Çalışmalar 34
3.6. İstatistiksel Analiz 37
4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 58
8. EKLER 72
Ek-1 Etik Kurul Onayı 72
Ek-2: Özgeçmiş 73

ÖZET

Diyabetik Olgularda Sfingolipid Metabolizmasındaki Değişikliklerin Katarakt Operasyonu Sonrası Makula Kalınlığına Etkisi

Amaç: Tip 2 diyabetli hastaların aköz ve serum örneklerinde sfingolipid metabolizması ile ilişkili S1P, SK1, SK2, CK ve ASM düzeylerini değerlendirerek; DR patogenezindeki rolünü ve katarakt operasyonu sonrası makula kalınlığına etkisini incelemektir.

Materyal ve Yöntem: Çalışmaya komplikasyonsuz katarakt cerrahisi geçiren tip 2 diyabetli 30 hasta ile sağlıklı 15 hasta dahil edildi. Diyabetli hastalar, DR'si olmayan (NDR) 11, NPDR'li 11 ve PDR'li 8 hasta olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Hastaların aköz ve serum örneklerindeki S1P, SK1, SK2, CK ve ASM düzeyleri değerlendirildi. OKT ile ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve 3. ay makula kalınlıkları ölçüldü ve katarakt cerrahisi sonrası makula kalınlık değişimi ile sfingolipid metabolizması parametreleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Diyabetli hastaların serum S1P, SK1 ve ASM düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Aköz SK1, SK2, CK ve ASM düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olup, diyabet alt grupları arasında da DR şiddeti ile paralel olarak yüksekti; ancak gruplar arasındaki bu yükseklik SK1 için istatistiksel olarak anlamlı değildi. S1P aköz düzeyi ise yalnızca PDR grubundaki hastalarda diğer gruplardan yüksekti. Ayrıca diyabetli hastalarda bu mediyatör ve enzimlerin aköz düzeylerinin katarakt cerrahisi sonrası, çeşitli makula kalınlık parametrelerinin artışı ile korelasyon gösterdiği görüldü.

Sonuç: Sfingolipid metabolizmasında rol alan mediyatör ve enzimlerin DR ile ilişkisini açıklayan tanımlayıcı biyokimya çalışmaları, in vitro ve hayvan çalışmaları olmasına karşın, insanda yapılan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada S1P, SK1, SK2, CK ve ASM düzeyleri aköz humörde ilk kez değerlendirilmiştir. Sfingolipid metabolizmasının DR ve postoperatif MÖ gelişimindeki rolünün daha iyi anlaşılması için daha çok hasta sayılı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Diyabetik retinopati, Psödofakik maküler ödem
Sfingolipid metabolizması

ABSTRACT

The Effect of Changes in Sphingolipid Metabolism on Macular Thickness Following Cataract Surgery in Patiens with Diabetes

Purpose: To investigate the role of sphingolipid metabolism in the pathogenesis of DR and the change in macular thickness after cataract surgery, by evaluating S1P, SphK1, SphK2, CerK and ASMase in aqueous humor and serum samples of patients with type 2 diabetes.

Material and Method: Thirty patients with type 2 diabetes and 15 healthy subjects who underwent uncomplicated cataract surgery were included in this study. Diabetic patients were divided into 3 groups as 11 patients with non-DR, 11 patients with NPDR and 8 patients with PDR. Aqueous humor and serum samples of patients were obtained and S1P, SphK1, SphK2, CerK and ASMase levels were evaluated. Macular thickness were measured using OCT preoperatively and 1 day, 1 week, 1 month and 3 months postoperatively. The relationship between macular thickness change and sphingolipid metabolism parameters was analyzed.

Results: Serum S1P, SphK1 and ASMase levels of diabetic patients were higher than the control group. Aqueous SphK1, SphK2, CerK and ASMase levels of diabetic patients were higher than the control group, and also there was a progressive increase between diabetic subgroups by retinopathy severity. However, the increase was not statistically significant in aqueous SphK1 levels. PDR was the only group in which aqueous S1P levels were higher than other groups. In addition, aqueous levels of these mediator and enzymes correlated with the increase of various macular thickness parameters after cataract surgery in diabetic patients.

Conclusion: Although there are descriptive biochemical, in vitro and animal studies investigating association between sphingolipid metabolism and DR, very few human studies are available. In this study S1P, SK1, SK2, CK and ASM levels were evaluated for the first time in aqueous humor. Further prospective studies with larger sample sizes are needed to better understand the role of sphingolipid metabolism in the development of DR and postoperative macular edema.

Key words: Diabetic retinopathy, Pseudophakic macular edema, Sphingolipid metabolism

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGE : İleri glikolizasyon son ürünü

ASM : Asit sfingomyelinaz

BSS : Balanced salt solution

CK : Seramid kinaz

COX : Siklooksijenaz

C1P : Seramid 1 fosfat

DM : Diyabetes Mellitus

DMÖ : Diyabetik maküler ödem

DR : Diyabetik retinopati

DRIL : Disorganization of retinal inner layers

ERK : Hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FFA : Fundus floresein anjiografi

FGF-2 : Fibroblast büyüme faktörü 2

HbA1c : Glikolize hemoglobin

ICAM-1 : Hücreler arası adezyon molekülü 1

IL : İnterlökin

İRMA : İntraretinal mikrovasküler anomaliler

KMÖ : Kistoid maküler ödem

MAPK : Mitojen aktiveli protein kinaz

MÖ : Maküler ödem

NAD : Nikotinamid adenin dinükleotit

NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NDR : Diyabetik retinopati olmayan

NF-kβ : Nükleer faktör-kβ

NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati

NSAID : Non steroid anti inflamatuar ilaç

OKT : Optik koherens tomografi

OKTA : Optik koherens tomografi anjiografi

PDR : Proliferatif diyabetik retinopati

PG : Prostaglandin

PKC : Protein kinaz C

SD-OKT : Spektral Domain-Optik koherens tomografi

SK : Sfingokinaz

SM : Sfingomyelinaz

S1P : Sfingozin 1 fosfat

S1PR : Sfingozin 1 fosfat reseptör

TNF : Tümör nekroz faktör

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Sfingolipid metabolizmasındaki anahtar molekül ve enzimlerin yapıları…. 27

Şekil 3.1. S1P standart kalibrasyon eğrisi 35

Şekil 3.2. SK1 standart kalibrasyon eğrisi 35

Şekil 3.3. SK2 standart kalibrasyon eğrisi 36

Şekil 3.4. CK standart kalibrasyon eğrisi 36

Şekil 3.5. ASM standart kalibrasyon eğrisi 37

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Diyabetik retinopatinin uluslararası sınıflandırması 10

Tablo 2.2. Diyabetik maküler ödemin uluslararası sınıflandırması 13

Tablo 4.1. Demografik ve klinik özelliklerin dağılımı..... 38

Tablo 4.2. Diyabet alt gruplarında demografik özelliklerin dağılımı..... 39

Tablo 4.3. EİGK'nın izlem sürelerine göre değişimi 40

Tablo 4.4. Sfingolipid metabolizmasındaki değişikliklerin gruplardaki dağılımı..... 42

Tablo 4.5. Kontrol ve diyabet alt gruplarında merkezi fovea kalınlığı ve santral makula kalınlığının izlem sürelerine göre değişimi..... 45

Tablo 4.6. Kontrol ve diyabet alt gruplarında iç periferik halka kalınlıklarının izlem sürelerine göre değişimi..... 46

Tablo 4.7. Kontrol ve diyabet alt gruplarında dış periferik halka kalınlıklarının izlem sürelerine göre değişimi..... 47

Tablo 4.8. Diyabet grubu hastalarında makula kalınlıklarının postoperatif 1. aydaki değişimi ile sfingolipid metabolizması parametreleri arasındaki ilişki ... 49

Tablo 4.9. Diyabet alt gruplarında makula kalınlıklarının postoperatif 1. aydaki değişimi ile sfingolipid metabolizması parametreleri arasındaki ilişki ... 50

1. GİRİŞ

Diyabetik retinopati günümüzde, gelişmiş toplumlardaki görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir. Diyabetik makulopati ise diyabetik retinopatideki en sık görme kaybı nedeni olup, retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilmektedir (1). Diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödemin patofizyolojisi multifaktöriyeldir ve hala tam olarak bilinmemektedir (2). Endotelyal hücre hasarı, perisit kaybı ve kan-retina bariyerinin hasarına bağlı geliştiği düşünülmüş, son yapılan çalışmalarla hipoksi, lökostaz, inflamasyon, nörodejenerasyon ve glial hücre aktivasyonu gibi bir takım başka faktörlerin de patogenezde etkili olduğu gösterilmiştir (3).

Diyabetli hastalarda katarakt prevalansı yüksektir ve bu hastalarda görme keskiniliğinde azalmaya yol açmasının yanı sıra, fundus değerlendirmesini engelleyerek, retinopati ve makülopati açısından takip ve tedaviyi zorlaştırmaktadır (4). Bununla birlikte, diyabetli hastalarda komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrası psödofakik maküler ödem gelişiminin, sağlıklı bireylerden daha sık görüldüğü pek çok çalışmada gösterilmiştir (5).

Sfingolipidler, hücre membranlarının önemli yapısal komponentleri olup, metabolitleri olan seramid, sfingozin 1 fosfat ve seramid-1-fosfat hücre büyümesi, sağkalım, migrasyon, immün hücrelerin regülasyonu, anjiogenez, inflamasyon ve kanser gelişimi gibi çeşitli hücresel olayları regüle etmektedir (6). Sfingolipidler, hücresel süreçlerdeki önemli rolleri nedeniyle pek çok hastalıkta araştırılmış; diyabet, metabolik sendrom, obezite, kanser, Alzheimer, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, myokardiyal infarkt, pulmoner hasar, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde sfingolipid ailesine ait biyoaktif mediyatörlerin etkili olabileceği belirtilmiştir (7,8,9,10,11,12,13,14).

Bu çalışmanın amacı, diyabetik hastaların aköz ve serum örneklerinde sfingolipid metabolizması ile ilişkili Sfingozin 1-fosfat, Sfingozin kinaz 1 ve 2, Seramid kinaz ve Asit sfingomyelinaz düzeylerini değerlendirerek; sfingolipid

metabolizmasının diyabetik retinopati patogenezindeki rolünü ve katarakt operasyonu sonrası makula kalınlığına etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerine bağlı, pankreasın beta hücrelerinden salınan insülin hormonunun vücuttaki eksikliği ya da etkisizliği sonucu hiperglisemi ile seyreden, kronik, metabolik bir endokrin hastalıktır (7). Sıklığı giderek artmakta olup, ciddi komplikasyonlara yol açması ve ülke ekonomilerine maddi yük getirmesi nedeniyle çağımızın en önemli hastalıkları arasında yer almaktadır (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünyada en sık rastlanan endokrin hastalık diyabettir. 2013 yılında dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken, 2035 yılında bu sayının 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (9). Türkiye'de 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji çalışmasında (TURDEP-II) ise Türk erişkin toplumunda DM görülme sıklığı %13.7 olarak tespit edilmiştir (10).

2.1.3. Sınıflama

Diyabet, bilinen patolojik ve etiyolojik mekanizmalara göre 4 ana gruba ayrılır (11):

1. Tip 1 Diyabet (İmmün kaynaklı; İdiopatik)
2. Tip 2 Diyabet
3. Diğer özel tipler (Pankreatik β hücresinin otozomal dominant genetik defektleri; Pankreatik β hücresinin diğer genetik defektleri; İnsülin etkisinde genetik defektler; Neonatal diyabet; Ekzokrin pankreas hastalıkları; Endokrinopatiler; İlaç veya kimyasal maddelere bağlı diyabet; Enfeksiyonlar; İmmun aracılı diyabetin nadir formları; Diyabetle ilişkili olan diğer genetik sendromlar)

4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, erken başlangıçlı, sıklıkla otoimmün (%95) ya da daha az olarak idiopatik (%5) olup mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir ve tanı konan hastaların çoğunda dolaşımda pankreas β hücre proteinlerine karşı antikorlar saptanır. Eski adı insüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olan tip 2 diyabet ise çok sayıda genetik ve çevresel etkenin neden olduğu ve daha geç başlangıçlı heterojen bir hastalıktır. Tip 1 diyabetten farklı olarak insülinin tam yokluğu değil; rölatif insülin eksikliği, insülin direnci ya da insülin sekresyon defekti vardır (19,20).

Tip 2 diyabet dünyada en sık görülen diyabet formudur (7). Diyabetli hasta sayısı her geçen gün artmakla birlikte, obezitenin ve fiziksel inaktivitenin artışına bağlı olarak bu artış tip 2 diyabette çok daha fazladır (8).

2.1.4. Tanı

Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) 2012 yılında DM tanısı için belirlediği tanı kriteri önerileri şu şekildedir:

1. En az 8 saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥126 mg/dl olması
2. Poliüri, polidipsi gibi klasik hiperglisemi semptomları olan ya da hiperglisemik krizdeki bir hastada rastlantısal bakılan kan glukozunun ≥200 mg/dl saptanması
3. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat glukoz değerinin ≥200 mg/dl olması
4. Hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyinin ≥%6.5 olması

Bu kriterlerden birinin veya daha fazlasının olması DM tanısı konması için yeterlidir (12) .

2.1.5. Komplikasyonlar

Diyabet, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemi ve hipoglisemi koması gibi bir takım akut metabolik komplikasyonlara yol açarken, aynı zamanda uzun süreli hiperglisemiye bağlı kronik vasküler komplikasyonlara sebep olmaktadır (13). Kronik vasküler komplikasyonlar; küçük kan damarlarının etkilenmesi sonucu retinopati,

nefropati ya da nöropati şeklinde ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyonlar ve arterlerin etkilendiği koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ya da periferik arter hastalığı şeklinde ortaya çıkan makrovasküler komplikasyonlar olarak 2'ye ayrılmaktadır (14). Bu komplikasyonların tümünün sıklığı, hiperglisemi süresi ve şiddeti ile doğru orantılı olarak artmaktadır (15).

2.2. Diyabetik Retinopati

Günümüzde körlüğün en önemli nedenlerinden birisi olan diyabetik retinopati (DR), retinanın prekapiller arteriol, kapiller ve venüllerini tutan bir mikroanjiopati olup, diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur (25,26). DM'nin prevalansındaki artışla birlikte yeni tedaviler bulunarak DM'li hastaların yaşam süreleri uzamış; dolayısıyla DR'li hasta sayısı artmıştır. Bu durum DR'yi, önlenebilir görme kayıpları içerisinde en önemlilerinden biri haline getirmiştir (16).

2.2.1. Epidemiyoloji

Diyabetik retinopatinin prevalansı farklı çalışmalarda değişiklik göstermekle birlikte, 2012 de yapılan bir meta-analize göre %34.6 olarak tespit edilmiştir (17).

Diyabetli hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir seviyede DR mevcuttur. DR görülme sıklığı diyabetin tipine ve DM'nin başlangıç yaşına göre farklılık göstermektedir (18). Ancak hem tip 1 hem tip 2 diyabette, DM'nin süresi direk olarak DR prevalansı ile ilişkili bulunmuştur. Wisconsin grubunun yaptığı çalışmanın sonucunda, 20 yıl ve üzeri tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %99'unda, tip 2 diyabetli hastaların ise %60'ında herhangi bir seviyede DR tespit edilmiştir (19).

Diyabetik retinopatili hastaların büyük çoğunluğunu (>%90) 40 yaşından sonra tanı konmuş tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır. DR görülme riski tip 1 DM'li hastalarda daha yüksekken, tip 2 DM'li hasta sayısının daha fazla olması bu durumu açıklamaktadır. Ayrıca, kontrolsüz diyabet, puberte, gebelik, hipertansiyon, nefropati, hiperlipidemi, anemi, obezite, sigara ve katarakt cerrahisi de DR gelişimini hızlandıran diğer faktörlerdir (25,29,30).

2.2.2. Biyokimyasal Mekanizmalar

Diyabetik retinopatinin moleküler patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın, uzun süreli hiperglisemiye maruziyet sonucu meydana gelen bir takım biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklerin hastalığa yol açtığı düşünülmektedir (19).

Diyabetik retinopatinin oluşumunda rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar; ilerlemiş glikozilasyon son ürünleri (AGE-Advanced Glycosylation End-products) oluşumu, oksidatif stres, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve polyol yolu başlıkları altında toplanabilir.

Uzun süreli hiperglisemi sonucu glukoz proteinlere nonenzimatik olarak yapışır ve bu glikolize proteinler, bir takım reaksiyona uğrayarak AGE'ye dönüşür. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri, serbest radikal oluşumunu arttırır, bunun sonucunda perisit kaybı ve endotel hasarına yol açarak mikroanevrizma oluşumuna neden olur (25,31). Ayrıca, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salınımını değiştirir ve interlökin-1 (IL-1) ile tümör nekroz faktör (TNF) üretimini arttırır (20).

Kronik hiperglisemi sonucu hücrelerdeki oksidatif stres, serbest radikal oluşumuna yol açar ve proteinlerin çapraz bağlarını etkileyerek farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına sebep olur (18). Nonenzimatik glikolizasyon ve serbest radikal maruziyeti nedeni ile proteinlerin davranışlarında bazı farklılıklar meydana gelir. Bunun sonucu olarak, kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarındaki artışa bağlı mikrotrombüs oluşumu görülür. Oksidatif stres aynı zamanda, aldoz redüktaz ve PKC gibi diğer metabolik yolakların aktivasyonuna, AGE ve VEGF üretimine neden olur (25,32).

Protein kinaz C, hücre içi sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzim olup; vasküler permabilite, kontraktilite, hücresel proliferasyon ve bazal membran sentezi gibi olayları düzenler. Yüksek glukoz düzeyi, PKC'nin patolojik aktivasyonuna neden olur; buna bağlı ekstrasellüler matriks proteinleri oluşumunda artış ve yeniden yapılanma, kapiller oklüzyon ve retinal kan akımında değişiklikler meydana gelir. PKC, okludin ve zonula okludens 1 fosforilasyonu yoluyla kan retina bariyeri disfonksiyonuna sebep olur (21). Ayrıca vazoaktif mediyatörlerin artması

sonucu, bazal membranda kalınlaşma, lökosit adezyonu, anjiyogenez ve apopitozis gibi patolojik süreçler uyarılır (22).

Hücre içi glukoz miktarı hiperglisemik seviyeye ulaştığında aldoz redüktaz enzimi, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) kullanarak glukozu sorbitole dönüştürür ve bu sırada miyoinositol ortaya çıkar. Sorbitol hücre dışına kolay diffüze olamaz. Hücre içi konsantrasyonlarının artması sonucu, ozmotik etki ile suyun hücre içine girişine yol açar ve elektrolit dengesizliği meydana gelir (23). Lensteki su birikimi, lenste şişme ve opaklaşma ile sonuçlanır ve diyabetik katarakt gelişimine sebep olur. Miyoinositol ise vasküler hasara yol açar ve perisit hasarı sonucu mikroanevrizma gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca hücre içi sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi ile nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) kullanılarak fruktoza dönüşür. Glukozun artışı ile NADPH'nın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşüm engellenir. Sorbitol oluşumunun daha da artması oksidatif stres, AGE üretimi ve PKC aktivasyonuna yol açarak, diğer patolojik biyokimyasal yolakları da indüklemiş olur (24).

Retinal anjiyogenezde anahtar mediayatör, endotel hücreleri, perisitler ve retina pigment epitel hücrelerinden salınan VEGF'dir. Diyabetli hastaların retinalarında, retinadaki hipoksi sonucu VEGF salınımının artması ile neovaskülarizasyon ve vasküler permabilite artışına bağlı ödem meydana gelir. VEGF aynı zamanda endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarına, okludin ekspresyonunu azaltarak zarar vermektedir (25).

Son zamanlarda diyabetik retinopati patogenezinde inflamasyonun rolü üzerinde de durulmaktadır (26). Çeşitli çalışmalar, diyabetik hastaların aköz sıvılarında IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-α, monosit kemoatraktan protein-1 ve interferon gama ile indüklenen protein 10 gibi inflamatuar mediatör düzeylerinin, diyabeti olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (39,40). Yine PG ve COX-2 düzeylerinin de DR'li hastalarda artmış olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (27).

2.2.3. Histopatogenez

Perisit kaybı, DR'nin en erken ve spesifik histolojik bulgusudur. Normal retinada perisitler, kontraktil özellikleri sayesinde mikrovasküler otoregülasyonda rol alırlar. Perisitlerin kaybı ile venöz boncuklanma ve kan retina bariyerinde bozulma meydana gelmektedir. Perisit ve endotel hücreleri arasındaki hücresel bağlantıların bozulması sonucu, perisitlerin endotel hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi ortadan kalkar ve endotel proliferasyonu ile hipersellüler mikroanevrizma oluşumu görülür (28). Asellüler mikroanevrizma oluşumunda ise endotel ve perisit apopitozisi olduğu düşünülmektedir (29).

Kapiller bazal membran, endotel ve perisit hücreleri için yapısal destek görevi görmekte, aynı zamanda büyüme, sağ kalım ve fonksiyonlarını sürdürmek için de yardımcı olmaktadır. DR'de kapiller bazal membranda kalınlaşma olmakta; buna bağlı endotel perisit iletişimi bozulmaktadır (30). Bu kalınlaşmadan aldoz redüktaz ve sorbitol yolağı sorumlu tutulmaktadır (31).

Diyabetik retinopatili hastalarda iç kan retina bariyerinde erken dönemde bozulma meydana gelirken, dış kan retina bariyeri daha sonra etkilenmektedir. Bariyer fonksiyonuna katkı sağlayan okludin, klaudin ve zonula okludens-1 proteinlerinin sentezinin azalması ile endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların gevşemesi kan retina bariyerinde hasara yol açar (32).

2.2.4. Klinik Bulgular

Kapiller endotel hücrelerinin ve perisitlerin sayısındaki azalma, kapiller permabilite artışına yol açar ve bu durum klinikte retina içi hemoraji, sert eksuda ve retina ödemi şeklinde görülür. Kapiller bazal membranın kalınlaşması, endotel hücre hasarı ve trombosit agregasyonunda artma ise kapiller arteriollerde daralmaya, dolayısı ile retina hipoksisine sebep olur. Buna bağlı klinikte arteriovenöz şantlar, neovaskülarizasyonlar ve yumuşak eksudalar görülür.

Mikroanevrizmalar, DR'de görülen ilk klinik bulgudur. Mikroanevrizma, kapiller ya da venüllerin yırtılması sonucu retina içi hemorajiler meydana gelmekedir.

Sert eksudalar, dış pleksiform tabakada biriken sarı beyaz renkli serum lipoproteinleridir.

Yumuşak eksudalar, arteriolar tıkanma ya da staz sonucu sinir liflerinde infarkta bağlı görülen atılmış pamuk manzarası şeklindeki lezyonlardır.

Ven duvarlarında incelme ve fokal venöz dilatasyonlar sonucu venöz boncuklanma görülür.

İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA), arterioller ve venüller arasındaki genişlemiş, kıvrımlı ve telenjiektatik damarlardır.

İç retina katlarındaki iskemiye sekonder olarak neovaskülarizasyon gelişir. Öncelikle venöz endotel prolifere olur ve retina iç yüzeyi ile internal limitan membran arasındaki yeni damar yapısı, zamanla vitreus boşluğuna doğru ilerler. Retina yüzeyinde ve optik disk başında görülebilir. Bu neovasküler yapılara bağlı preretinal hemoraji ya da vitreus hemorajisi meydana gelebilir.

Retinadaki iskemi ve yapısal defektlere bağlı olarak vitreusta kontraksiyon gelişir. Komplet vitreus dekolmanı olması halinde retinopatide gerileme görülürken, parsiyel dekole olması traksiyonel retina dekolmanına yol açabilir (18).

2.2.5. Sınıflama

Diyabetik retinopati, klinik muayenede görülen vasküler patolojilere göre nonproliferatif ve proliferatif DR olmak üzere 2'ye ayrılır. Nonproliferatif diyabetik retinopatide (NPDR) mikroanevrizmalar, retinal kanamalar, sert eksüdalar, yumuşak eksudalar, venöz değişiklikler ve İRMA'lar görülebilmektedir. Proliferatif diyabetik retinopatide (PDR) ise kapiller nonperfüzyon ve iskemi nedeniyle salınan proanjiyojenik faktörlerin etkisiyle patolojik neovaskülarizasyonlar meydana gelmektedir. Perfüze ve nonperfüze dokuların sınırında (NVE), optik disk üzerinde ve/veya 1 disk alanı içersinde (NVD) ve ileri olgularda iris üzerinde (NVI) neovaskülarizasyonlar izlenebilir. Fibrovasküler membranlar eşlik edebilir. Bunların sebep olduğu vitreus içi hemoraji veya traksiyonel retina dekolmanı sonucu ciddi

görme kayıpları ortaya çıkabilir (33). DR'nin uluslararası sınıflaması Tablo 2.1'de gösterilmiştir (34) .

Tablo 2.1. Diyabetik retinopatinin uluslararası sınıflandırması

DR	**Bulgular**
DR yok	Bulgu yok
Hafif NPDR	Mikroanevrizma
Orta NPDR	Mikroanevrizma+diğer bulgular (nokta hemoraji, sert eksuda, yumuşak eksuda) ; ancak ağır NPDR'den daha hafif
Ağır NPDR	Orta NPDR'ye ek olarak aşağıdaki bulgulardan biri: • İntraretinal hemoraji (her bir kadranda ≥20) • Venöz boncuklanma (2 kadranda) • İRMA (1 kadranda) ve PDR bulgusu olmaması
PDR	Ağır NPDR'ye ek olarak aşağıdaki bulgulardan en az biri: • Neovaskülarizasyon • Vitreus/preretinal hemoraji

2.3. Diyabetik Makülopati

Diyabetik makülopati, DR'nin her evresinde görülebilir. Başlangıç retinopatilerde görmeyi azaltan en önemli nedendir ve NPDR'de görme kayıplarının %80'inden sorumludur. Klinikte tipik olarak fovea çevresinde sert eksudalar, retina içi hemorajiler ve ödem şeklinde görülür (18).

2.3.1. Patogenez

Kan retina bariyeri yıkımı, diyabetik retinopatide büyüme faktörlerine (VEGF, plasental büyüme faktörü), sitokinlere (IL-6, TNF-α, Monosit kemoatraktan protein-1), adezyon moleküllerine (Hücreler arası adezyon molekülü-1 [ICAM-1]), lökostaza ve hidrostatik kuvvet bileşenlerinin değişimine bağlı olarak meydana gelmektedir. Kronik olarak yükselmiş kan glukozu, serbest oksijen radikalleri, AGE, PKC ve diğer faktörlerin birikimi diyabetik maküler ödem (DMÖ) patogenezinde rol oynamaktadır

(35). Kapillerlerin luminal yüzeyinde lökosit yapışması çeşitli şekillerde endotel disfonksiyonuna ve kapiller nonperfüzyonuna neden olur. Lökostazın, monositlerin ve nötrofillerin vasküler endotele yapışmasına aracılık eden ICAM-1 artışına sebep olduğu, ICAM-1'in ise diyabette retinal lökostaz, vasküler geçirgenlik ve kan retina bariyerinin bozulmasına aracılık ettiği gösterilmiştir. Proinflamatuar bir sitokin olan TNF-α, lökostazı arttırdığı gibi, VEGF-A tarafından kan retina bariyerinin parçalanmasına da aracılık etmektedir (36).

Normal şartlar altında kan retina bariyerinden moleküllerin ve proteinlerin geçişine kısıtlı olarak izin verilmektedir. Artmış VEGF varlığında iç kan retina bariyerindeki okludin ve zonula okludens-1 hızlıca fosforile olmakta ve fonksiyonunu yitirmektedir. Bu sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilasyonu ve endotel hücrelerinden kalsiyum salınımına bağlı vazodilatasyon sonucu endotel hücreleri arasından sıvı ve büyük moleküllerin damar dışına geçişi artmaktadır (37).

Müller hücreleri gangliyon ve fotoreseptör hücre sağkalımından, retinal yapının stabilizasyonundan, inflamatuar ve immün cevapların modülasyonundan sorumludur. Retina pigment epiteli subretinal sıvıyı absorbe ederken müller hücreleri hücreler arası sıvı transportundan ve ekstrasellüler sıvının retinal dolaşıma taşınmasından sorumludur. Diyabetiklerde müller hücreleri ödemden ilk etkilenen hücrelerdir ve ilk hücresel cevap intrasellüler ödemle birlikte hücrenin şişmesidir. Bozuk müller hücre metabolizmasıyla beraber, hücre içinde potasyum ve su birikir. Hücresel şişme sonrası apopitoz gelişir. Kan retina bariyeri yıkımı sonrası sıvı interstisiyel boşluğa geçer ve iç tabakalarda küçük kistler oluşur. Sıvı dış tabakalarda daha büyük kistler meydana getirir. Dış pleksiform tabakada lipid eksüdasyonu sert eksüda oluşumuna neden olur (38).

Diyabetik retinopatide kan retina bariyerinde diffüz bir bozulma olmasına rağmen ödemin makülada birikmesi, yüksek hücre yoğunluğu, yüksek metabolik aktivite, Henle liflerinin foveadan perifere yatay uzanması, dış pleksiform tabakadaki hücreler arası bağların zayıf olması ve ekstravasküler sıvı için rezervuar görevi görmesi ve santral avasküler zonun bulunması nedeniyle sıvı emiliminin az olması gibi nedenlerle açıklanmaktadır. Hiperglisemiye sekonder vazojenik değişiklikler kan retina bariyerinin bozulmasına neden olarak DMÖ oluşumuna katkıda bulunurken,

düşük şiddetteki inflamasyon ise retinal hasarın ilerlemesinde ve maküler değişikliklerin kronikleşmesinde rol oynamaktadır (39).

2.3.2. Sınıflama

Diyabetik maküler ödem; fokal, diffüz ve miks tip olmak üzere 3 farklı klinik şekilde görülür.

Fokal DMÖ; maküla merkez olmak üzere bir disk çapındaki (1500 mikron) alanda herhangi bir retina kalınlaşması veya sert eksuda varlığı olarak tanımlanır. Mikroanevrizmalar veya dilate kapiller segmentlerden kaynaklanan fokal sızıntı nedeniyle oluşur. Zaman içerisinde sıvı komponentlerinin rezorbe olarak serum lipid ve lipoprotein türevlerinin iç ve dış pleksiform tabakada çökmesi, sağlıklı ödemli retina ayrım hattında sert eksuda birikimine yol açar. Sert eksudalar genellikle kaynaklandığı mikroanevrizma çevresinde halka şeklinde yerleşim gösterirler (sirsine retinopati) (18).

Klinik uygulamada fokal ödemin ağırlık derecesini belirlemek ve tedavi şemasını standardize etmek için Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) tarafından klinik anlamlı makula ödemi şu şekilde tanımlanmıştır:

- Makulanın santral 500 mikronluk alanında kalınlaşma
- Komşu retinada kalınlaşma eşliğinde santral 500 mikronda eksuda varlığı,
- Herhangi bir bölümü makulaya bir disk çapı (1500 μm) mesafede bulunan, bir disk çapı veya daha büyük olan retinal kalınlaşma

Bu bulgulardan birinin olması klinik anlamlı makula ödemi tanısı için yeterlidir (40).

Diffüz DMÖ; maküla merkezini de içine alan iki veya daha fazla disk çapındaki retinal kalınlaşmalar olarak tanımlanmıştır. Sert eksudalar nadiren görülür.

Diffüz DMÖ, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetersizlik ya da yüksek sistemik kan basıncı gibi faktörlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki bozukluklara bağlı sadece mikroanevrizmalardan değil, retinal

kapillerlerden hatta arteriollerden sızıntı olur. Bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anomalinin; yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu düşünülmektedir. Diffüz ödemin diğer bir özelliği ise, makülada çoğu kez kistoid değişikliklerin bulunmasıdır. Diffüz DMÖ'nün kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur ve tedaviye daha dirençlidir (18,41).

Miks tip DMÖ; hem fokal hem diffüz ödem özelliklerinin birlikte görülmesidir.

Son zamanlarda kullanılan yeni bir DMÖ sınıflaması Tablo 2.2'de gösterilmiştir (34).

Tablo 2.2. Diyabetik maküler ödemin uluslararası sınıflandırması

DMÖ	**Dilate fundus muayenesindeki oftalmoskopik bulgular**
DMÖ yok	Makulada retinal kalınlaşma ya da sert eksuda olmaması
Santral tutulum olmayan DMÖ	Makulanın santral 1 mm çapındaki alanda retinal kalınlaşma olmaması
Santral tutulumlu DMÖ	Makulanın santral 1 mm çapındaki alanda retinal kalınlaşma olması

İskemik makulopati; perifoveal kapillerlerin tıkanması sonucu avasküler zonun genişlemesi ve düzensizleşmesi ile gelişir. Bu tıkanıklık alanları tipik olarak mikroanevrizmalar, hemorajiler ve dilate kapiller segmentler ile çevrilidir. Mikroanevrizma ve dilate kapillerlerden olan sızıntılar makula ödemi oluşumuna yol açar (iskemik ödem). Bu nedenle iskemik makula ödeminin ayırıcı tanısı fundus fluoresein anjiografi (FFA) ile yapılır.

Günlük pratikte makula ödeminin değerlendirilmesinde, tedavi kararını da etkilemesi nedeniyle en önemli kriter santral fovea tutulumudur. Klinikte retinal kalınlaşma binoküler biyomikroskopik muayenede saptanabilir ancak optik kohorens tomografi (OKT) kesitleriyle hızlı ve tekrarlanabilir incelemeler mümkündür. OKT ile makula ödeminin lokalizasyonu, etkilediği alanın büyüklüğü ve traksiyon varlığı değerlendirilebilir.

Makula bölgesinde gelişen fibröz dokunun çekmesi sonucu oluşan makula kırışıklığı, makula dekolmanı, makula ödemine bağlı gelişen lameller ya da tam kat makula deliği diyabetik makulopatide görülebilen diğer lezyonlardır (18,42).

2.4. Görüntüleme

2.4.1. Fundus Floresein Anjiografi

Fundus floresein anjiyografi, pek çok retina, koroid ve optik disk hastalığının tanı ve takibinde kullanılan oldukça duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. DR'de mikroanevrizmaları, maküla ödemini, maküler perfüzyonu, yeni damar oluşumları gibi retina damar patolojilerini ve sızıntıyı göstererek hastalığın yaygınlığını ve evresini belirlemede altın standart kabul edilmektedir.

Bir hidrokarbon olan floresein molekülü 465- 490 nm dalga boyundaki ışık enerjisine reaksiyon vererek 520- 530 nm dalga boyunda floresans oluşturur. Fundus kameranın mavi filtresi, 465-490 nm dalga boyundaki mavi ışığın geçişine izin vererek retinal ve koroidal damarların içindeki ve çeşitli patolojilerde retinokoroidal dokulardaki floreseini uyarır. Mavi ışık, floreseini uyararak 520-530 nm dalga boyundaki yeşil-sarı ışığı yaymasını sağlar. Floresein özelliği gösteren damar ya da dokudan yansıyan ışık, fundus kameranın sadece yeşil-sarı ışığı geçiren filtresiyle fotoğraf çekilerek kaydedilir.

Fundus floresein anjiografinin dinamik ve zamana bağlı çekim özelliği sayesinde, vasküler dolum defektinin arteriyel, venöz ya da kapiller yatağa ait olup olmadığı anlaşılabilmektedir. FFA'da retinal ve koroidal damarların floresansı, intravenöz floresein verildikten 40-60 saniye sonra azalmaya başlar, 10-15 dakika sonra kaybolur. Ancak iç ve dış kan-retina bariyerlerinde patoloji olması halinde anormal geç hiperflöresans ortaya çıkar. FFA'nın erken fazında başlayan ve geç fazında şiddeti giderek artan hiperflöresans, kan retina bariyerindeki bozukluğu göstermektedir. Oftalmoskopik muayenede de görülebilen ve DR'nin ilk klinik bulgusu olan mikroanevrizmalara ait hiperfloserans ile bu anevrizmalardan sızıntı olup

olmadığı FFA ile anlaşılabilir. FFA'da sızdıran bazı mikroanevrizmalar, fokal retina kalınlaşmasından ve maküla ödeminden sorumlu olabilir.

Fundus floresein anjiografinin geç venöz fazında ortaya çıkan floresein kaçağı, çiçek yaprağı (flower-petal) görünümlü hiperfloresansa yol açar ve diyabetik kistoid maküler ödemin (KMÖ) tipik bulgusudur. Makula bölgesindeki kalınlaşma diffüz ve kistoid görünümlü olabilir. NPDR'nin ileri aşamasında görülen İRMA'lar FFA'da sızıntı göstermez. PDR'deki retina veya optik diskten gelişen neovaskülarizasyonlar ise FFA'nın başlangıç aşamasında ortaya çıkarak geç fazında şiddeti artan yoğun floresein kaçağına neden olur.

Diyabetik hastalarda, sert eksudalar FFA'da psödoflöresan olarak görünür. Retinal hemorajiler, floresans blokajı nedeniyle; iskemik alanlar ise vasküler dolum defekti nedeniyle FFA'da hipofloresan görünür.

Sonuç olarak diyabetli olgularda FFA, DR'nin sınıflandırılmasında, takip aralığının ve tedavi yönteminin belirlenmesinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan, oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir (43).

2.4.2. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi, biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde kesitler elde etmek için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Göze temas etmeden çekilmesi, tekrarlanabilir olması ve retina morfolojisi hakkında doğrudan bilgi verebilmesi önemli avantajlarıdır. Ayrıca, retina tabakalarının kalınlık ölçümü gibi kantitatif analizler yapılabilmesine de olanak sağlamaktadır (44).

Optik koherens tomografi yazılımı otomatik olarak retina haritası veya kalınlık/hacim analizatörü ile ortalama foveal kalınlık ve standart sapmayı hesaplamaktadır. Ortalama merkezi foveal kalınlık için Spektral-Domain OKT'de (SD-OKT) ölçüm internal limitan membran ile retina pigment epiteli alt sınırı arasından yapılmaktadır. Makula taraması merkezi foveadan geçen 30 derecelik aralıklarla birbirini radyal tarzda kesen 6mm uzunluğunda 6 taramadan oluşmaktadır. Bu taramaların segmentasyonu yapılıp 9 bölge içeren renkli topografi haritasına

dönüştürülür (45). Topografik değerlendirmede fovea merkezini hedef olan 1000 mikron çapındaki halka ve bu halkayı çevreleyen 2000 ve 3000 mikronluk halkaların çapraz iki çizgi ile 8 alt alana bölünmesi ile toplam 9 alt alan kalınlıkları ve hacim ölçümleri ayrı ayrı elde edilebilir. En dıştaki halkanın içerdiği tüm alan hacmi de hesaplanabilir (46).

Spektral-Domain OKT'de, tek ışın alıcısı yerine, örnek ve referans yansımaların arasındaki interferans ile oluşturulan spektral modülasyonları ölçen spektrometre kullanılmaktadır. Bu şekilde görüntü kazanım süresi kısalmakta, hareket artefaktları azalmakta, kısa sürede çok sayıda B-tarama görüntüleri elde edilmektedir. Saniyede 40 000 A-tarama yapılabilmektedir. B-taramalarla tüm alan taramaları ve bu alanda noktasal incelemeler ile gerçek zamanlı görüntüleme yapılmaktadır. Görüntü çözünürlüğü 5-6 mikron düzeyinde olmaktadır ve bu sayede retina içi tabakaların detaylı analizi yapılabilmektedir. Düşük sinyal-gürültü oranına sahiptir. Ayrıca retina düzlemine paralel kesitler elde edilerek C-taramalar gerçekleştirilebilmekte; 3 boyutlu görüntüler elde edilmekte; bunlarla fundus görüntüsü oluşturulabilmekte ve bu tabakaların segmentasyonu yapılabilmektedir (47).

Swept Source OKT, saniyede 100 000 A-tarama hızı ile kısa sürede ve hızlıca vitreus, retina, koroid ve skleraya nüfuz eder. Daha yüksek tarama hızları, daha yoğun örnekleme ve daha iyi kayıt sağlamaktadır. SD-OKT ile karşılaştırıldığında, tarama derinliğinde daha yüksek duyarlılık ve daha düşük sinyal-gürültü oranları olan tarama kaynağına sahiptir (48).

2.4.2.1. OKT ve Diyabetik Makulopati

Diyabetik retinopatide en sık saptanan OKT bulgusu makula ödemidir. OKT sayesinde kantitatif ölçümler yapılarak KMÖ, subretinal sıvı, vitreoretinal ara yüzey özellikleri ve fotoreseptör tabakası değişiklikleri değerlendirilebilmektedir. Bu nedenle OKT diyabetik makülopatinin tanısı, tedavi planlaması ve takibinde oldukça önemli bir yere sahiptir.

Diyabetik maküler ödem, OKT bulgularına göre kistik, diffüz ve her ikisinin birlikte görüldüğü kombine ödem şeklinde sınıflandırılmaktadır (1).

Kistoid maküler ödemde, çoğunlukla foveada kalınlık artışına ve santral foveada düzleşmeye yol açan hiporeflektif kistoid kaviteler görülür. Kistler daha çok dış retinada (Henle tabakası, dış pleksiform tabaka) bazen de iç pleksiform tabakada yer alır (49).

Diffüz maküler ödem ya da diffüz retinal kalınlaşma, retina içi kistik boşluklar olmadan kalınlık artışı görülmesidir. Diffüz retinal kalınlaşmada retina yüzeyinde fibrotik değişiklikler ve sekonder epiretinal membrana daha sık rastlanmakta olup, bu tip ödem tedaviye daha dirençlidir.

Kombine tip ödemde hem retina içi kistik boşluklar hem de diffüz kalınlaşma beraber görülmektedir. Diffüz kalınlaşmaya göre daha sık görülmektedir. Diffüz kalınlaşma retinanın yüzey tabakalarında görülürken, kistoid boşluklar dış pleksiform tabakanın hemen altında veya üstünde görülürler. Diffüz kalınlaşmada hücre içi sıvı birikimi ön plandayken, kistik ödemde sıvı hücreler arası alanda birikmektedir.

Diyabetik maküler ödemdeki diğer OKT bulguları; kistoid makula dejenerasyonu, seröz makula dekolmanı, eksudalar, hiperreflektif noktalar, vitreomaküler traksiyonlar, fotoreseptör elipsoid zon bozuklukları, epiretinal membranlar, hemoraji ve DRIL (Disorganization of retinal inner layers) olarak sıralanabilir.

Kistoid makula dejenerasyonu genellikle uzun süren ya da sık nüks eden kistoid makula ödeminde görülen bir kalınlaşma biçimidir. Kist sayısının ve kistoid kavitelerin daha az sayıda ve düzensiz yapıda olması, fovea bölgesinde kist dışında kalan sağlıklı retina bölgesinin çok az olması, hatta bu bölgede büyükçe bir kist bulunması ile KMÖ'den ayrılır. Görsel pronozu daha kötüdür.

Seröz maküla dekolmanı, fovea altında tepesi genelde fovea çukurluğuna denk gelen, üçgen ya da oval şekilde, içinde yansıma bulunmayan, tavanını retina tabanındaki yüksek yansıma çizgisinin oluşturduğu yapıdır. Her zaman tek tip hiporeflektif boşluk bulunur, içerisinde kistoid boşluklar içermez (1).Yapılan çalışmalarda sıklığı %11-30 arasında bulunmuştur (50,51). Seröz maküla dekolmanı tanısı FFA ile konulamamakta olup, OKT tanıda oldukça önemli bir yere sahiptir.

Eksudalar, OKT'de iyi sınırlı, yüksek yansıma özelliğine sahip ve hemen her zaman altlarında gölgelenme koridorları oluşturan lezyonlar olarak görülürler. OKT eksudaların lokalizasyonunu göstermede oldukça yararlı bir yöntemdir.

Retina içi hiperreflektif noktalar, oldukça küçük boyutlu, punktat, dağınık yapılar olup, renkli fundus fotoğrafları ve FFA'da görülememektedirler. Retina damarlarının aksine ağırlıklı olarak derin katmanlarda yer alıp inflamatuar hücre birikimi sonucu oluşmaktadır (1). Bu hiperreflektif noktaların, hastalığın aktivitesi hakkında bilgi verici olduğu düşünülmektedir. Diyabetik retinopatinin yanında inflamasyonun önemli rol oynadığı yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi başka hastalıklarda da görülebilmektedir (52). Ayrıca lipid sızıntısı sonucu oluşan sert eksüdaların öncül lezyonları veya fotoreseptör dış segment birikintisi olduğu da düşünülmektedir (53,54).

Diyabetik retinopatide vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran, makula deliği ve lameller makuler defekt gibi vitreomaküler patolojilere sıkça rastlanmaktadır (55). OKT'nin, anlamlı maküler traksiyonun tespit edilip, traksiyona bağlı DMÖ'nün tedavi protokolü seçiminde oldukça önemli bir yeri vardır. Yine ince ve distorsiyona yol açmayan epiretinal membran sadece OKT ile görüntülenebilmektedir (56,57).

Optik kohorens tomografi ile retina dış katmanlarının, fotoreseptör eksternal limitan membranın ve iç segment elipsoid zonun görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Bu tabakalardaki bozulma ve düzensizlikler DR'nin şiddeti ile doğru orantılı olup tedaviden göreceği fonksiyonel fayda ile ilgili bilgi verir (58). DR'de farklı retina seviyelerinde kanama görülebildiği gibi retina yüzeyine veya vitreus boşluğuna da kanama olabilmektedir. Retina önü (preretinal) kanamada, kanama yüzeyinde yoğun hiperreflektif alan ve kanamanın altında kalan alanda keskin sınırlı mutlak gölgelenme görülür. Vitreus içine olan yoğun kanamalarda retina görüntüsü alınamaz. Hafif kanamalarda ise retina görüntüsü alınabilmekte ancak görüntü kalitesi düşük olabilmektedir (1).

DRIL, yakın zamanda tanımlanmış yeni bir OKT bulgusu olup, mikrometre cinsinden ölçülen, yatay planda gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın sınırlarının seçilemediği alanlardır. DRIL, retinal ödem, intraretinal kist veya herhangi başka bir patoloji varlığından bağımsız olarak

değerlendirilmektedir. DRIL'in santral tutulumlu DMÖ'de görme prognozu ile korele olduğu ve foveada 1 mm genişliğinden fazla yer kaplaması halinde daha kötü görme keskinliğine eşlik ettiği saptanmıştır (59,60).

Sonuç olarak OKT, sağladığı yüksek çözünürlüklü ve detaylı kesitler ile DMÖ, vitreomaküler ara yüzey patolojileri, subretinal sıvı, fotoreseptör tabaka bozukluklarının tanı, tedavi ve takiplerinde oldukça önemli bir yere sahiptir (1).

2.4.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), 2014 yılından itibaren kullanımda olan, retinal, koroidal ve optik disk üzerindeki damarların içindeki hücresel elemanların hareketlerini ve akışkanlığını gösteren, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir (61).

Optik koherens tomografi anjiyografi, maküla bölgesindeki vasküler hasarı FFA'ya göre daha erken saptayabilmesi, segmentasyon özelliği sayesinde retinadaki yüzeyel ve derin vasküler pleksusları ayrıştırabilmesi ve diyabetik koroidal patolojiyi daha detaylı gösterebilmesi nedeniyle, diyabetli hastalarda tercih edilebilecek bir görüntüleme yöntemidir (62). OKTA'nın DR'de tanımlayabildiği patolojiler; mikroanevrizmalar, kapiller non-perfüzyon alanları, retinal kapillerlerde kıvrım artışı ve dilatasyon, foveal avasküler zonun genişlemesi, perifoveal kapillerler arasındaki alanın artışı, optik disk ve retinanın diğer alanlarındaki neovaskülarizasyon (NVD ve NVE) ve koryokapillaristeki patolojiler olarak sıralanabilir. OKTA'nın avantajı retinal kapillerlerin çok detaylı görüntülenebilmesidir. Klinik muayenede DR bulguları fark edilmese de telenjektazi, kapiller halka (loop), foveal avasküler zonun geniş ve düzensiz olması gibi mikrovasküler değişimler OKTA'da görülebilir (63). OKTA'nın yüzeyel ve derin kapiller pleksusta saptanan mikroanevrizmaların kaynağını ve perfüze olmayan retinal alanları net olarak gösterdiği bildirilse de, bu yeni yöntem, FFA'da saptanan mikroanevrizmaların ancak %62'sini saptayabilmektedir (64). Ayrıca kan retina bariyerindeki patolojiyi gösterememesi ve periferik retina görüntülemesinde yetersiz oluşu da FFA'ya göre diğer dezavantajlı olduğu yönleridir.

Sonuç olarak OKTA, maküler perfüzyonu, erken neovaskülarizasyonu ve kapillerden yoksun alanları çok detaylı göstermesi, non-invaziv olup yan etkilerinin olmaması ve kullanım kolaylığı nedeniyle DR'li hastalarda FFA ile birlikte değerlendirildiğinde klinisyene önemli bulgular sağlayabilmektedir (65).

2.5. Tedavi

Diyabetik retinopati tedavisi, diyabetin ve varsa hipertansiyonun regülasyonu ile başlar. Çok ağır NPDR ve PDR hastalarına lazer fotokoagülasyon uygulamalıdır. Ancak lazer tedavisinden önce, maküla ödemi varlığında öncelikli olarak maküla ödemi tedavi edilmelidir. İntravitreal anti-anjiyogenik ilaçlar da PDR' li hastaların tedavisine, neovaskülarizasyonların geçici olarak azalmasını sağlayarak katkıda bulunur. Kontrol altına alınamayan olgularda ise vitreoretinal cerrahi gerekmektedir.

Diyabetik makulopati için lazer tedavisi günümüzde, yalnızca sert eksudaların mevcut olduğu fokal ödem tedavisinde uygulanmaktadır. Diffüz ödem tedavisinde ise etkisi oldukça sınırlıdır. Diffüz DMÖ tedavisinde farmokoterapi lazere üstünlük sağlamıştır. Bunun için intravitreal kortikosteroidler ya da anti VEGF ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır (18).

2.6. Katarakt Cerrahisi Sonrası Makula Ödemi

Ameliyat sonrası kistoid makula ödemi ilk olarak 1953 yılında Irvine tarafından intrakapsüler katarakt cerrahisinden sonra tanımlanmıştır (66). Sendrom ön hyaloidin parçalanması, yara yerinde vitreus yapışıklıları, vitreus opasiteleri, makula değişiklikleri ve irrite göz ile karakterizedir. Gass ve Norton ise 1966 yılında floresein anjiografik karakteristiklerini tarif etmiştir (67). Böylece katarakt cerrahisinden sonra gelişen KMÖ, Irvine-Gass Sendromu olarak bilinmektedir.

2.6.1. Etiyoloji

Psödofakik kistoid maküler ödem, katarakt cerrahisi sonrası görme azlığının en önemli nedenlerinden biridir (68). Komplikasyonsuz küçük kesili fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrası sağlıklı bireylerde %1-2 oranında görülse de, OKT ile yapılan

değerlendirmelerde bu oranın çok daha yükselebildiği bildirilmiştir (69). Ortaya çıkışı genellikle cerrahi sonrası 4-6 hafta arasındadır, ancak aylar ve yıllar sonra bildirilen olgular da mevcuttur. Sağlıklı gözlerde komplikasyonsuz katarakt cerrahisinden sonra görülebildiği gibi, komplikasyonlu bir cerrahi sonrası veya üveit, DR gibi hastalıklarda cerrahi sonrası gelişebilir (70).

Kistoid maküler ödem tanısı klinik, anjiografik ya da OKT ile konabilir. Bu 3 yöntemden en yüksek sensiviteye sahip olan OKT, sonra FFA ve en az olan klinik muayenedir. Bu nedenle psödofakik KMÖ'nün insidansı bu 3 yöntemden hangisi ile tanı konduğuna göre değişebilmektedir. Komplikasyonsuz katarakt cerrahisi sonrası OKT ile %41, FFA ile %30'lara varan oranlarda KMÖ tespit edilmektedir (71,72).

2.6.2. Makula Ödemi Histopatogenezi

Dış kan-retina bariyeri, retina pigment epiteli hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksinden (zonula occludens ve zonula adherens); iç kan-retina bariyeri ise retina damar endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır ve bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar.

Normalde ekstraselüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış kan retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstraselüler hacim genişler. Makulanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesinin kolaylaştırmaktadır. Makulanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makulaya yerleşik olarak oluşan retina ödemi makula ödemi olarak adlandırılır (73).

Kistoid maküler ödem, kan-retina bariyerinin bütünlüğünün bozulması sonucu retinanın hücre dışı boşluklarında sıvı toplanması, dış pleksiform ve iç nükleer tabakalarda sıvı ile dolu kistoid boşlukların oluşmasıdır. Bu sıvı ile dolu boşluklar gerçek kistlerde olduğu gibi bir epitel tabakasına sahip olmadığından, kistoid olarak

tanımlanmışlardır (74). Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, KMÖ birçok cerrahi ve cerrahi dışı nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Katarakt cerrahisi sonrası KMÖ gelişen histopatolojik numuneler incelendiğinde, retinal kapillerlerde dilatasyon; dış pleksiform ve dış nükleer tabakalarda seröz sıvı; iris, silier cisim ve perivasküler alanda inflamatuar hücrelerin olduğu görülmüştür (75). Müller hücrelerinde intrasitoplazmik ödeme bağlı fotoreseptör nükleuslarının ve akson reseptörlerin yer değiştirmesi, perifoveal kist ya da şiddetli olgularda lameller hole oluşumu ile sonuçlanabilir. Subretinal sıvı da görülebilmektedir. Ayrıca prelaminer ganglion hücre aksonlarının mitekondrilerinde şişme, astrosit dejenerasyonu ve laminer kan damarlarında oklüzyon olabilmektedir (76).

2.6.3. Katarakt Cerrahisi Sonrası KMÖ Patogenezi

Kistoid maküla ödemindeki histopatolojik değişikliklerin oldukça iyi bilinmesine karşın, katarakt cerrahisi sonrası makula ödemine yol açan kan-retina bariyeri bozukluğunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bununla ilgili öne sürülen çeşitli mekanizmalar vardır:

1. Mekanik traksiyon etkisi: Vitreoretinal yapışıklığın en kuvvetli olduğu yerler; vitreus tabanı, optik sinir ve makuladır. Bu teoriye göre makuladaki ve özellikle Müller hücrelerindeki traksiyona bağlı olarak KMÖ meydana gelmektedir. Ancak sızıntının hangi mekanizma ile oluştuğu açıklanamamıştır (77,78).

2. İnflamatuar mediatörlerin yapımının artması: Katarakt cerrahisi sırasında prostaglandinler (PG) ve lökotrienler gibi inflamatuar mediatörlerin salınımı sonucu kan-retina ve kan-aköz bariyeri hasar görmekte, buna bağlı vasküler permabilitede artış ve makulada inflamatuar değişiklikler meydana gelmekte ve makulada sıvı birikerek KMÖ oluştuğu düşünülmektedir (72,79).

3. Işık hasarı: Işığa maruz kalma sonucunda ortaya çıkan serbest radikallerin PG yapımını uyardığı öne sürülmektedir. Literatürde ultraviyole ışığı absorbe eden göz içi lenslerinin kullanılması ile KMÖ'nün azaldığını belirten bir çalışma olmasına

karşın diğer çalışmalar bu sonucu desteklememiştir. Aynı şekilde cerrahi mikroskoplarda filtrelerin kullanılması da KMÖ insidansını azaltmamıştır (80,81).

Psödofakik MÖ'nün patogenezi multifaktöriyel olup, hala tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, esas mekanizmanın, cerrahi nedeniyle ön segmentteki inflamasyonun indüklenerek endojen inflamatuar mediatörlerin salınımı olduğu düşünülmektedir (5). Bu nedenle KMÖ ile ilgili çalışmalar esas olarak inflamasyonun engellenmesi ve özellikle PG uyarımının bastırılmasına yöneliktir. Makula ödemi birçok olguda mekanik bir traksiyon olmadan ve hatta arka vitreus dekolmanı bulunan gözlerde de ortaya çıkmaktadır, bununla birlikte PG inhibisyonunun KMÖ'nün hem engellenmesi hem de tedavisinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (82,83,84,85,86).

2.6.4. Risk Faktörleri

Katarakt cerrahisi sonrası makula ödemi (MÖ) gelişiminde, bir takım oküler ve sistemik durumlar ile cerrahi esnasındaki komplikasyonların etkisi olduğu bilinmektedir.

Diyabetli hastalarda DR olmasa bile, katarakt cerrahisi sonrası MÖ insidansı normal hastaların yaklaşık 2 katı sıklıkta görülmektedir (87). Yine DR'li hastalarda katarakt cerrahisi sonrası KMÖ görülme insidansının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Kan-retina bariyerinin bozulmuş olması nedeniyle; diyabetin süresi, retinopati ya da makülopati gibi faktörlerin varlığı, bu hastalarda görülen postoperatif KMÖ sıklığını arttırmaktadır (88). Yapılan çalışmalarda DMÖ'lü hastaların %20-40'ında cerrahi sonrası ödemin arttığı, ancak bu hastaların büyük bölümünde ödemin spontan gerilediği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda DMÖ'nün progresyonu Irvine-Gass sendromu benzeri geçici psödofakik maküler ödem ve diyabetik makulopatinin cerrahi sonrası progresyonu olarak 2 farklı grupta değerlendirilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda, cerrahi sonrası artan maküler kalınlık artışının sıklıkla kendiliğinden gerilediği görülmüştür (89,90). Ayrıca yapılan bir çalışma, aközdeki VEGF miktarının MÖ gelişimi için prediktör olabileceğini göstermiştir (91).

Üveitli gözlerde katarakt cerrahisi sonrası KMÖ gelişim riski üveiti olmayan gözlere göre daha yüksektir (92). Bu nedenle bu hastalarda katarakt cerrahisi, oküler inflamasyonun olmadığı en az 3 aylık period sonrası düşünülmelidir.

Epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon, retinal ven oklüzynu ve topikal prostaglandin kullanımı da psödofakik KMÖ gelişim riskini arttıran diğer oküler risk faktörleridir (93,94).

Katarakt cerrahisi tekniklerinin gelişmesi ile birlikte KMÖ gelişme riski azalmıştır. İntrakapsüler katarakt ekstraksiyonu ile bu risk en yüksekken, fakoemülsifikasyon cerrahisi ile en aza inmiştir. Ancak hala, cerrahi komplikasyonlar ile KMÖ riski artmaktadır. Cerrahi sonrası göz içinde kalan lens fragmanlarının KMÖ insidansını %46'ya kadar arttırabileceği bildirilmiştir (95). Vitreus kaybı, vitreusun yara yerine uzanması, yara yerinden iris inkarserasyonu, arka kapsül rüptürü ve YAG lazer kapsülotomi de KMÖ gelişiminde rol oynamaktadır. Yine seçilen göz içi lens (GİL) türü de önem taşımaktadır. İris kıskaçlı GİL'lerde KMÖ gelişme riski en yüksekken, ön kamara GİL'lerinde de bu risk arka kamara lenslerine göre daha yüksektir (72).

2.6.5. Klinik

Görme keskinliğinde azalma, psödofakik MÖ'nün en sık karşılaşılan klinik bulgusudur. Sıklıkla cerrahiden 4-12 hafta sonra görülür ve pik zamanı 4-6 hafta arasıdır. Ancak MÖ gelişen hastalarda her zaman makula ödemi ile orantılı olarak görme keskinliği kaybı olmayabilir. Hastalar metamorfopsi, santral skotom ya da kontrast duyarlılığında azalmadan şikayet edebilirler. Refraksiyon değerleri hipermetropik şift gösterebilir.

2.6.6. Tanı

Biyomikroskopik fundus muayenesinde foveal refle kaybı ve retinal kalınlık artışı, daha nadir olarak da kıymık retinal hemoraji görülebilir.

Fundus floresein anjiografide KMÖ'nün tipik görünümü, erken dönemde başlayan, geç döneme doğru boyutu ve yoğunluğu artan perifoveal kapiller sızıntı

şeklindedir ve ‘petaloid görünüm’ olarak tanımlanmıştır. Geç dönemde optik disk boyanması da sık görülen bir bulgu olup, KMÖ’nün katarakt cerrahisi dışı nedenlerden ayrılmasına yardımcıdır. Kapiller dilatasyon ve retinal telenjiektaziler görülebilir (96).

Optik kohorens tomografi, psödofakik MÖ tanısında en yüksek sensiviteye sahip tanı yöntemidir. Dış nükleer ve dış pleksiform tabakalarda kistik boşluklar görülebilir. Daha az sıklıkta intraretinal kistik patern olmadan retinal kalınlaşma ya da subretinal sıvı ile nörosensöryel retinal dekolman şeklinde de ortaya çıkabilir.

Psödofakik MÖ, hastaların %80’inde, yaklaşık 3 ile 12 ay arasında görme keskinliği de düzelecek şekilde spontan rezorbe olmaktadır. Hastaların sadece küçük bir kısmında kronik görsel morbiditeye sebep olur (97).

2.6.7. Profilaksi ve Tedavi

Psödofakik KMÖ için kabul edilmiş standardize bir profilaksi ya da tedavi algoritması yoktur. Terapotik hedefler, ödem patogenezine yönelik olarak, inflamasyonun baskılanması ve vitreus traksiyonun önlenmesine dayalıdır. Gelişim riskini azaltmak için öncelikle ameliyat öncesi oküler ve sistemik risk faktörleri minumuma indirilmelidir. DR’li hastalar, katarakt cerrahisi öncesi uygun şekilde tedavi edilmeli; üveitli hastalarda da en az 3 ay oküler inflamasyonun olmadığı bir periodu takiben operasyon kararı verilmelidir.

Topikal non steroid anti inflamatuar ilaçlar (NSAID) katarakt cerrahisi sonrası gelişen KMÖ’nün profilaksisi ve tedavisinde off-label olarak sıklıkla kullanılmaktadır. NSAID’ler siklooksijenaz (COX) 1 ve 2 enzimlerinin yarışmalı inhibitörleridir. COX, hücre membranının fosfolipidlerindeki araşidonik asitten prostaglandin oluşumunu katalizlemektedir. Dolayısıyla NSAID’lerin tedavi cevabını değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalar katarakt cerrahisi profilaksisi ve tedavisinde topikal indometazin, ketorolak, nepafenak ve bromofenak kullanılmasının, KMÖ gelişim riskini azalttığı ve geliştikten sonra da rezorbe olmasına yardımcı olduğunu göstermişlerdir (83,84,85,86,98).

Tedavide NSAID’lere ek olarak, topikal kortikosteroidler profilaksi ve tedavide sıklıkla tercih edilmektedir. Yapılan bir çalışmada topikal NSAID’ler ile

kortikosteroidlerin kombinasyon tedavisinin, bu ajanların tek başına kullanılmasından daha etkin olduğu bildirilmiştir (99). Topikal tedaviye dirençli KMÖ olgularında, subkonjonktival, subtenon ya da intravitreal kortikosteroid uygulamaları veya kan retina bariyerinde hasara yol açarak, vasküler permabilitenin artmasına ve makula ödemi gelişimine katkıda bulunan VEGF'nin baskılanmasına yönelik, intravitreal anti-VEGF ajanlar da tercih edilmektedir.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, retinal sıvının retina pigment epitel hücreleri aracılığı ile pompalanmasına katkı sağlamaktadır ancak psödofakik KMÖ tedavisinde etkinliği henüz çok iyi bilinmemektedir. Medikal tedavinin yetersiz olduğu durumlarda, cerrahi yaklaşım düşünülebilir. Pars plana vitrektomi ya da anormal vitreus adezyonlarına yönelik YAG lazer uygulanabilir (100).

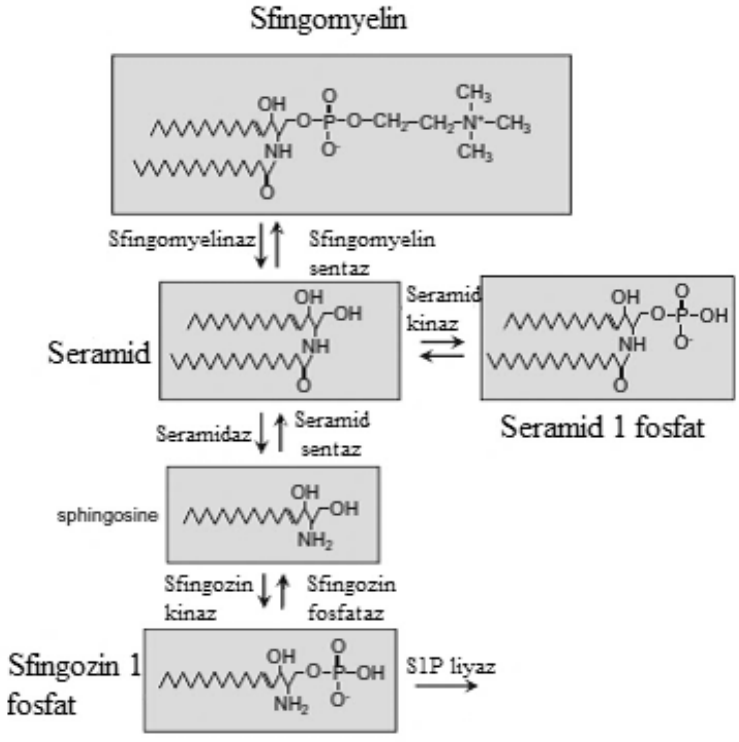
2.7. Sfingolipidler:

Sfingolipidler, sfingoid bir omurgaya aminoasit ve yağ asidi zincirlerinin eklenmesi ile oluşan lipid moleküllerdir (101). Hücre membranlarının önemli yapısal komponentleri olup; metabolitleri olan seramid, sfingozin 1 fosfat (S1P) ve seramid-1-fosfat (C1P); hücre büyümesi, sağ kalım, migrasyon, immün hücrelerin regülasyonu, anjiogenez, inflamasyon ve kanser gelişimi gibi çeşitli hücresel olayları regüle etmektedir (6). Sfingolipidler, hücresel süreçlerdeki önemli rolleri nedeniyle pek çok hastalıkta araştırılmış; diyabet, metabolik sendrom, obezite, kanser, Alzheimer, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, myokardiyal infarkt, pulmoner hasar, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde sfingolipid ailesine ait biyoaktif mediyatörlerin etkili olabileceği belirtilmiştir (102,103,104,105,106,107,108,109).

Sfingolipidlerin de novo sentezi, endoplazmik retikulumda serin palmitoiltransferaz enziminin, serin ve palmitoil koenzim A dan 3-ketosfinganini oluşturması ile başlar. 3-ketosfinganin redükte edilerek sfinganine dönüşür. Seramid sentaz, açil koA daki açil grubunu ekleyerek dihidroseramidi oluşturur. Desaturaz enzimi ile dihdroseramid, seramide dönüşür. Seramid sfingolipid metabolizmasının merkezindeki sfingolipiddir. Seramid daha sonra sfingomyelin sentaz ile fosfokolin grubu eklenerek sfingomyeline; glukoseramid sentaz ile glukozil grubu eklenerek

gukoseramide; seramid kinaz ile (CK) fosfat grubu eklenerek C1P'ye ya da seramidaz ile sfingozine dönüşür. Sfingozin, sfingozin kinazlar (SK) ile S1P'ye ve S1P ise, S1P fosfatazlar ile tekrar sfingozine dönüşür ya da S1P liyaz ile irreversibl olarak etonolamin fosfat ve hekzadekanal (palmitaldehite) degrade olur.

Seramid metabolizması oldukça komplekstir ve Golgi cisimciğinde gerçekleşir. Golgiye seramid transport protein ile girer ve burada CK ile C1P'ye dönüşür. C1P oluştuktan sonra, çeşitli fizyolojik sinyaller için plazma membranına C1P transfer protein ile iletilir. Plazma membranından ise endositik veziküller ile lizozoma iletilerek, asit sfingomyelinaz, asit seramidaz ve glukozidaz gibi enzimlerle hidrolize edilir. Sfingomyelinazlar (SM), inflamatuar sitokinler, büyüme faktörleri, G protein bağlı reseptörler, hücresel stres gibi çeşitli uyaranlarla aktive olarak sfingomyelini yıkar ve seramid oluşur (6). Sfingolipid metabolizmasında önemli rol oynayan molekül ve enzimlerin yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Sfingolipid metabolizmasındaki anahtar molekül ve enzimlerin yapıları (110)

2.7.1. Sfingozin 1 fosfat:

Sfingozin 1 fosfat, küçük (<400 Da), ekstraselüler bir sfingolipidtir. Etkilerini ligand spesifik 5 adet yüksek afiniteli G protein bağlı reseptörler (S1PR1-5) aracılığı ile gerçekleştirir (111). Plazmadaki konsantrasyonu yaklaşık 300-500 nM olup, seramid ve C1P'den farklı olarak plazmada rölatif olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Sfingozin 1 fosfatın %60'tan fazlası lipoproteinlere bağlıdır, lipoproteinlerden de büyük kısmı HDL'ye daha sonra sırası ile LDL, VLDL ve albümine bağlanmaktadır (112). Hücre proliferasyonu, migrasyonu, sağkalım, sitoskeletal organizasyon, hücreler arası bağlantı kurma gibi çeşitli hücresel süreçlerde ve endotelyal hücreler, fibroblastlar, immün hücreler de dahil olmak üzere çeşitli hücre soylarının morfogenezini düzenlemede rol alır. Sfingozin 1 fosfatın hem hücre dışı sinyal yolağında rol oynaması, hem de hücre içi sekonder mesajcı olarak hareket etmesi oldukça ilginçtir. Pro-anjiyojenik, pro-enflamatuar ve pro-fibrotiktir (111).

Sfingozin 1 fosfat reseptörlerinden S1P1R, S1P2R ve S1P3R çoğu hücrede bulunurken, S1P4R bağışıklık sisteminde ve solunum yolu düz kas hücrelerinde düşük seviyelerde eksprese edilir ve S1P5R, çoğunlukla santral sinir sisteminde, özellikle de oligodendrositlerde, beyaz madde yollarında bulunur.

Sfingozin 1 fosfatın vasküler yapılar üzerinde birçok etkisi bulunmaktadır. Damar kaynaklı S1P, endotel hücrelerinden ya da perisitlerden salınabilmektedir ve öncelikle S1PR1-3 aracılığı ile etkisini göstermektedir. Periferal lenfoid organlardan aktif inflamasyon bölgelerine lenfosit trafiği, bu hücrelerdeki S1P1R ekspresyonu ile doğrudan ilişkilidir ve S1P, lenfositlerin göçü için endotelyal bariyeri doğrudan değiştirebilecek bir konsantrasyon gradyanı sağlayabilir (113,114).

Sfingozin 1 fosfat vasküler sızıntıyı, ekstraselüler matriksin proteolitik yıkımını, migrasyon kaynaklı strese bağlı endotel hücre farklılaşmasını, çoğalmasını ve hücre sağ kalımını uyarır. VEGF'den farklı olarak pleotropik yapıda bir proanjiogenik ajandır. Neovaskülarizasyon oluşmunu proliferasyon, migrasyon ve tübül formasyonunu uyararak sağlamaktadır. Anjiogenik bir mediatör olarak, esas fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) ve VEGF ile in vivo vasküler ağ gelişiminde sinerjistik şekilde etki gösterir. S1P, aynı zamanda proinflamatuar etkiye sahiptir. TNF, IL-6, IL-8, monosit kemotaktik protein-1, platelet aktive edici faktör, COX ve

PGE2 gibi birçoğu aynı zamanda anjiogenik etkiye de sahip inflamatuar sitokinleri aktive eder. Ayrıca fibrozise yol açan plazmiojen aktivatör inhibitör-1 ve ısı şok protein 47'nin salınımını stimüle eder. Bu durum S1P sinyal yolağını, uygunsuz anjiyogenez ve/veya vasküler sızıntıya yol açan oküler hastalıkların tedavisinde önemli bir terapötik hedef haline getirmektedir (111).

2.7.2. Sfingozin kinaz 1- 2

Sfingozin kinaz, S1P oluşumundaki anahtar enzimdir. Proapopitotik etkili seramid ve sfingozin ile antiapopitotik etkili S1P arasındaki, fosforilasyon yaparak sağladığı, 'sfingolipid reostatı' nı kontrol eder (115). Sfingozin kinaz 1 ve 2 olmak üzere 2 izoformu bulunur. Bu 2 izoformun aminoasit dizilimi %80, nükleotid dizilimi ise %50 benzerlik göstermektedir. Sfingozin kinaz 2, N-terminal ucunda nükleer hedef sekansı olan ek 200 aminoasit daha içermektedir. SK1 ve SK2'nin molekül ağırlıkları sırasıyla 48 kDa ve 62 kDa dır.

Sfingozin kinaz 1 ve 2' nin hücre içi lokalizasyonları fizyolojik fonksiyonları ile oldukça ilişkilidir. Sfingozin kinaz 1, normal durumlarda sıklıkla sitoplazmada bulunur; sitokinler, büyüme faktörleri ya da mitojen aktiveli protein kinaz (MAPK) aktivasyonu gibi çeşitli uyaranlarla aktive olur ve sitoplazmadan hücre membranına geçerek sfingozin-S1P dönüşümünü sağlar. Sfingozin kinaz 1 aktivasyonu, hücre proliferasyonu, sağ kalım, migrasyon, diferansiasyon, anjiogenez ve inflamasyon ile ilişkilidir. Sfingozin kinaz 2'nin subselüler lokalizasyonu ve fonksiyonu daha az araştırılmıştır. Esas olarak nükleusta bulunur ve SK2 tarafından oluşan nükleer S1P, histon deasetilaz aktivitesini inhibe eder, böylelikle artmış histon asetilasyonu ve artmış gen transkripsiyon aktivitesine yol açar. Sfingozin kinaz 2, mitekondride de bulunur ve mitekondriyal fonksiyonlarda rol oynayan prohibitin 2'ye yüksek affinite ile bağlanır. Sfingozin kinaz 2'nin aktivasyonu mitekondriyal permabilite artışına ve sitokrom c salınımına yol açar (116). SK izoformlarının subselüler lokalizasyonlarının yanısıra doku dağılımı da farklılık göstermektedir. SK1, akciğerlerde ve dalakta; SK2 ise kalp, beyin ve karaciğerde daha yaygın bulunmaktadır (117).

Sfingozin kinaz 1, önemli bir sinyal enzimi olup çeşitli kanserlerde büyüme, metastaz ve kemorezistansta rol oynamaktadır. Sfingozin kinaz 2'nin fonksiyonları ve kanser patogenezindeki rolü ise henüz daha az bilinmektedir.

Platelet kaynaklı büyüme faktörü, VEGF, TNF, sinir büyüme faktörü, FGF-2 gibi proanjiogenik büyüme faktörleri SK1'i aktive etmektedir. VEGF, VEGF2 reseptör aracılığı ile SK1'i uyarırken, aynı zamanda SK1'i aktive eden ekstraselüler sinyal düzenleyici kinazı (ERK1/2) da aktive eder (111). Ratlarda yapılan diyabetik modelde SK inhibisyonunun vasküler sızıntıyı azalttığı gösterilmiştir (118).

2.7.3. Seramid Kinaz

Seramid kinaz (CK) enzimi, 537 aminoasitten oluşan, 60 kDa ağırlığında bir lipid protein olup golgi, sitoplazma ve nükleus gibi çeşitli subselüler kompartmanlarda bulunmaktadır (103,119). Enzim aktivitesi kalsiyum ile artmaktadır (110). Seramidi intraselüler olarak fosforilleyerek proinflamatuar bir molekül olan C1P'yi oluşturur. C1P'nin fonksiyonları henüz çok iyi bilinmemektedir, bununla birlikte proinflamatuar kaskadı indükler, apopitozisi azaltır ve hücre sağkalımını arttırır. Hasarlı hücrelerde C1P salınımı artmıştır (120). Yapılan bir çalışmada C1P'nin VEGF salınımı arttırdığı gösterilmiştir (121). Ratların kan-beyin bariyerinde permabiliteyi düzenlemede görevli, ATP bağımlı bir akış pompası olan P-glikoproteinin transport aktivitesinin, CK ve C1P ile arttığı ve bu etkinin siklooksijenaz (COX) 2 ve prostoglandin E2 kaskadı üzerinden olduğu gösterilmiştir (120).

Seramid kinaz ve C1P'nin pro-tümörojenik süreçlerde etkili olduğu gösterilmiştir. Çoğu çalışma, CK'nın seramidi C1P'ye dönüştürmesinden dolayı sitoprotektif olduğunu söylemektedir. C1P aynı zamanda fosfolipaz A2'yi aktive ederek araşidonik asid oluşumuna yol açar; dolayısıyla PG sentezinin de artmasını sağlar. Prostagladinler ise hücre büyümesi ve kanser gibi pek çok inflamatuar süreçte rol oynarlar. Yapılan bir çalışmada artmış CK enzim ekspresyonunun meme kanseri hastalarında kötü prognoz ve artmış relaps riski ile güçlü ilişkili olduğu bildirilmiştir (103,122).

2.7.4. Asit Sfingomyelinaz

Sfingolipidler, plazma zarının bir bileşeni olan sfingomiyelinin metabolizması yoluyla ya da de novo sentez yoluyla oluşur. Sfingomyelinin parçalanması, SM enzimleri ile kontrol edilir. Sfingomyelinazlar inflamasyon, sitokinler ya da büyüme faktörleri gibi birçok uyaran ile aktive edilir ve sfingomyelini hidrolize ederek, proinflamatuar ve proapopitotik bir sekonder mesajcı olan seramidi oluştururlar. Asit sfingomyelinaz (ASM) en çok lizozomlarda, sekretuar SM'ler golgide bulunurken, nötral SM'ler hücre membranına bağlı proteinlerdir ve tüm memeli hücrelerinde eksprese edilirler (110).

Asit sfingomyelinaz, 72 kDa ağırlığında, solubl bir glikoproteindir. Optimal aktivitesini gösterdiği ph değeri 4.5-5.0 olduğundan lizozomal bir enzim olarak kabul edilir. Ancak son çalışmalar, seramid aracılı sinyal transdüksiyonunda, ASM'nin hücre içi bölümlerden hücre zarlarının dış yaprakçıklarına translokasyonunu içeren önemli bir rolü olduğunu bildirmiştir (123).

İnflamasyon nedeniyle TNF salınımı, ASM'yi aktive ederek seramid oluşumuna ve ardından nükleer faktör-kβ (NF- kβ) aktivasyonuna yol açar. NF- kβ ise inflamasyonda rol oynayan IL-1b, IL-6, IL-8, monosit kemoatraktan protein-1 gibi sitokin ve kemokinlerin; ayrıca COX-2 gibi proinflamatuar enzimlerin ekspresyonunu indüklemektedir. TNF, hem nötral SM hem ASM'yi aktive etmesine kaşın; NF- kβ aktivasyonu yalnızca ASM ile gerçekleşmektedir (110).

ASM'nin artışı, diyabette hiperglisemi ve dislipideminin yol açtığı retinal hasarda rol oynamaktadır (124). ASM'nin inhisibisyonu da diyabet ilişkili vasküler hasarı önlemede etkili bulunmuştur. Endotel hücreleri ASM'nin önemli kaynaklarıdır ve inflamatuar sitokinlere yanıt olarak bol miktarda sekrete ederler. Sfingomyelinin seramide hidrolizi sonucu, IL-1 ve TNF gibi tipik olarak DR ile ilişkili patolojik değişikliklere aracılık eden birçok enflamatuar sinyal yolakları aktive olmaktadır. (123).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışma için etik kurul onayı Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.04.2018 tarihinde 78 sayılı kurul kararı ile alındı. (Ek-1) Ayrıca tüm hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu alındı.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışma prospektif olarak tasarlandı. Çalışmaya, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları bölümünde katarakt teşhisi konarak, komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon ve intraoküler lens implantasyonu cerrahisi uygulanan tip 2 diyabetli 30 hasta ile herhangi bir oküler ya da sistemik hastalığı olmayan 15 hasta dahil edildi. Diyabetli hastalar, çalışma kapsamına alındıkları tarihteki oftalmolojik muayene ve FFA görüntülerine göre; diyabetik retinopatisi olmayan (NDR), NPDR ve PDR olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

3.2.1. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Çalışmaya; 40 yaşın altında, herhangi bir oküler cerrahi ya da travma geçiren, diyabetik retinopati dışında retinal patolojisi olan, son 3 ayda intraoküler enjeksiyon ya da lazer tedavisi yapılan, korneal patoloji, üveit ya da glokom hastalığı olan; kanser öyküsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, myokard infarkt ya da serebrovasküler olay öyküsü, Alzheimer, nörodejeneratif hastalık ya da romatolojik hastalığı olan ve gönüllü olur formunu kabul etmeyen hastalar dahil edilmedi.

3.3. Değerlendirilen Parametreler

3.3.1. Oftalmolojik Muayene ve OKT

Çalışma kapsamında hastaların operasyon öncesi 1.gün, postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve 3. ayda görme keskinlikleri, aplanasyon tonometrisi ile göz içi

basınçları, biyomikroskopik muayene ile ön segment ve arka segment muayeneleri yapıldı.

Hastaların preoperatif ve postoperatif tüm kontrollerinde OKT (Heidelberg Spectralis OCT, Germany) ile merkezi fovea kalınlığı, santral 1 mm çaplı makula alanı kalınlığı, santral makula ile çevresinde 3 ve 6 mm çaplı daire alanları arasında, iç ve dış halkadaki nazal, superior, temporal ve inferior kadranların kalınlığı ölçülerek kaydedildi. Tüm OKT ölçümlerinde retina haritaları tarandı ve makula kalınlık parametreleri kayıt edildi.

Diyabetik hastaların, rutin olarak değerlendirilen, operasyon tarihi ile 3 ay öncesi arasında ölçülmüş HbA1c değerleri kaydedildi.

3.3.2. Serum Örneklerinin Toplanması

Tüm hastalardan ameliyata başlanmadan önce, 5 ml venöz kan örnekleri alındı ve 13x100'lük sarı kapaklı jelli tüplere doldurularak, tüp içerisindeki kanın kendiliğinden pıhtılaşması için 30 dakika beklendi. Daha sonra 10 dakika süreyle 1500-2000xg'de santrifüj edildi ve bir miktar soğutulduktan sonra elde edilen serum örneklerinden 2 cc eppendorf tüplerine alınarak -80 ˚C soğutucuda sakandı.

3.3.3. Aköz Humör Örneklerinin Toplanması

Tüm hastalarda katarakt operasyonu öncesi %1'lik siklopentolat HCl damla ile midriazis sağlandıktan sonra, %10 povidon iyot ile saha temizliği yapıldı. Hastalar steril örtü ile örtüldükten sonra proparakain damla damlatılıp konjonktivaya %5'lik povidon iyot uygulanarak iki dakika bekletildi. Hastalara topikal anestezi yapıldıktan sonra, limbustan 20 gauge bıçak ile ön kameraya girilerek, ucuna 27 gauge kanül takılmış insülin enjektörü ile 0.05-0.1 ml aköz humör alındı. Alınan aköz humör örnekleri eppendorf tüpüne aktarılıp, dik duracak şekilde -80 ˚C soğutucuda sakandı.

3.4. Cerrahi Teknik

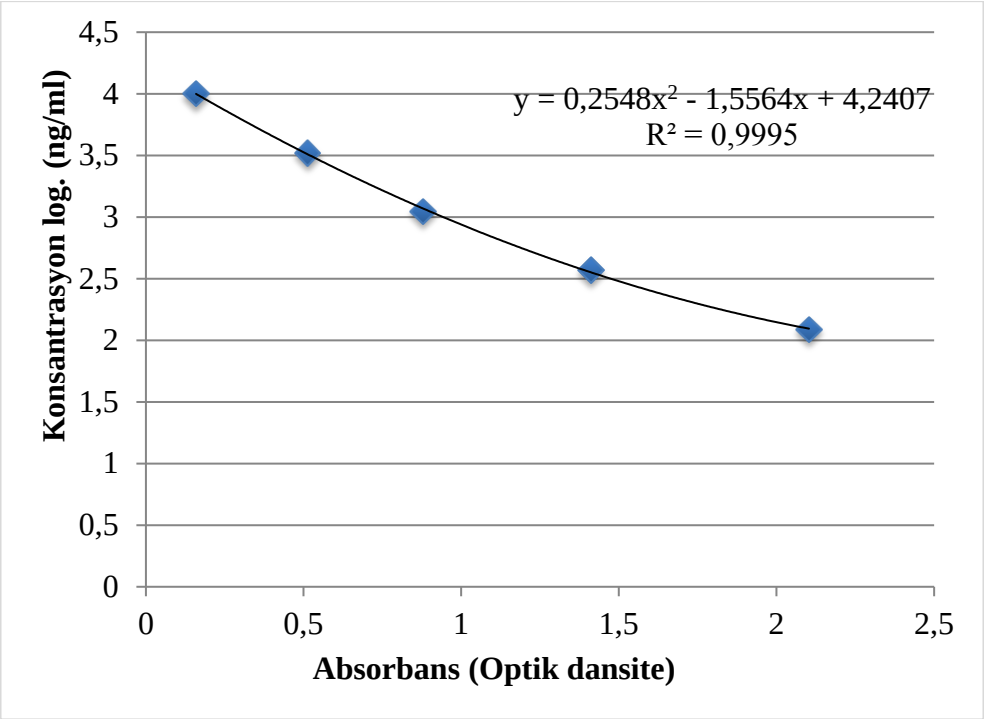
Tüm hastalar, tecrübeli tek bir cerrah tarafından opere edildi. Hastaların aköz humör sıvısı örneği alındıktan sonra ön kamaraya 0.1 ml 1:1 000 000 adrenalin verildi. Tüm hastalarda, korneal dik akstan olacak şekilde 2.2 mm'lik bıçak ile saydam korneal

tünel oluşturuldu. Daha sonra kapsuloreksis, hidrodiseksiyon, fakoemülsifikasyon, irrigasyon/aspirasyon aşamaları tamamlandı ve arka kamara göz içi lensi implante edildi. Yara yerleri BSS ile şişirildi, ön kamaraya 1 mg/0.1 ml sefuroksim verildi ve 0.5 cc subkonjonktival deksametazon yapılarak operasyona son verildi.

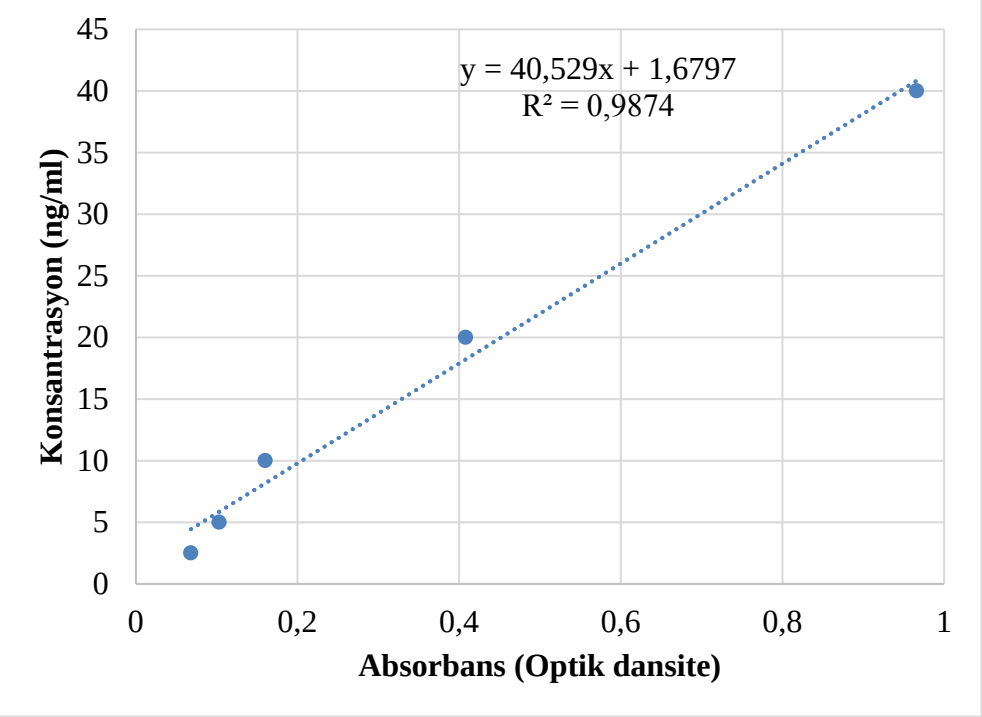
Tüm hastalar, postoperatif medikal tedavi olarak; %0.3 ofloksasin damlayı günde 4 kez, 2 hafta süreyle ve %1 prednisolon asetat damlayı günde 4 kez olarak başlayıp, haftada 1 damla düşecek şekilde 4 hafta süreyle kullandılar.

3.5. Biyokimyasal Çalışmalar

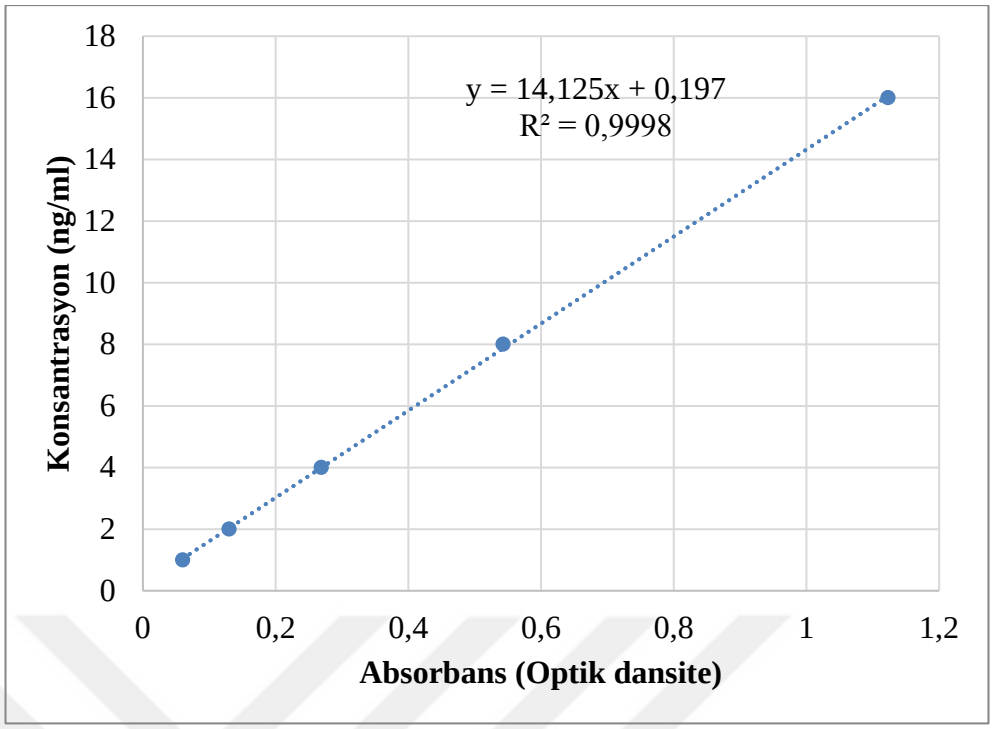
Diyabet hastaları ve kontrol hastalarından alınan serum ve aköz humör örneklerinde S1P, SK1, SK2, CK ve ASM düzeyleri değerlendirildi. Tüm örnekler eş zamanlı olarak çözünüp oda ısısına getirildi. Aköz humör numuneleri, analiz için yeterli miktara ulaşmak amacıyla 1:10 oranında BSS ile dilüe edildi. Serum örnekleri S1P, SK1, SK2 ve CK için seyreltilmeden çalışılırken; ASM için, kullanılan kit talimatına göre 1:100 oranında fosfat tamponlu salin (PBS) ile seyreltildi. SK1 ve SK2 (SunRed, China); CK ve ASM (Cloud-Clone Corp., USA) assay kitleri kullanılarak çift antikor-sandviç ELISA yönemi ile; S1P (Cloud-Clone Corp., USA) assay kitleri kullanılarak yarışmacı inhibisyon ELISA yöntemi ile mikroplaka okuyucu cihazında (Clariostar, BMG Labtech, Germany) çalışıldı. Aköz ve serum örneklerinin tamamı 3'er kez çalışılarak ortalama değerleri ve standart sapması kayıt edildi, ancak 3 ölçümün standart sapmasının yüksek olduğu örneklerde, sonucun güvenilirliği için 2 ölçümün ortalaması alındı. Sonuç düzeyleri, alınan absorbans değerlerinin her bir kitin standart kalibrasyon grafiklerinden elde edilen formüllere göre uygulanması sonucu tespit edildi (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3, Şekil 3.4, Şekil 3.5).



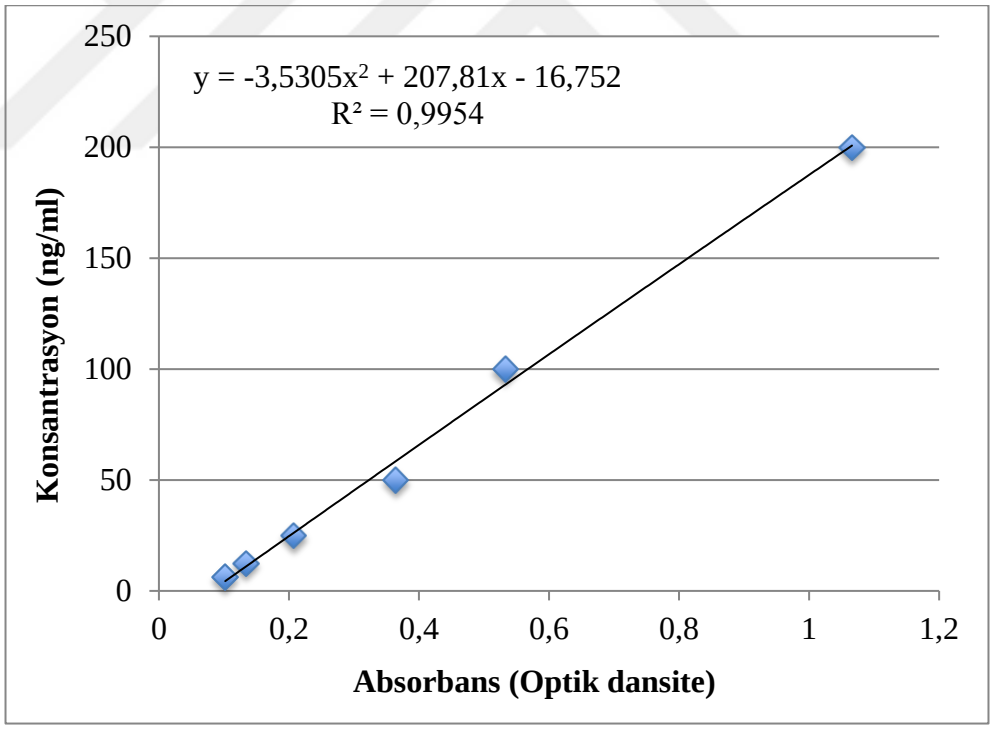
Şekil 3.1. S1P standart kalibrasyon eğrisi



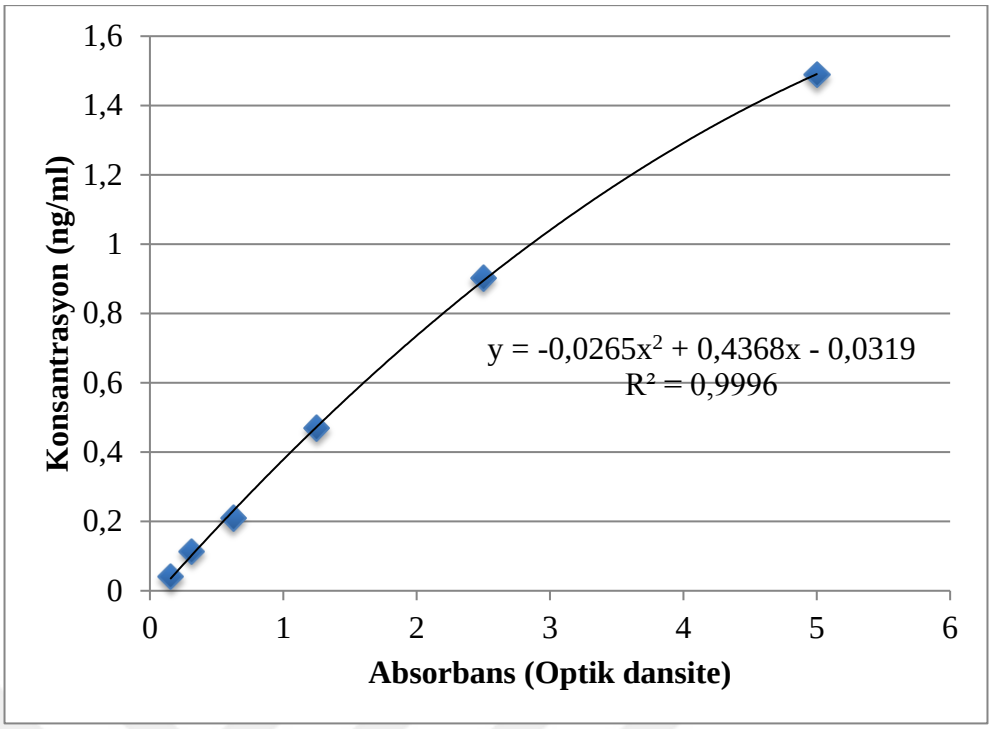
Şekil 3.2. SK1 standart kalibrasyon eğrisi



Şekil 3.3. SK2 standart kalibrasyon eğrisi



Şekil 3.4. CK standart kalibrasyon eğrisi



Şekil 3.5. ASM standart kalibrasyon eğrisi

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kontrol ve diyabet grupları arasında farklılık gösteren değişkenlerin tespitinde student T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Kontrol grubu ile DM alt grupları arasında farklılık gösteren değişkenlerin tespitinde normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde ANOVA testi (post hoc: bonferroni düzeltmeli student t testi) ve normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Kruskall Wallis testi (post hoc: bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki pearson ve spearan korelasyon analizi ile incelendi. İzlem süresince görme düzeyi ve makula kalınlıklarındaki farklılıklar tekrarlayan ölçümlerde mix model analiz ile test edildi. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya komplikasyonsuz katarakt cerrahisi yapılan tip 2 DM'li 30 hasta ve sağlıklı 15 hasta olmak üzere toplam 45 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş ortalaması 65.4±9.4 yıl; %51.1'i kadın (n:23) ve %48.9'u erkek (n:22) idi. Diyabetli hastalar ve kontrol grubu arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu. Diyabetli hastaların %36.7'si (n:11) NDR, %36.7'si (n:11) NPDR ve %26.7'si (n:8) PDRP grubunda idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik ve klinik özelliklerin dağılımı

Demografik özellikler	**Kontrol n=15, (%)**	**DM n=30, (%)**	**p**
Yaş	63.73±12.07	66.2±7.77	0.411[a]
Cinsiyet			
Kadın	6 (40.0)	17 (56.7)	0.353[b]
Erkek	9 (60.0)	13 (43.3)	
Diyabet alt grupları			
NDR	-	11 (36.7)	
NPDR	-	11 (36.7)	
PDR	-	8 (26.7)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

[a]: student t testi

[b]: Fisher's Ki-kare testi

Diyabet alt gruplarında kontrol grubuna kıyasla ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermedi. Diyabetli hastaların ortalama HgA1c düzeyi 7.86±1.60 idi. Diyabet alt gruplarında HbA1c düzeyleri, NPDR ve PDR grubunda benzer ve NDR grubundan yüksek olarak bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Diyabet alt gruplarında demografik özelliklerin dağılımı

Demografik özellikler	**Kontrol n=15, (%)**	**NDR n=11, (%)**	**NPDR n=11, (%)**	**PDR n=8, (%)**	**p**
Yaş	63.73±12.07	66.00±6.18	66.91±9.99	65.5±7.17	0.857[d]
Cinsiyet					
Kadın	6(40.0)	8(72.7)	3(27.3)	6(75.0)	0.074[b]
Erkek	9(60.0)	3(27.3)	8(72.7)	2(25.0)	
HbA1C (%)		**6.98±0.86**	**8.12±1.44**	**8.70±2.10**	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

[d]: Anova testi

[b]: Fisher's Ki-kare testi

Tüm hastaların en iyi görme keskinliğinin (EİGK) postoperatif 1.günde, operasyon öncesine kıyasla anlamlı olarak yükseldiği saptandı. Her 2 grupta da postoperatif 1. ay ve 3. ay izlemlerinde ortalama EİGK düzeyi postoperatif 1. hafta izlemine göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.3)..

İzlem süreleri boyunca kontrol grubu ile NDR gruplarında ortalama EİGK'daki artış benzerken, bu artışın sırasıyla NPDR ve PDR grubunda daha az olduğu görüldü. NDR grubunda EİGK'nın operasyon sonrası 1. gün, 1. hafta ve 1. ay izlemlerinde; NPDR grubunda, operasyon sonrası 1. gün ve 1. hafta izlemlerinde anlamlı olarak yükseldi. PDR grubunun izlemlerinde ise EİGK'nın preoperatif değerlerine kıyasla yükselme gözlenmesine karşın istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. EİGK'nın izlem sürelerine göre değişimi

EİGK		Preop 1.gün	Postop 1.gün	Postop 1.hafta	Postop 1.ay	Postop 3.ay	p*	Δp vs Kontrol	Δp vs NDR	Δp vs NPDR
Kontrol n=15	ort±ss	0.38±0.21	**0.59±0.22**	**0.92±0.13**	**0.98±0.06**	**1±0**	**<0.001**	-	0.405	**0.040**
	min-max	(0.05-0.7)	**(0.1-0.9)**	**(0,6-1)**	**(0,8-1)**	**(1-1)**				
DM n=30	ort±ss	0.24±0.17	**0.42±0.23**	**0.62±0.28**	**0.67±0.34**	**0.67±0.39**	**0.001**	**0.040**		
	min-max	(0.01-0.5)	**(0.05-0.9)**	**(0,2-1)**	**(0,05-1)**	**(0.08-1)**				
NDR n=11	ort±ss	0.26±0.15	**0.52±0.18**	**0.84±0.2**	**0.93±0.09**	**1±0**	**0.004**	0.405	-	0.046
	min-max	(0.01-0.5)	**(0.3-0.9)**	**(0.5-1)**	**(0.8-1)**	**(1-1)**				
NDR n=11	ort±ss	0.26±0.18	**0.45±0.23**	**0.68±0.23**	**0.74±0.35**	**0.70±0.37**	**0.005**	**0.040**	**0.046**	-
	min-max	(0.01-0.5)	**(0.16-0.9)**	**(0.5-1)**	**(0,16-1)**	**(0.08-1)**				
PDR n=8	ort±ss	0.25±0.19	0.25±0.18	0.30±0.14	0.31±0.19	0.19±0.10	0.865	**<0.001**	**<0.001**	**0.005**
	min-max	(0.03-0.5)	(0.05-0.5)	(0.2-0.5)	(0.05-0.5)	(0.1-0.3)				

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

p‡: Kontrol ve DM grup içinde izlem sürelerine görme düzeyinin istatistiksel değerlendirmesi (Friedman Testi- Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi)

Δp: Görme düzeyinin izlem sürelerindeki değişiminin kontrol ve DM grupları arasında kıyaslanması (Repeated Measure ANOVA testi-Bonferroni düzeltmeli Dun's testi).

Ortalama S1P aköz düzeyi, diyabet grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık göstermedi (p=0.361). Diyabet alt gruplarında ise PDR grubunda hem kontrol hem de NDR ve NPDR gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Ortalama S1P serum düzeyi, diyabet grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanırken (p<0.001), diyabet alt grupları arasında istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 4.4).

Ortalama SK1 aköz düzeyi, diyabet grubu hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (p<0.001). Diyabet alt grupları arasında ortalama SK1 aköz düzeyi anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, NPDR ve PDR grubunda NDR grubundan yüksek bulundu, ayrıca tüm diyabet alt gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. Ortalama SK1 serum düzeyi, diyabet hastalarında kontrol grubundan yüksek bulundu (p=0.012), DM alt gruplarında da, NPDR ve PDR gruplarında NDR grubundan, NDR grubunda da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.4).

Ortalama SK2 aköz düzeyi, diyabet grubu hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (p<0.001). Diyabet alt gruplarında sırasıyla PDR, NPDR, NDR gruplarında ayrıca tüm diyabet alt gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Ortalama SK2 serum düzeyi ise diyabet hastalarında kontrol grubuna kıyasla

yüksek gözlenmesine rağmen istatistiksel anlamlılık göstermedi (p=0.275), diyabet alt grupları arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.4).

Ortalama ASM aköz düzeyi, diyabet grubu hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (p=0.010). Diyabet alt gruplarında sırasıyla PDR, NPDR ve NDR gruplarında anlamlı olarak yüksekti, NDR grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama ASM serum düzeyi, diyabet grubundaki hastalarda kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (p=0.001), diyabet alt grupları arasında sırasıyla NPDR, NDR ve PDR gruplarında anlamlı yüksek saptandı, ancak PDR grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.4).

Ortalama CK aköz düzeyi diyabet grubu hastalarında, kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (p=0.001); diyabet alt gruplarında sırasıyla PDR, NPDR ve NDR gruplarında yüksekti ancak PDR ve NPDR grubu arasındaki fark anlamlı değildi. Ayrıca ortalama CK aköz düzeyi tüm diyabet alt gruplarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Ortalama CK serum düzeyi, diyabet grubu hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık göstermedi, ayrıca diyabet alt grupları arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Sfingolipid metabolizmasındaki değişikliklerin gruplardaki dağılımı

	Kontrol n=15	DM				p	
		DM n=30	NDR n=11	NPDR n=11	PDR n=8	vs tüm DM[ac]	vs DM alt grup[de]
S1P							
Aköz (ng/ml)	1,91±0,01	1,91±0,02	1,90±0,01	1,91±0,01	**1,93±0,04**	0,361	**0,002**
SS	0,01±0,01	0,02±0,02	**0,03±0,01**	0,02±0,01	0,02±0,04	**0,025**	**0,048**
Serum (ng/ml)	**2,77±0,23**	3,14±0,29	3,10±0,32	3,12±0,29	3,22±0,29	**<0,001**	**0,002**
SS	**0,1±0,08**	0,39±0,18	0,33±0,19	0,40±0,17	0,46±0,19	**<0,001**	**<0,001**
SK1							
Aköz (ng/ml)	**24,43±1,92**	31,69±2,17	30,19±1,76	32,46±1,61	32,48±2,51	**<0,001**	**<0,001**
SS	**9,93±0,95**	1,45±1,05	2,1±1,34	1,26±0,77	0,91±0,48	**<0,001**	**<0,001**
Serum (ng/ml)	21,61±15,67	40,17±24,00	**36,12±22,9**	**41,44±22,02**	**44,27±29,74**	**0,012**	**0,017**
SS	9,59±7,57	6,04±4,52	5,26±4,75	7,44±5,06	5,35±3,51	0,058	0,097
SK2							
Aköz (ng/ml)	**9,49±0,55**	11,99±1,71	**10,55±0,88**	**11,94±1,02**	**13,86±1,52**	**<0,001**	**<0,001**
SS	**0,46±0,36**	2,19±1,43	1±0,98	2,53±1,38	**3,22±0,89**	**<0,001**	**<0,001**
Serum (ng/ml)	7,89±7,24	10,21±7,6	12,12±10,51	9,40±5,47	8,60±5,13	0,275	0,640
SS	0,9±0,5	1,23±0,95	1,22±0,97	1,33±1,00	1,13±0,95	0,213	0,623
ASM							
Aköz (ng/ml)	**0,59±0,18**	0,91±0,44	0,66±0,32	**0,942±0,31**	**1,23±0,55**	**0,010**	**<0,001**
SS	0,1±0,08	0,12±0,08	0,07±0,05	0,12±0,09	0,20±0,18	0,660	0,122
Serum (ng/ml)	**15,85±3,18**	19,73±3,43	**19,75±2,47**	**22,02±2,51**	16,86±3,56	**0,001**	**<0,001**
SS	2,3±1,54	1,59±1,3	2,01±1,34	1,43±1,33	1,17±0,98	0,119	0,262
CK							
Aköz (ng/ml)	**41,43±6,63**	56,38±15,8	**52,79±20,6**	**57,11±11,33**	**60,33±14,31**	**0,001**	**0,008**
SS	4,62±2,94	4,46±4,1	5,42±4,7	4,96±4,38	2,47±2,11	0,896	0,368
Serum (ng/ml)	29,42±6,05	30,59±10,43	34,05±12,37	30,48±9,00	25,98±8,4	0,691	0,291
SS	4,77±4,57	3,65±3,13	4,33±4,25	3,03±2,23	3,49±2,36	0,344	0,674

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
[ac]: Normal dağılım testine göre student t testi veya Mann Whitney U testi
[de]: Normal dağılım testine göre ANOVA testi (post hoc: bonferroni düzeltmeli student t testi) veya Kruskall Wallis H testi (post hoc: bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi)

Kontrol ve diyabet grubundaki hastalarda, merkezi fovea ve santral makula kalınlıklarının; ortalama iç periferik halka ile iç nazal, iç superior, iç temporal, iç inferior kadranlardaki kalınlıkların ve ortalama dış periferik halka ile dış nazal, dış superior, dış temporal, dış inferior kadranlardaki kalınlıkların izlem sürelerine göre değerleri sırasıyla Tablo 4.5, Tablo 4.6 ve Tablo 4.7'de gösterildi.

Kontrol grubunda, değerlendirilen makula kalınlık parametreleri, izlem süreleri boyunca anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5, Tablo 4.6, Tablo 4.7).

Diyabet grubu hastalarında merkezi fovea kalınlığı ve santral makula kalınlığının postoperatif 1. ayda tüm izlemlere kıyasla en yüksek düzeyde olduğu, postop 3.ayda ise düşerek preoperatif, postoperatif 1. gün ve 1. hafta izlemlerine benzer düzeye geldiği saptandı. Ortalama iç halka kalınlığının postoperatif 1.ayda yükseldiği, 3. ayda düşerek 1. hafta izlemi ile benzerlik gösterdiği görüldü. Hastaların ortalama iç nazal, iç superior, iç temporal ve iç inferior kadranlardaki kalınlık düzeylerinin, ortalama iç kalınlık düzeylerindeki değişimlerle aynı hareket ettiği izlendi. Dış halka kalınlıkları ise izlem süreleri boyunca anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5, Tablo 4.6, Tablo 4.7).

NDR grubunda, değerlendirilen makula kalınlık parametreleri, izlem süreleri boyunca anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5, Tablo 4.6, Tablo 4.7).

NPDR grubunun izlemlerinde merkezi fovea kalınlığı ve santral makula kalınlığının postoperatif 1. ayda, tüm izlemlere kıyasla yüksek olduğu, diğer izlemler arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Ortalama iç halka kalınlığının postoperatif 1.ayda yükseldiği, 3. ayda düşerek 1. hafta izlemi ile benzerlik gösterdiği görüldü Bu artışlar, kontrol ve NDR gruplarına kıyasla yüksek, PDR grubuna kıyasla düşük idi. Değişimlerin iç nazal, iç superior, iç temporal ve iç inferior kadranlarda, ortalama iç periferik halka kalınlık düzeylerindeki değişimlerle aynı hareket ettiği izlendi. Dış periferik halka kalınlıkları ise izlem süreleri boyunca anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5, Tablo 4.6, Tablo 4.7).

PDR grubunda merkezi fovea kalınlığının postoperatif 1. ayda tüm izlemlere kıyasla yüksek olduğu, diğer izlemler arasında anlamlı farklılık olmadığı; santral makula kalınlığının da benzer şekilde 1. ay izleminde en yüksek olup 3.ayda azaldığı saptandı. PDR grubundaki hastalarda ortalama iç ve dış periferik halka kalınlıklarının postoperatif 1. ayda, diğer izlemlere kıyasla yüksek olduğu, 3. ay izleminde düşerek 1. hafta değerlerine benzerlik gösterdiği görüldü. Kalınlıklardaki artışlar kontrol, NDR ve NPDR gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksek idi. Değişimlerin iç nazal, iç superior, iç temporal ve iç inferior kadranlarda, ortalama iç periferik halka kalınlık düzeylerindeki değişimlerle; dış superior ve dış inferior kadranlarda da ortalama dış

periferik halka kalınlık düzeylerindeki değişimlerle aynı hareket ettiği izlendi; dış nazal ve dış temporal kadranlarda ise izlem süreleri boyunca anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.5, Tablo 4.6, Tablo 4.7).

Tablo 4.5. Kontrol ve diyabet alt gruplarında merkezi fovea kalınlığı ve santral makula kalınlığının izlem sürelerine göre değişimi

	Grup	n	Preop 1.gün	Postop 1.gün	Postop 1.hafta	Postop 1.ay	Postop 3.ay	p*	Δp vs Kontrol	Δp vs NDR	Δp vs NPDR
Merkezi fovea kalınlığı (µm)	Kontrol	15	224±21,63	225±21,34	226,5±23,2	227,62±28,73	224,2±12,1	0,840	-	0,858	**0,020**
	DM	30	238,46±47,64	235,46±68,64	261,79±94,32	**322,71±154,86**	255,75±73,67	**0,010**	**0,011**	-	-
	NDR	11	215,00±22,11	207,55±16,19	213,27±17,12	231,27±45,10	216,55±22,23	0,530	0,858	-	**0,018**
	NPDR	11	260,67±57,20	262,11±67,48	281,67±86,45	**353,11±150,95**	274,67±62,73	**0,030**	**0,020**	**0,018**	-
	PDR	8	245,75±52,52	243,88±64,21	273,13±71,74	**421,5±203,56**	265,5±88,4	**0,003**	**<0,001**	**<0,001**	**0,026**
Santral makula kalınlığı (µm)	Kontrol	15	265,55±26,06	260,6±24,86	280,92±58,17	273,46±32,93	265,6±15,9	0,725	-	0,980	0,106
	DM	30	268,25±41,05	266,79±46,77	283,29±55,48	**347,54±143,39**	286,43±57,68	**0,048**	**0,018**	-	-
	NDR	11	250,82±29,65	240,82±25,88	251,00±29,09	262,73±40,12	253,09±33,49	0,673	0,980	-	**0,008**
	NPDR	11	283,56±42,31	286,44±49,19	304,11±65,2	**360,33±85,85**	307±53,08	**0,038**	0,022	**0,008**	-
	PDR	8	275,00±48,66	280,38±54,3	304,25±55,74	**445,25±187,52**	309,13±71,63	**0,012**	**0,001**	**0,001**	**0,013**

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

p♯: Kontrol ve DM grup içinde izlem sürelerine makula kalınlıklarınının istatistiksel değerlendirmesi (Repeated Measure testi- Bonferroni düzeltmeli paired sample t test)

Δp: Makula kalınlıklarınının izlem sürelerindeki değişiminin kontrol ve DM grupları arasında kıyaslanması (Repeated Measure ANOVA testi).

Tablo 4.6. Kontrol ve diyabet alt gruplarında iç periferik halka kalınlıklarının izlem sürelerine göre değişimi

Makula Kalınlığı	Grup	n	Preop 1.gün	Postop 1.gün	Postop 1.hafta	Postop 1.ay	Postop 3.ay	p‡	Δp vs Kontrol	Δp vs NDR	Δp vs NPDR
İç kalınlık (μm)	Kontrol	15	337,5±12,28	328,97±15,76	339,49±18,53	345,15±45,75	341,25±20,30	0,435	-	0,875	**0,019**
	DM	30	338,47±35,63	333,87±18,06	349,89±32,41	**384,05±45,92**	353,18±40,26	**0,037**	**0,010**	-	-
	NDR	11	329,25±42,04	325,59±13,59	336,84±14,59	336,48±16,00	332,95±50,16	0,613	0,875	-	**0,014**
	NPDR	11	349,67±36,58	340,14±18,54	354,19±34,26	**381,89±24,35**	350,0±42,35	**0,045**	**0,019**	**0,014**	-
	PDR	8	336,50±26,82	335,91±23,2	358,66±43,66	**435,78±71,46**	367,59±114,38	**0,008**	**<0,001**	**<0,001**	**0,024**
İç nazal (μm)	Kontrol	15	342,45±14,76	331±23,12	345,92±31,77	347,77±22,9	344,7±19,51	0,608	-	0,803	**0,006**
	DM	30	333,61±23,69	334,36±25,35	349,46±34,28	**376,11±73,1**	350,82±30,70	**0,030**	**0,028**	-	-
	NDR	11	330±22,85	326±23,95	338,91±25,75	337,64±27,38	336,09±28,60	0,910	0,803	-	**0,017**
	NPDR	11	341,56±25,71	345,33±23,67	351,78±31,4	**390,89±52,56**	354,00±20,04	**0,033**	**0,007**	**0,017**	-
	PDR	8	329,63±23,31	333,5±27,42	354,63±46,52	**422,5±107,5**	360,75±38,01	**0,009**	**<0,001**	**<0,001**	**0,04**
İç superior (μm)	Kontrol	15	339,82±14,19	329,93±18,09	336,33±21,96	345,92±19,79	344,6±17,79	0,916	-	0,983	**0,014**
	DM	30	342,57±20,31	341,68±21,63	354,46±37,65	**390,28±75,82**	352,25±27,12	**0,039**	**0,021**	-	-
	NDR	11	338,18±14,25	335,91±15,18	342,91±18,09	345,91±16,82	338,27±18,36	0,889	0,983	-	**0,018**
	NPDR	11	342,44±21,7	342,56±24,79	348,22±39,7	**389,67±68,02**	351,11±25,59	**0,049**	**0,014**	**0,018**	-
	PDR	8	348,75±26,26	348,63±25,76	374±50,39	**436,38±105,08**	363,75±32,98	**0,013**	**0,005**	**0,007**	**0,042**
İç temporal (μm)	Kontrol	15	328,45±11,04	322,73±14,37	333,17±32,14	334,0±19,3	332,5±15,7	0,943	-	0,902	**0,010**
	DM	30	329,07±22,97	326,43±25,42	348,46±48,17	**391,75±110,34**	338,39±31,1	**0,039**	**0,016**	-	-
	NDR	11	319,27±14,73	315,45±14,02	327,73±16,57	326,55±16,66	323,82±20,59	0,926	0,902	-	**0,010**
	NPDR	11	336,22±20,75	333,33±33,46	341,22±47,7	**389,33±74,73**	348,4±38,78	**0,032**	**0,014**	**0,010**	-
	PDR	8	334,5±31,34	333,75±24,9	373,88±67,34	**465±165,71**	344,25±28,81	**0,003**	**0,001**	**0,001**	**0,013**
İç inferior (μm)	Kontrol	15	339,27±11,13	332,2±16,76	342,55±14,42	352,92±36,63	343,2±16,98	0,826	-	0,894	**0,006**
	DM	30	330,04±20,43	329,75±22,63	339,14±23,29	**388,18±79,04**	343,61±30,24	**0,041**	**0,023**	-	-
	NDR	11	329,55±15,94	325±20,29	337,82±14,84	335,82±17,32	333,64±17,86	0,789	0,894	-	**0,010**
	NPDR	11	337,89±21,52	337,33±22,32	341±26,01	**384,11±83,82**	347,22±26,92	**0,011**	**0,006**	**0,010**	-
	PDR	8	321,88±23,71	327,75±26,53	332,13±29,43	**419,25±104,31**	348,75±44,53	**0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**0,042**

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

p‡: Kontrol ve DM grup içinde izlem sürelerine makula kalınlıklarınının istatistiksel değerlendirmesi (Repeated Measure testi- Bonferroni düzeltmeli paired sample t test)

Δp: Kontrol ve DM grupları arasında makula kalınlıklarınının izlem sürelerindeki değişiminin kıyaslanması (Repeated Measure testi- Bonferroni düzeltmeli paired sample t test)

Tablo 4.7. **Kontrol ve diyabet alt gruplarında dış periferik halka kalınlıklarının izlem sürelerine göre değişimi**

	Grup	n	Preop	Postop	Postop	Postop	Postop	p‡	Δp vs	Δp vs	Δp vs
			1.gün	1.gün	1.hafta	1.ay	3.ay		Kontrol	NDR	NPDR
Dış kalınlık (μm)	Kontrol	15	300,00±13,93	294,58±20,93	298,87±12,67	310,98±29,57	304,83±39,10	0,736	-	0,886	0,512
	DM	30	314,26±42,42	309,61±18,36	322,43±34,81	342,02±44,51	325,57±60,96	0,629	0,905	-	-
	NDR	11	297,14±49,05	293,34±11,69	300,95±11,04	303,39±11,75	299,98±70,78	0,705	0,886	-	0,482
	NPDR	11	322,67±47,3	315,5±16,01	326,14±38,37	350,22±26,07	324,56±61,34	0,379	0,512	0,482	-
	PDR	8	322,97±28,6	320,0±18,42	330,18±,2,72	**387,25±34,23**	332,18±,2,34	**0,040**	**0,008**	**0,010**	**0,029**
Dış nazal (μm)	Kontrol	15	312,91±14,18	306,53±26,33	309,5±18,65	320,15±30,04	317,4±20,92	0,719	-	0,925	0,521
	DM	30	315,46±22,68	316,36±23,17	327,43±31,8	340,04±40,34	327,79±26,29	0,461	0,715	-	-
	NDR	11	309,09±17	307±18,67	313,27±15,45	314,45±17,99	311,73±19,22	0,916	0,925	-	0,420
	NPDR	11	321,33±27,04	323,44±31,33	338,22±40,49	354,11±45,07	335,44±26,65	0,436	0,521	0,420	-
	PDR	8	317,63±24,93	321,25±14,91	334,75±34,04	359,38±42,2	341,25±25,28	0,206	0,129	0,114	0,863
Dış superior (μm)	Kontrol	15	300,45±13,49	297,87±26,56	297,33±18,75	316,00±40,8	306±17,92	0,925	-	0,916	0, 805
	DM	30	317,21±30,83	315,54±30,37	327,25±37,19	339,82±56,12	329,75±39,71	0,658	0,589	-	-
	NDR	11	300,91±15,85	295,18±10,78	304,36±10,15	304,27±10,88	301,82±13,69	0,985	0,916	-	0, 623
	NPDR	11	320,89±31,98	322±32,94	336,78±42,16	354,56±58,46	337±37,64	0,789	0,805	0,623	-
	PDR	8	335,5±36,36	336,25±30,91	348±41,54	**372,13±67,94**	360±43,08	**0,046**	**0,011**	**0,009**	**0,038**
Dış temporal (μm)	Kontrol	15	282,27±15,01	273,4±15,59	281,75±15,21	288,15±18,67	284,1±16,24	0,991	-	0,964	0, 309
	DM	30	293,79±30,35	288,43±23,44	310,14±53,85	320,79±62,22	303,57±33,56	0,872	0,887	-	-
	NDR	11	277,91±11,73	273,18±9,6	282,45±12,72	285,27±15,71	282,64±16,25	0,998	0,964	-	0,617
	NPDR	11	292,56±15,11	291±20,74	308,67±32,5	321,89±34,67	312±32,49	0,435	0,309	0,617	-
	PDR	8	317±45,62	306,5±27,37	349,88±82,07	368,38±92,93	322,88±39,42	0,529	0,352	0,326	0,384
Dış inferior	Kontrol	15	303,82±17,12	300,53±21,76	306,91±21,11	319,58±38,28	311,8±20,78	0,866	-	0,883	0,759
	DM	30	304,39±22,55	306,29±24,11	317±31,19	350,79±80,79	320,75±31,4	0,146	0,089	-	-
	NDR	11	300,64±20,82	298±15,11	303,73±19,38	309,55±25,33	303,73±21,2	0,921	0,883	-	0,445
	NPDR	11	304±19,02	307,78±23,42	323,33±33,49	349,33±68,97	325,78±30,25	0,536	0,759	0,445	-
	PDR	8	310±29,52	316±32,71	328,13±38,26	**409,13±110,72**	338,5±35,59	**0,011**	**<0,001**	**<0,001**	**0,006**

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

p‡: Kontrol ve DM grup içinde izlem sürelerine makula kalınlıklarınının istatistiksel değerlendirmesi (Repeated Measure testi- Bonferroni düzeltmeli paired sample t test)

Δp: Kontrol ve DM grupları arasında makula kalınlıklarınının izlem sürelerindeki değişiminin kıyaslanması (Repeated Measure testi- Bonferroni düzeltmeli paired sample t test)

Diyabet grubu ve diyabet alt gruplarındaki hastaların postoperatif 1. ayda preoperatif değerlerine göre makula kalınlık parametrelerindeki değişim ile sfingolipid metabolizması parametreleri arasındaki ilişki Tablo 4.8 ve Tablo 4.9 da gösterildi.

Diyabet grubundaki hastaların postoperatif 1. ayda preoperatif değerlerine göre ortalama dış temporal kadrandaki kalınlık değişimi ile ortalama SK2 aköz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.8).

NDR grubunda; postoperatif 1. ayda preoperatif değerlerine göre ortalama dış kalınlık, dış nazal, temporal ve inferior kadrandaki kalınlık değişimi ile ortalama SK2 aköz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.9).

NPDR grubunda; ortalama S1P aköz düzeyleri ile merkezi fovea kalınlığı ve dış temporal kadran kalınlığının değişimi arasında; ortalama ASM aköz düzeyleri ile santral makula kalınlığı, iç nazal, iç superior ve dış temporal kadrandaki kalınlık değişimi arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.9).

PDR grubunda; ortalama S1P aköz düzeyleri ile dış nazal ve dış temporal kadrandaki kalınlık değişimi arasında; ortalama SK1 aköz düzeyleri ile iç superior, dış nazal ve dış superior kadrandaki kalınlık değişimi arasında; ortalama ASM aköz düzeyleri ile iç temporal ve dış temporal kadrandaki kalınlık değişimi arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca, bu grupta tüm makula kalınlık parametrelerindeki değişim ile ortalama CK aköz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Diyabet grubu hastalarında makula kalınlıklarının postoperatif 1. aydaki değişimi ile sfingolipid metabolizması parametreleri arasındaki ilişki

Postop 1. ay-preop makula kalınlıkları (µm)	S1P aköz		SK1 aköz		SK2 aköz		ASM aköz		CK aköz	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Merkezi fovea kalınlığı	0,035	0,988	0,126	0,791	0,281	0,486	0,137	0,752	0,188	0,642
Santral makula kalınlığı	0,070	0,949	0,110	0,862	0,235	0,602	0,215	0,620	0,212	0,626
İç kalınlık (ort.)	0,145	0,755	0,245	0,553	0,341	0,306	0,173	0,679	0,113	0,813
İç nazal	0,037	0,988	0,113	0,824	0,336	0,390	0,060	0,936	0,096	0,851
İç superior	0,197	0,648	0,268	0,511	0,341	0,083	0,082	0,884	0,291	0,440
İç temporal	0,164	0,715	0,295	0,462	0,271	0,504	0,144	0,742	0,076	0,897
İç inferior	0,221	0,599	0,329	0,403	0,309	0,437	0,342	0,246	0,077	0,897
Dış kalınlık (ort.)	0,079	0,896	0,148	0,748	0,328	0,210	0,054	0,949	0,319	0,357
Dış nazal	0,090	0,873	0,068	0,922	0,317	0,236	0,125	0,786	0,308	0,294
Dış süperior	0,099	0,854	0,084	0,887	0,308	0,208	0,061	0,932	0,299	0,426
Dış temporal	0,081	0,892	0,336	0,299	**0,401**	**0,048**	0,448	0,024	0,191	0,641
Dış inferior	0,039	0,984	0,141	0,763	0,311	0,216	0,069	0,915	0,306	0,413

Normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson korelasyon analizi yapıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman korelasyon analizi yapıldı.

Tablo 4.9. Diyabet alt gruplarında makula kalınlıklarının postoperatif 1. aydaki değişimi ile sfingolipid metabolizması parametreleri arasındaki ilişki

	Postop 1. ay-preop makula kalınlıkları (μm)	S1P aköz		SK1 aköz		SK2 aköz		ASM aköz		CK aköz	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
NDR	Merkezi fovea kalınlığı	0,035	0,988	0,126	0,791	0,281	0,486	0,137	0,752	0,188	0,642
	Santral makula kalınlığı	0,046	0,964	0,086	0,877	0,211	0,617	0,191	0,635	0,188	0,641
	İç kalınlık (ort.)	0,121	0,770	0,221	0,568	0,317	0,321	0,149	0,694	0,089	0,828
	İç nazal	0,013	1,003	0,089	0,839	0,312	0,405	0,036	0,951	0,072	0,866
	İç süperior	0,173	0,663	0,244	0,526	0,317	0,098	0,058	0,899	0,267	0,455
	İç temporal	0,140	0,730	0,271	0,477	0,247	0,519	0,120	0,757	0,052	0,912
	İç inferior	0,197	0,614	0,305	0,418	0,285	0,452	0,318	0,261	0,053	0,912
	Dış kalınlık (ort.)	0,055	0,911	0,124	0,763	**0,739**	**0,025**	0,030	0,964	0,315	0,372
	Dış nazal	0,066	0,888	0,044	0,937	**0,618**	**0,051**	0,101	0,801	0,314	0,309
	Dış süperior	0,075	0,869	0,060	0,902	**0,749**	**0,023**	0,037	0,947	0,275	0,441
	Dış temporal	0,057	0,907	0,312	0,314	0,477	0,180	0,024	0,979	0,167	0,656
	Dış inferior	0,015	0,999	0,117	0,778	**0,717**	**0,031**	0,045	0,930	0,282	0,428
NPDR	Merkezi fovea kalınlığı	**0,481**	**0,035**	0,126	0,748	0,050	0,898	0,349	0,098	0,259	0,500
	Santral makula kalınlığı	0,333	0,381	0,133	0,732	0,067	0,865	**0,533**	**0,041**	0,233	0,546
	İç kalınlık (ort.)	0,329	0,282	0,171	0,609	0,111	0,726	0,343	0,306	0,289	0,393
	İç nazal	0,100	0,925	0,017	0,966	0,050	0,898	**0,650**	**0,038**	0,200	0,606
	İç süperior	0,318	0,332	0,350	0,356	0,183	0,637	**0,783**	**0,013**	0,300	0,088
	İç temporal	0,183	0,637	0,300	0,433	0,117	0,765	0,333	0,187	0,233	0,546
	İç inferior	0,100	0,798	0,000	1,000	0,050	0,898	0,350	0,125	0,267	0,488
	Dış kalınlık (ort.)	0,327	0,306	0,077	0,765	0,093	0,731	0,160	0,600	0,143	0,632
	Dış nazal	0,317	0,406	0,067	0,865	0,083	0,831	0,150	0,700	0,133	0,732
	Dış süperior	0,067	0,865	0,017	0,966	0,050	0,898	0,317	0,154	0,217	0,576
	Dış temporal	**0,678**	**0,023**	0,109	0,781	0,335	0,379	**0,703**	**0,011**	0,336	0,137
	Dış inferior	0,083	0,831	0,150	0,700	0,100	0,798	0,318	0,187	0,100	0,798
PDR	Merkezi fovea kalınlığı	0,143	0,736	0,238	0,570	0,262	0,531	0,024	0,955	**0,714**	**0,027**
	Santral makula kalınlığı	0,024	0,955	0,167	0,693	0,286	0,493	0,010	0,080	**0,619**	**0,032**
	İç kalınlık (ort.)	0,177	0,593	0,315	0,230	0,281	0,039	0,248	0,470	**0,820**	**0,016**
	İç nazal	0,190	0,651	0,214	0,610	0,224	0,183	0,119	0,779	**0,619**	**0,030**
	İç süperior	0,167	0,693	**0,405**	**0,032**	0,271	0,139	0,238	0,570	**0,810**	**0,015**
	İç temporal	0,238	0,570	0,262	0,531	0,310	0,456	**0,481**	**0,035**	**0,659**	**0,028**
	İç inferior	0,119	0,779	0,310	0,456	0,238	0,570	0,190	0,651	**0,725**	**0,025**
	Dış kalınlık (ort.)	0,248	0,470	0,272	0,431	0,320	0,356	0,335	0,252	**0,629**	**0,002**
	Dış nazal	**0,415**	**0,035**	**0,491**	**0,022**	0,156	0,713	0,321	0,365	**0,766**	**0,027**
	Dış süperior	0,024	0,955	**0,857**	**0,007**	0,095	0,823	0,214	0,610	**0,857**	**0,007**
	Dış temporal	**0,524**	**0,018**	0,071	0,867	0,295	0,220	**0,524**	**0,018**	**0,416**	**0,048**
	Dış inferior	0,119	0,779	0,190	0,651	0,262	0,531	0,048	0,911	**0,519**	**0,039**

Normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson korelasyon analizi yapıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman korelasyon analizi yapıldı.

5. TARTIŞMA

Sfingolipidler, hücre membranlarının önemli bileşenleri olup; inflamatuar sinyal yolağı, anjiyogenez, proliferasyon, migrasyon, apopitozis ve fibrozis gibi patofizyolojik süreçlerdeki rolleri nedeni ile son yıllarda kanser ve kronik hastalıkların patogenezinde önemli birer regülatör olarak düşünülmektedir (122,125). Bu biyoaktif lipid mediyatörlerinin rol aldığı yolaklar, DR patogenezi ile direk olarak ilişkilidir. Literatürde DR ve sfingolipid metabolizması ilişkisini araştıran tanımlayıcı biyokimyasal çalışmalar, in vitro ve hayvan çalışmaları yapılmasına karşın, insanda yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz de bu çalışmada, DR patogenezinde muhtemel rol oynadığı düşünülen sfingolipid metabolizmasına ilişkin mediyatör ve enzimlerden S1P, SK1, SK2, CK ve ASM'nin tip 2 DM'li hastaların aköz ve serumlarındaki düzeyini ölçerek, DR şiddeti ile ilişkisini ve katarakt cerrahisi sonrası makula kalınlığına etkisi olup olmadığını araştırdık.

Bu çalışmada diyabetli hastaların serum S1P düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş, ancak diyabet alt grupları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Aköz humörde ise yalnızca PDR grubundaki hastalarda, kontrol ve diğer diyabet alt gruplarına göre S1P düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. Sfingozin 1 fosfat, seramidin parçalanması sonucu oluşan sfingozinin, SK enzimleri tarafından fosforillenmesi ile meydana gelmektedir. Sfingozin 1 fosfat proinflamatuar, proanjiyogenik ve profibrotik özellikleri nedeniyle diyabetik retinopati de dahil olmak üzere, uygunsuz vaskülarizasyon ve vasküler sızıntıya yol açan oküler hastalıklar için önemli bir araştırma konusu olmuştur (111). Tip 2 diyabetli hastalarda plazma S1P düzeyinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu ve HbA1c düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (126,127). Ayrıca diyabetin bir diğer mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropati patogenezinde SK1/S1P yolağının önemli rol oynadığı, mezengiyal hücrelerde proliferasyon ve matriks oluşumunu stimüle ederek fibrozise yol açtığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (128,129,130). Ancak literatürde, S1P'nin aköz humördeki düzeyini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

S1P'nin, PDR ve NPDR grubundaki hastaların serum düzeylerinde farklı çıkmaması, bu 2 grubun benzer HbA1c düzeylerine sahip olması ile açıklanabilir. Ayrıca plazma S1P düzeyi, total vücut yağ kitlesi, vücut kitle indeksi gibi faktörlerden de etkilenebilmektedir (127). S1P'nin tüm diyabetli hastaların serumunda yüksek olması, DM'ye ilişkin sistemik mikrovasküler hasarı ifade ederken; aköz humörde yalnızca PDR grubunda yüksek olması, diyabetik retinopatinin ileri evrelerinde ve neovaskülarizasyonda etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca çalışmaya katılan NPDR grubundaki hastaların retinopati şiddetine bağlı olarak da, bu gruptaki hastaların aköz S1P düzeyi yeterince yüksek saptanmamış olabilir. Aköz S1P düzeyinin yalnızca PDR grubunda yüksek olmasının bir diğer nedeni de, S1P'yi geri dönüşsüz degrade eden, hücresel stres ile indüklenen S1P liyaz düzeyleri ile ilişkili olabilir. Abu El-Asrar ve ark., PDR'li hastaların vitreus örneklerinde S1PR1 ile S1P liyaz enzim düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (131). Ancak, S1P yapım-yıkım dengesinin, NPDR ve NDR grubunda hangi yöne kaydığı henüz bilinmemektedir.

Çalışmamızda diyabetli hastaların aköz ve serumlarındaki SK1 düzeyi ile aköz SK2 düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. SK1'in serum ve aköz düzeyleri, PDR ve NPDR gruplarındaki hastalarda NDR grubuna göre yüksek bulunmuş, ancak aköz sıvısındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SK2 düzeyleri ise diyabetli hastaların serumlarında kontrol grubundan farklı bulunmamış; aköz örneklerinde ise DR gruplarının şiddetine paralel olarak yüksek saptanmıştır. Literatürde SK enziminin ya da SK1 izoformunun, DR patogenezindeki olası mekanizmalarını açıklayan tanımlayıcı biyokimyasal, in vivo ve in vitro çalışmalar olmasına karşın, insanda enzim düzeylerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. SK2'nin ise DR ile ilişkisi bilinmemektedir. Maines ve ark., diyabetik ratlarda SK ekspresyonunun arttığını, ayrıca SK enzim inhibisyonu ile retinal vasküler sızıntının azaldığını raporlamışlardır (118). Wong ve ark., insan umbilikal endotel hücre kültüründe hipergliseminin, SK enzim aktivitesini arttırarak inflamasyona neden olduğunu, ancak endotel hücrelerinde hiperglisemiye bağlı görülen bu etkiden SK2'nin değil, esas olarak SK1 enzim aktivitesinin sorumlu olduğunu belirtmişlerdir (132). Bu durum, çalışmamızdaki SK2 aköz düzeylerinin DR şiddeti ile paralel olarak yükseklik göstermesi ile ters görünse de, SK izoformlarının

etki yerlerinin farklı olması ile açıklanabilir (117). Çalışmamızın sonuçları, SK1'in diyabetin sistemik hasarı ile de yakından ilişkili olduğu; SK2'nin ise sistemik etkiden çok DR patogenezinde görev aldığını göstermektedir.

Bu çalışmada diyabetli hastaların aköz ve serum örneklerinde ASM düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aközdeki ASM düzeyleri, diyabetik alt gruplarda DR şiddeti ile paralel olarak yüksek saptanmış, NDR grubunda kontrol grubundan yüksek olmasına karşın, istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Serum ASM düzeyleri ise sırasıyla NPDR, NDR, PDR grubunda yüksek bulunmuş; PDR grubunda kontrol grubundan yüksek olmasına karşın, istatistiksel anlamlılık görülmemiştir.

Sfingomyelinaz enziminin hücresel strese yanıt olarak seramid üretimi ve hücre ölümüne yol açan başlıca formları; ASM ve nötral SM'dir. Ancak bu iki enzimin aktive olduğu ph değerleri farklıdır ve ASM'nin düşük ph'da daha iyi aktivite göstermesi bu SM formunu, hiperglisemi ve hipoksiye bağlı asidik ortamın oluştuğu diyabetik retinada önemli hale getirmektedir (123). Bu çalışmada DM'li hastaların aköz ve serumlarında, seramid yapımında görevli sfingomyelinaz enzimlerinden ASM düzeyi incelenmiştir.

Diyabette ASM ve seramid düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Opreanu ve ark., diyabetli ratların retinalarında ASM salınımının arttığını, ASM salınımının baskılandığı ratlarda ise iskemi-reperfüzyon hasarı sonucu oluşan asellüler kapillerlerin daha az oluştuğunu bildirmişlerdir (123). Kady ve ark., diyabetli hastaların plazmalarında, dolaşan anjiyogenik hücrelerinde ve postmortem diyabetli hastaların retina endotel hücresinde ASM salınımının arttığını tespit etmişlerdir (133). Fan ve ark. ise, akut retinal iskemisi olan farelerin retinalarında ASM artışının, seramid ve TNF-α artışına yol açarak retinal hasara neden olduğunu ve ASM salınımının baskılanmasının bu hasarı azalttığını göstermişlerdir (134). Bizim çalışmamızda ASM düzeyi ilk kez aköz humör sıvısında ölçülmüş ve literatür çalışmalarının sonuçları ile paralel olarak DM'li hastalarda yüksek bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar, ASM'nin DR patogenezinde oldukça önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda diyabetli hastaların aköz CK düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş; diyabet alt grupları arasında da PDR ve NPDR gruplarında NDR'ye göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Serum CK düzeyleri ise diyabet ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemiştir. Seramid kinaz, seramidi fosforilleyerek C1P oluşumunu sağlamaktadır. Retinadaki fonksiyonları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, C1P'nin in vitro çalışmalarda proinflamatuar kaskadı indüklediği, apopitozisi azalttığı, anjiyogenezi stimüle ettiği, hücre sağkalımını arttırdığı ve hasarlı hücrelerde salınımının arttığı gösterilmiştir (120). Ouro ve ark., C1P'nin makrofajlardan VEGF salınımını stimüle ettiğini belirtmişlerdir (121). Ayrıca C1P'nin sitozolik fosfolipaz A2 aktivasyonunu ile araşidonik asit oluşumunu ve buna bağlı PG sentezini, seramide göre daha potent bir şekilde uyardığı gösterilmiştir (6). Miranda ve ark., ise C1P'nin retinal fotoreseptörlerin proliferasyonunu düzenlediğini, ayrıca bu hücrelerin sağkalım ve farklılaşmalarını uyardığını belirtmişlerdir (138). Apopitotik etkili seramidin mitojenik etkiye sahip C1P'ye dönüşmesi, CK'ya tümörogenezde önemli bir rol biçmektedir (139). Yapılan bir çalışmada, CK'nın yüksek düzeyleri, meme kanseri rekürrensi ile ilişkili bulunmuştur (122). Başka bir çalışmada ise CK inhibitörü ile meme ve akciğer kanser hücrelerinin proliferasyonunun durdurduğu gösterilmiştir (103).

Literatürde CK ya da C1P'nin DR ile ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda diyabetli hastaların aköz CK düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olmasına karşın, serum değerlerinde gruplar arasında farklılık olmaması, bu durumun lokal üretim ve salınım artışı ile ilişkili olduğunu, dolayısıyla CK'nın DR patogenezinde görev aldığını göstermektedir.

Seramid, insülin sinyal yolağındaki pek çok ara ürünü inhibe etmektedir. İnsülin rezistansı olan hastaların seramid düzeyleri, sağlıklı kontrol hastalarına göre daha yüksek olmakla birlikte, bu fark 2 katından azdır (135). Priyadarsini ve ark., tip 1 ve tip 2 DM'li hastaların kornealarında seramid düzeyinin artmış, sfingomyelin düzeyinin ise düşmüş olduğunu belirtmişlerdir (136). Gorska ve ark. ise, seramid yıkım ürünleri olan sfinganin ve sfingozin düzeylerinin tip 2 DM'li hastalarda, sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (137). Bu da diyabetli hastalarda seramid metabolizmasına ilişkin hem yapım, hem yıkım yolaklarının aktif

olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum aynı zamanda, çalışmamızdaki diyabetli hastalarda ASM ve CK enzimlerinin birlikte yüksek olmasını açıklamaktadır.

.Çalışmamızda incelenen sfingolipid metabolizmasına ait mediyatör ve enzimlerin diyabetli hastaların aköz ve serumlarında kontrol grubuna göre yüksek bulunması, bu mediyatör ve enzimleri, diyabetli hastalarda cerrahi sonrası makula kalınlığı artışı için kullanılabilecek prediktif birer parametre haline getirmektedir.

Diyabetli hastalarda katarakt cerrahisi sonrası gelişen MÖ'ye farklı mekanizmalar yol açabilmektedir. Psödofakik MÖ'nün, proinflamatuar mediatörlerin salınımına bağlı geliştiği düşünülürken; DMÖ patogenezinde hiperglisemiye bağlı oksidatif stres, AGE birikimi, hipoksi, veziküler transport artışı, inflamasyon gibi çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Munk ve ark., yaptıkları çalışmada diyabetli hastalarda katarakt cerrahisi sonrası gelişen MÖ'yü, Irvine Gass sendromu ve DMÖ progresyonu şeklinde 2'ye ayırarak, bu patolojilere ait OKT bulgularını araştırmışlardır (140). Günümüzde OKT kulllanımının yaygınlaşması sonucu makula ile ilgili çok detaylı kalitatif ve kantitatif değerlendirmeler yapılması mümkün olmasına karşın hala, OKT ile MÖ tanımlanmasında kesin bir konsensus bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda öncelikle diyabetli hastaların katarakt cerrahisi sonrası makula kalınlıklarındaki artış değerlendirilerek, sfingolipid metabolizması ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda, diyabetli hasta grubunda katarakt cerrahisi öncesi 1'i NPDR, 1'i PDR grubunda olmak üzere toplam 2 hastanın OKT'sinde kistoid değişikliklerin eşlik etmediği makular kalınlaşma tespit edilmiştir. İzlemlerde, kontrol ve NDR grubundaki hastaların makula kalınlıklarında anlamlı değişiklik görülmemiş; merkezi fovea kalınlığı, santral makula kalınlığı ve ortalama iç halka kalınlığı NPDR ve PDR grubunda, ortalama dış halka kalınlığı ise PDR grubunda postoperatif 1. ay anlamlı olarak artmıştır. Preoperatif OKT'de makula kalınlık artışı tespit edilen 2 hasta da dahil olmak üzere PDR' li 4 hasta ve NPDR'li 3 hastaya postoperatif 1. ay izleminde anti-VEGF tedavi endikasyonu konmuş, hasta kaynaklı nedenlerle PDR grubundaki 1 hasta hariç 6 hastaya intravitreal enjeksiyon uygulanmıştır.

Diyabet grubunda anlamlı makula kalınlık artışının postoperatif 1. ayda olması, ayrıca literatürde de benzer şekilde en yüksek artışın 1. ayda tespit edilmesi

nedeniyle; diyabetli hastaların aköz sıvılarındaki sfingolipid metabolizmasına ilişkin parametrelerinin, preoperatif ve postoperatif 1. ay makula kalınlık farkı ile korelasyonu değerlendirilmiştir (68,141).

Çalışmada NDR grubundaki hastaların ortalama dış periferik halka ve dış nazal, superior ve inferior kadrandaki kalınlık değişimi ile SK2 aköz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu durum, kontrol grubuna kıyasla, DM'li hastaların yalnızca aköz sıvısında yüksek olan ve DR patogenezi ile yakından ilişkili olabileceği düşünülen SK2'nin, aynı zamanda postoperatif makula kalınlığı artışında da rol oynayabileceğini göstermektedir.

NPDR grubunda S1P aköz düzeyi ile merkezi fovea kalınlığı ve dış temporal kalınlık değişimi arasında; ASM aköz düzeyi ile santral makula kalınlığı, iç ve dış periferik halkadaki bazı kadranların kalınlık değişimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. PDR grubunda da iç ve dış periferik halkadaki çeşitli kadranların kalınlık artışı ile S1P, SK1 ve ASM aköz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, bu grupta tüm makula kalınlık parametrelerindeki değişimlerin CK aköz düzeyleri ile korele olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda aköz ASM düzeyi, diyabet alt gruplarında sırasıyla PDR, NPDR ve NDR gruplarında yüksek bulunmuş, NDR ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel farklılık göstermemiştir. Postoperatif makula kalınlık artışının da benzer şekilde PDR ve NPDR grubunda görülmesi, ASM'nin hem retinopati patogenezinde, hem de retinopatili hastaların cerrahi sonrası progresini ön görmede oldukça önemli olduğunu düşündürmektedir.

Diyabet alt grupları arasında S1P aköz düzeyinin yalnızca PDR grubunda yüksek çıkmasına karşın, PDR grubu ile birlikte NPDR grubunda da postoperatif makuler kalınlık artışı ile korele olması, PDR'nin muhtemel öncülü kabul edilen NPDR ile S1P arasındaki ilişkinin, cerrahi ile salınan mediyatörlere bağlı, kan retina bariyerinin daha da bozulması ile mümkün olabileceğini düşündürmektedir. Bu da proinflamatuar, proanjiyogenik ve profibrotik özellikteki S1P'nin, DR patogenezinde ileri aşamalardaki olaylardan sorumlu olduğunu gösterebilir.

PDR grubunda tüm makula kalınlık artışı parametreleri ile CK'nın korele olması da, SK2'ye benzer şekilde, kontrol grubuna kıyasla serumda değil yalnızca aköz sıvısında yüksek olan ve bu nedenle DR patogenezi ile yakından ilişkili olabileceği düşünülen CK'nın aynı zamanda, inflamasyonun yüksek olduğu PDR grubunda, postoperatif makula değişikliklerinden de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri hasta sayısının düşük olmasıdır. Bizim çalışmamızda diyabetli hastalar; NDR, NPDR ve PDR olarak 3 alt gruba ayrılmış, ancak NPDR grubu hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılıp, retinopatinin şiddetine göre değerlendirme yapılmamıştır.

Bir diğer kısıtlılık hastaların izlem süresinin 3 ay olmasıdır. Çoğu çalışma, postoperatif MÖ'nün %60'tan fazlasının postoperatif 1. ayda geliştiğini belirtmesine karşın, ameliyattan 6 ay hatta 1 yıl sonra da MÖ gelişiminin olabileceği bilinmektedir.

Diyabetli hastalarda katarakt cerrahisi sonrası gelişen MÖ, Irvine-Gass sendromu ya da DMÖ'nün progresyonu şeklinde 2 farklı mekanizma ile gelişebilmekte olup, bizim çalışmamızda hastalara böyle bir sınıflama yapılmamıştır. OKT ile bu 2 farklı durumun birbirinden ayırılabileceğini belirten çalışmalar olmakla birlikte bu çalışmada, OKT ile objektif sonuçlara dayalı makula kalınlıkları değişimi değerlendirlmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sfingolipidler, pek çok biyokimyasal yolak ile ilişki içerisinde olan ve çeşitli hücresel süreçleri düzenleyen oldukça kompleks bir metabolizmaya sahiptir. Sfingolipid metabolizmasının DR ile ilişkisini araştıran biyokimyasal tanımlayıcı, in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmasına karşın, insandaki düzeylerini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, literatürde ilk kez aköz S1P, SK1, SK2, CK ve ASM düzeyleri ölçülmüş, serum değerleri ile birlikte değerlendirilerek, sfingolipid metabolizmasının DR patogenezindeki rolü ve DM'li hastalarda katarakt cerrahisi sonrası makula kalınlığına etkisi araştırılmıştır. Diyabetli hastalarda, bu mediyatör ve enzimlerden SK2 ve CK düzeyi yalnızca aköz sıvılarında yüksek bulunurken; S1P, SK1 ve ASM düzeyi serumda da kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu mediyatör ve enzimlerin diyabetli hastalardaki aköz düzeyleri, katarakt cerrahisi sonrası 1. aydaki çeşitli makula kalınlık parametrelerinin değişimi ile korelasyon göstermiştir.

Sfingolipid metabolizmasının DR'deki inflamasyon, retinopati şiddeti ve postoperatif makula değişikliklerine etkisinin anlaşılması; hastalığın progresyonunun önlenmesi ve etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışma sfingolipid metabolizmasının DR patogenezinde ve postoperatif MÖ gelişiminde önemli rol oynadığını göstermekle birlikte; daha çok hasta sayılı ve uzun izlem süreli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Özdemir H. Diyabetik retinopati. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla hastalıklarında optik koherens tomografi. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2015; 51-77.
2. Das A, McGuire P, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. Ophthalmology. 2015;122:1375–1394.
3. Bandello F, Zarbin MA, Lattanzio R, Zucchiatti I. Management of Diabetic Retinopathy. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2017, vol 60, pp 16–27.
4. Alnagdy A, Abouelkheir H, El-Khouly S, Tarshouby S. Impact of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in prevention of macular edema following cataract surgery in diabetic patients. Int J Ophthalmol. 2018;11(4):616–622.
5. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L, Tang X. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in patients with diabetes following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. Biomed Res Int. 2015;2015.
6. Hait NC, Maiti A. The Role of Sphingosine-1-Phosphate and Ceramide-1-Phosphate in Inflammation and Cancer. Mediators Inflamm [Internet]. 2017;2017:1–17.
7. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th editi. 2001. p. 2109-2143.
8. Yönem A. Diabetes Mellitus Fizyoloji, Tanımlama, Sınıflama, Etiyopatogenez, Klinik Özellikler. İçinde: Özata M (editör). Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. p. 543–64.
9. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(2):137–49.
10. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169–80.
11. Masharani U, German M. Pankreatik hormonlar ve Diabetes Mellitus. In: Gardner D, Shoback D (editors). Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji. Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 587–90.
12. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care.

2011;34(Suppl 1:S11–61.

13. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev. 2013;93(1):137–88.
14. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care. 2002;25(9):1551–6.
15. Fisher E, Thorpe C, Devellis B, Devellis R. Healthy coping, negative emotions, and diabetes management: a systematic review and appraisal. Diabetes Educ. 2007;33:1080–103.
16. Cheung N, Mitchell P, Wong T. Diabetic retinopathy. Lancet. 2010;376(9735):124–36.
17. Yau J, Rogers S, Kawasaki R, Lamoureux E, Kowalski J, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care [Internet]. 2012;35(3):556–64.
18. Tigrel G. Retinanın Vasküler Hastalıkları. İçinde: Aydın O'Dwyer P, Aydın Akova Y (editörler). Temel Göz Hastalıkları. 3. baskı. 2015. p. 655–63.
19. American Academy of Ophthalmology. Retinal Vascular Disease: Diabetic Retinopathy. In: Retina and Vitreus. 2015. p. 85–109.
20. Kowluru R, Chan P. Oxidative stress and diabetic retinopathy. Exp Diabetes Res. 2007;2007:43603.
21. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(11):5106-15.
22. Ishii H, Koya D, King G. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complacations in diabetes. J Mol Med. 1998;76:21–3.
23. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi ve Patogenezi. İçinde: Tıbbi Retina. 1. Baskı. Türk oftalmoloji derneği eğitim yayınları no:10; 2009. p. 151–73.
24. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. Eye. 2002;16(3):242–60.
25. Aiello L. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. New Engl J Med. 2005;353(8):839–41.
26. Kern TS. Contributions of Inflammatory Processes to the Development of the

Early Stages of Diabetic Retinopathy. Exp Diabetes Res [Internet]. 2007;2007:1–14.

27. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. Surv Ophthalmol 2010;55(2):108-133.
28. Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. J Cell Biol. 1987 Sep;105(3):1455–1462.
29. Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. Br J Ophthalmol. 1995;79(4):362-67.
30. Gardiner TA, Archer DB, Curtis TM, Stitt AW. Arteriolar involvement in the microvascular lesions of diabetic retinopathy: implications for pathogenesis. Microcirculation. 2007;14(1):25-38.
31. Robinson WG Jr, Kador PF, Kinoshita JH. Retinal capillaries: basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. Science. 1983;221(4616):1177-9.
32. Gardner TW. Histamine, ZO-1 and increased blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. Trans Am Ophthalmol Soc. 1995;93:583-621.
33. Duh E, Sun J, Stitt A. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. JCI Insight. 2017;2(14):e93751.
34. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. Ophthalmology. 2018; S0161-6420(17)33523-6.
35. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. Surv Ophthalmol. 2009;54(1):1-32.
36. Vinores S, Xiao W, Shen J, Campochiaro P. TNF-alpha is critical for ischemia-induced leukostasis, but not retinal neovascularization nor VEGF-induced leakage. J Neuroimmunol. 2007;182(1-2):73–9.
37. Antonetti D, Barber A, Hollinger L, Wolpert E, Gardner T. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. J Biol Chem. 1999;274(33):23463–7.

38. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov S et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. Prog Retin Eye Res. 2006;25(4):397–424.
39. Şatırtav G. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküler Ödemde Steroid Tedavisi. Güncel Retina. 2018;2(2):160–164.
40. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie House classification ETDRS report number 10. Ophthalmology. 1991;98(5):786–806.
41. Kim J, Ai E. Kim JW, Ai E. Diabetic retinopathy. In: Regillo C, Brown G, Flynn JH (editors). Vitreoretinal disease, The Essentials. New York; 1999. p. 133–159.
42. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(10):1687–8.
43. Johnson RN, Fu AD, HR McDonald HR, Jumper JM, Ai E, Cunningham Jr, ET, Lujan BJ. Fluorescein Angiography: Basic Principles and Interpretation. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, eds. Retina Fifth Edition, Volume I. London: Elsevier, 2013.
44. Buabbud J, Al-latayfeh M, Sun J. Optical coherence tomography imaging for diabetic retinopathy and macular edema. Curr Diab Rep. 2010;10(4):264–269.
45. Massin P. Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. Acta Ophthalmol Scand. 2006;84(4):466–74.
46. İnan Ü. Diabetik Retinopati Tanısında Optik Koherens Tomografisi. Ret-Vit. 2014;22:57–68.
47. Batıoğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. Turkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2010; 3(1): 1-11.
48. Ting D, Cheung G, Lim L, Yeo I. Comparison of swept source optical coherence tomography and spectral domain optical coherence tomography in polypoidal choroidal vasculopathy. Clin Exp Ophthalmol. 2015;43(9):815–9.
49. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lasiewska-Junk H, Raczynska D. The

diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. Mediators Inflamm. 2013; 2013:434560.

50. Kolegieva-Georgieva DN, Sivkova NP. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. Graefes Clin Exp Ophthalmol. 2009; 247(11): 1461-1469.
51. Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular edema. Acta Ophthalmol Scand. 2005; 83(1): 63-6.
52. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age related macular degeneration. Ophthalmologica. 2013;229(1):32-7.
53. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C (Diabetic Retinopathy Research Group Vienna). Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2009;116(5):914-20.
54. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N. Et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina , status of photoreceptor layer and visual acuity in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2012; 153(4): 710-7.
55. Ruia S, Saxena S, Cheung CMG, Gilhotra JS, Lai TYY. Spectral domain optical coherence tomography features and classification systems for diabetic macular edema: a review. Asia Pac J Ophthalmol. 2016; 5(5):360-7.
56. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2005; 139(5): 807-13.
57. Shah SP, Patel M, Thomas D, Aldington S, Laidlaw DAH. Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular edema: results of a retrospective study. Br J Ophthalmol. 2006; 90(1):33-6.
58. Saxena S, Srivastav K, Akduman L. Spectral domain optical coherence tomography alterations in macular thickness and inner segment ellipsoid are associated with severity of diabetic retinopathy. Int J Ophthalmol Clin Res. 2015; 2(1): 1-5.

59. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S,Sarangi R, Silva PS, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol. 2014; 132(11):1309- 16.
60. Soliman AZ, Radwan SH, Prager SG, Kwak H, Silva PS, Aiello LP et al. Spectral domain optical coherence tomography parameters associated with visual acuity in patients with resolved center-involved diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 5.
61. Huang D, Lumbroso B, Jia Y, Waheed NK (eds), Optical Coherence Tomography Angiography of the Eye, 1st Edition, New Jersey, Slack Incorporated, 2018.
62. Gelişken Ö. Diyabetik retinopatide tanı. Turkiye Klinikleri J Ophthalmol Special Topics. 2014; 7(2): 71-76.
63. de Carlo TE, Moult EM, Choi W, Filho MB, Fujimoto JG, Duker JS, et al. Diabetic retinopathy. Lumbroso B, Huang D, Chen CJ, Jia Y, Rispoli M, Romano A, Waheed NK (eds), Clinical OCT Angiography Atlas, 1st Edition, New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publish.
64. Salz D, de Carlo T, Adhi M, Moult E, Choi W, Baumal C et al. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. JAMA Ophthalmol. 2016;134:644–650.
65. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. Am J Ophthalmol. 2015;160(1):35–44.
66. Irvine A. A newly defined vitreus syndrome following cataract surgery: Interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreus. Am J Ophthalmol. 1953;36:599–619.
67. Gass J, Norton E. Cystoid macular edema following cataract extraction: a fluorescein and fundoscopic study. Arch Ophthalmol. 1966;76:646–66.
68. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of Macular Edema after Cataract Surgery in Patients with Diabetes Using Optical Coherence Tomography. Ophthalmology. 2007;114(5):881–9.
69. Jiang H, Li Z, Sun R, Liu D, Liu N. Subfoveal Choroidal and Macular Thickness

Changes after Phacoemulsification Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. Ophthalmic Res. 2017.

70. Aslan BS. Katarakt ve Göz içi Lens Cerrahisi, Bölüm 9. İçinde: Aydın O'Dwyer P, Aydın Akova Y (editörler). Temel Göz Hastalıkları. 1.baskı, Günes Tıp Kitabevleri, Ankara. 2001:218-219.
71. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG. Macular alterations after small-incision cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2004;30:752-760.
72. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. Trans Am Ophthalmol Soc 1998; 96:557–634.
73. Jampol LM. Macular edema. In: Ryan SJ (editor). Medical Retina, The CV M osby Co.St. Louis, Baltiman, Toronto. 1989; 2: 81-88.
74. Fung WE, Aphakic cystoid macular edema.In: Ryan SJ (editor). Medical Retina, The CV Mosby Co.St. Louis, Baltiman, Toronto. 1989; 2:767-87.
75. Michels RG, Green WR, Maumenee AE. Cystoid macular edema following cataract extraction (The Irvine-Gass Syndrome): A case studied clinically and histopathologically. Ophthalmic Surg 1971;2:217-221.
76. McDonnell PJ, de la Cruz ZC, Green WR. Vitreous incarceration complicating cataract surgery: A light and electron microscopic study. Ophthalmology 1986;93:247-253.
77. Sebag J, Balazs EA,: Pathogenezis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. Surv Ophthalmol 1984, 28(suppl) 493-498.
78. Schepens CL, Avila MP, Jalkh AE, et al: Role of the vitreus in cystoid macular edema. Surv Ophthalmol 1984.28(suppl) 499-504.
79. N. R. Benitah and J. G. Arroyo, "Pseudophakic cystoid macular edema," International Ophthalmology Clinics, vol. 50, no. 1, pp. 139–153, 2010.
80. Kraf MC, Sanders DR, Jampol LM, et al: Effect of ultraviolet-filtering intraocular lens on cystoid macular edema. Ophthalmology 1985, 92: 366.
81. Roper DL, Nisbet RM: Effect of hyaluronidase on the incidence of cystoid macular edema. Ann Ophthalmol 1978, 10:1673.
82. Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. Surv Ophthalmol 2002;47:S203-S218.

83. Rosetti L, Chaudwi H, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery: The results of a meta-analysis. Ophthalmology 1998;105:397-405.
84. Yavas GF, Ozturk F, Kusbeci T. Preoperative topical indomethacin to prevent pseudophakic cystoid macular edema. J Cataract Refract Surg 2007;33:804-807.
85. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. Am J Ophthalmol 1991;112:514-519.
86. Gamache DA, Graff G, Brady MT, et al. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation. I: Assessment of anti-inflammatory efficacy. Inflammation 2000;24:357-370.
87. Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, et al. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. Retina 2007;27:621-628.
88. Ylinen P, Laine I, Lindholm JM, Tuuminen R. Poor glycemic control as a risk factor for pseudophakic cystoid macular edema in patients with diabetes. J Cataract Refract Surg [Internet]. 2017;43(11):1376–82.
89. Dowler JGF, Hykin PG, Hamilton AMP. Phacoemulsification versus extracapsular cataract extraction in patients with diabetes. Ophthalmology 2000; 107: 457–462.
90. Squirrell D. Squirrell D, Bhola R, Bush J, Winder S, Talbot JF. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. Br J Ophthalm. Br J Ophthalmol. 2002; 86(5):565-71.
91. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Shimizu E, Mimura T, Hori S. Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. J Cataract Refract Surg. 2002;28:1355–63.
92. Belair ML, Kim SJ, Thorne JE, et al. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2009;148:128-135.

93. Henderson BA, Kim JY, Ament CS. Clinical pseudphakic cystoid macular edema: Risk factors for development and duration after treatment. J Cataract Refract Surg 2007;33:1550-1558.
94. Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use: Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. Ophthalmology 1998;105:263-268.
95. Cohen SM, Davis A, Cukrowski C. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for retained lens fragments. J Cataract Refract Surg 2006;32:1521-1526.
96. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification : Relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. J Cataract Refract Surg 1999;25:1492-1497.
97. Bradford JD, Wilkinson CP Bradford RH. Cystoid macular edema following extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation. Retina 1988;8:161-164.
98. Baklayan GA, Patterson HM, Song CK, et al. 24-h evaluation of the ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac following topical instillation into eyes of New Zealand White rabbits. J Ocul Pharmacol Ther 2008;24:392-398.
99. Heier JS, Topping TM, Baumann W, Dirks MS, Chern S. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. Ophthalmology 2000;107:2034-2039.
100. Arevalo JF, Maia M, Garcia-Amaris RA, et al; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal bevacizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: The Pan-American Collaborative Retina Study Group results. Ophthalmology 2009.
101. Merrill AH Jr. Sphingolipid and Glycosphingolipid Metabolic Pathways in the Era of Sphingolipidomics. Chemical Reviews. 2011; 111(10):6387.
102. Holland WL, Summers SA. Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: New insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism. Vol. 29, Endocrine Reviews. 2008. p. 381–402.
103. Pastukhov O, Schwalm S, Zangemeister-Wittke U, Fabbro D, Bornancin F, Japtok L, et al. The ceramide kinase inhibitor NVP-231 inhibits breast and lung cancer cell proliferation by inducing M phase arrest and subsequent cell death.

Br J Pharmacol. 2014;171(24):5829–44.

104. Haughey NJ, Bandaru VVR, Bae M, Mattson MP. Roles for dysfunctional sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease neuropathogenesis. Vol. 1801, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids. 2010. p. 878–86.
105. Spijkers LJA, van den Akker RFP, Janssen BJA, Debets JJ, de Mey JGR, Stroes ESG, et al. Hypertension is associated with marked alterations in sphingolipid biology: A potential role for ceramide. PLoS One. 2011;6(7).
106. Borodzicz S, Czarzasta K, Kuch M, Cudnoch-Jedrzejewska A. Sphingolipids in cardiovascular diseases and metabolic disorders. Vol. 14, Lipids in Health and Disease. 2015.
107. Egom EE, Mamas MA, Clark AL. The potential role of sphingolipid-mediated cell signaling in the interaction between hyperglycemia, acute myocardial infarction and heart failure. Expert Opin Ther Targets [Internet]. 2012;16(8):791–800.
108. Goldkorn T, Filosto S, Chung S. Lung Injury and Lung Cancer Caused by Cigarette Smoke-Induced Oxidative Stress: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities Involving the Ceramide-Generating Machinery and Epidermal Growth Factor Receptor. Antioxid Redox Signal [Internet]. 2014;21(15):2149–74.
109. Bowler RP, Jacobson S, Cruickshank C, Hughes GJ, Siska C, Ory DS, et al. Plasma sphingolipids associated with chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2015;191(3):275–84.
110. Nixon GF. Sphingolipids in inflammation: Pathological implications and potential therapeutic targets. Br J Pharmacol. 2009;158(4):982–93.
111. Caballero S, Swaney J, Moreno K, Afzal A, Kielczewski J, Stoller G, et al. Anti-sphingosine-1-phosphate monoclonal antibodies inhibit angiogenesis and sub-retinal fibrosis in a murine model of laser- induced choroidal neovascularization. Exp Eye Res. 2009;88(3):367–77.
112. Sabbadini RA. Sphingosine-1-phosphate antibodies as potential agents in the treatment of cancer and age-related macular degeneration. Br J Pharmacol. 2011;162(6):1225–38.
113. Busik J, Esselman W, Reid G. Examining the role of lipid mediators in diabetic

retinopathy. Clin Lipidol. 2012;7(6):661–675.

114. Durham JT, Dulmovits BM, Cronk SM, Sheets AR, Herman IM. Pericyte chemomechanics and the angiogenic switch: Insights into the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy? Investig Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(6):3441–59.
115. Haass NK, Nassif N, McGowan EM. Switching the sphingolipid rheostat in the treatment of diabetes and cancer comorbidity from a problem to an advantage. Biomed Res Int. 2015;2015.
116. Kwong EK, Li X, Hylemon PB, Zhou H. Sphingosine Kinases/Sphingosine 1-Phosphate Signaling in Hepatic Lipid Metabolism. Curr Pharmacol Reports. 2017;3(4).
117. Ng ML, Wadham C, Sukocheva OA. The role of sphingolipid signalling in diabetes-associated pathologies (Review). Int J Mol Med. 2017;39(2):243–52.
118. Maines LW, French KJ, Wolpert EB, Antonetti DA, Smith CD. Pharmacologic manipulation of sphingosine kinase in retinal endothelial cells: Implications for angiogenic ocular diseases. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(11):5022–31.
119. Hait NC, Maiti A. Review Article The Role of Sphingosine-1-Phosphate and Ceramide-1- Phosphate in Inflammation and Cancer. 2017;2017.
120. Mesev E V., Miller DS, Cannon RE. Ceramide 1-Phosphate Increases P-Glycoprotein Transport Activity at the Blood-Brain Barrier via Prostaglandin E2 Signaling. Mol Pharmacol [Internet]. 2017;91(4):373–82.
121. Ouro A, Arana L, Riazy M, Zhang P, Gomez-Larrauri A, Steinbrecher U, et al. Vascular endothelial growth factor mediates ceramide 1-phosphate-stimulated macrophage proliferation. Exp Cell Res [Internet]. 2017;361(2):277–83.
122. Payne A, Pant D, Pan T, Chodosh L. Ceramide Kinase Promotes Tumor Cell Survival and Mammary Tumor Recurrence. Cancer Res. 2014;74(21):6352–6363.
123. Opreanu M, Tikhonenko M, Bozack S, Lydic TA, Reid GE, McSorley KM, et al. The unconventional role of acid sphingomyelinase in regulation of retinal microangiopathy in diabetic human and animal models. Diabetes. 2011;60(9):2370–8.
124. Chakravarthy, H Navitskaya S, O'Reilly S, Gallimore J, Mize H, Beli E, Wang

Q, et al. Role of Acid Sphingomyelinase in Shifting the Balance Between Proinflammatory and Reparative Bone Marrow Cells in Diabetic Retinopathy. Stem Cells. 2016;34(4):972–83.

125. Airola M, Hannun Y. Sphingolipid metabolism and neutral sphingomyelinases. Handb Exp Pharmacol [Internet]. 2013;215:57–76.
126. Randriamboavonjy V, Badenhoop K, Schmidt H, Geisslinger G, Fisslthaler B, Fleming I. The S1P2 receptor expressed in human platelets is linked to the RhoA-Rho kinase pathway and is down regulated in type 2 diabetes. Basic Res Cardiol. 2009;104(3):333–40.
127. Kowalski GM, Carey AL, Selathurai A, Kingwell BA, Bruce CR. Plasma Sphingosine-1-Phosphate Is Elevated in Obesity. PLoS One. 2013;8(9).
128. Chen C, Gong W, Li C, Xiong F, Wang S, Huang J, et al. Sphingosine kinase 1 mediates AGEs-induced fibronectin upregulation in diabetic nephropathy. Oncotarget. 2017;8(45):78660–76.
129. Huang K, Huang J, Chen C, Hao J, Wang S, Huang J, et al. AP-1 regulates sphingosine kinase 1 expression in a positive feedback manner in glomerular mesangial cells exposed to high glucose. Cell Signal. 2014;26(3):629–38.
130. Lan T, Liu W, Xie X, Xu S, Huang K, Peng J, et al. Sphingosine Kinase-1 Pathway Mediates High Glucose-Induced Fibronectin Expression in Glomerular Mesangial Cells. Mol Endocrinol [Internet]. 2011;25(12):2094–105.
131. Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Mohammad G, Siddiquei MM, Alam K, Mousa A, et al. Expression of bioactive lysophospholipids and processing enzymes in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. Lipids Health Dis. 2014;13(1):1–8.
132. Wang L, Xing XP, Holmes A, Wadham C, Gamble JR, Vadas MA, et al. Activation of the sphingosine kinase-signaling pathway by high glucose mediates the proinflammatory phenotype of endothelial cells. Circ Res. 2005;97(9):891–9.
133. Kady N, Yan Y, Salazar T, Wang Q, Chakravarthy H, Huang C, et al. Increase in acid sphingomyelinase level in human retinal endothelial cells and CD34+ circulating angiogenic cells isolated from diabetic individuals is associated with dysfunctional retinal vasculature and vascular repair process in diabetes. J Clin

Lipidol [Internet]. 2017;11(3):694–703.

134. Wu BX, Fan J, Boyer NP, Jenkins RW, Koutalos Y, Hannun YA, et al. Lack of acid sphingomyelinase induces age-related retinal degeneration. PLoS One. 2015;10(7).

135. Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. Prog Lipid Res. 2006;45(1):42–72.

136. Priyadarsini S, Sarker-Nag A, Allegood J, Chalfant C, Karamichos Di. Description of the Sphingolipid Content and Subspecies in the Diabetic Cornea. Curr Eye Res. 2015;40(12):1204–10.

137. Gorska M, Dobrzyn A, Baranowski M. Concentrations of sphingosine and sphinganine in plasma of patients with type 2 diabetes. Med Sci Monit. 2005;11(1):CR35--CR38.

138. Miranda GE, Abrahan CE, Agnolazza DL, Politi LE, Rotstein NP. Ceramide-1-phosphate, a new mediator of development and survival in retina photoreceptors. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(9):6580–8.

139. Newcomb B, Rhein C, Mileva I, Ahmad R, Clarke CJ, Snider J, et al. Identification of an acid sphingomyelinase ceramide kinase pathway in the regulation of the chemokine CCL5. J Lipid Res [Internet]. 2018;jlr.M084202.

140. Munk MR, Jampol LM, Simader C, Huf W, Mittermüller TJ, Jaffe GJ, et al. Differentiation of diabetic macular edema from pseudophakic cystoid macular edema by spectral-domain optical coherence tomography. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(11):6724–33.

141. Hartnett ME, Tinkham N, Paynter L, Geisen P, Rosenberg P, Koch G, et al. Aqueous Vascular Endothelial Growth Factor as a Predictor of Macular Thickening Following Cataract Surgery in Patients With Diabetes Mellitus. Am J Ophthalmol. 2009;148:895–901.